

Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes

Treatment of autoimmune hemolytic anemias

Dra. María Elena Alfonso Valdés, DrC. Antonio Bencomo Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) se basa en la evaluación clínica individual, las características inmunoquímicas de los anticuerpos que las generan y su carácter idiopático o secundario. El tratamiento de las AHAI primarias varía de acuerdo con su clasificación inmunohematológica; en las generadas por anticuerpos calientes el tratamiento de primera línea son los esteroides. Después de la remisión inicial, se disminuye lentamente la dosis hasta alcanzar la de mantenimiento requerida; en los pacientes corticorresistentes y corticodependientes suele emplearse la esplenectomía y el Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD 20), y en menor medida, algunas drogas inmunosupresoras como la azatioprina o la ciclofosfamida. Los pacientes con AHAI por aglutininas frías son refractarios al tratamiento con esteroides y la esplenectomía; los que presentan anemia estable poco sintomática suelen requerir como único tratamiento evitar la exposición al frío, y de requerir tratamiento adicional, el más efectivo es el Rituximab, aunque también se pueden emplear inmunosupresores como la ciclofosfamida y el clorambucil. La hemoglobinuria paroxística a frío generalmente no requiere tratamiento. Las AHAI mixtas se tratan de forma similar a las calientes, mientras que las secundarias a drogas suelen responder satisfactoriamente a la suspensión de la droga y al tratamiento con esteroides. En todos los tipos de AHAI deben evitarse las transfusiones de sangre, excepto cuando hay peligro para la vida, en cuyos casos deben administrarse pequeños volúmenes de concentrados de eritrocitos, en infusión lenta y a 37^o C a los pacientes con anticuerpos fríos.

Palabras clave: anemia hemolítica autoinmune, tratamiento, esteroides, esplenectomía, transfusiones, Rituximab, inmunosupresores.

ABSTRACT

The treatment of autoimmune hemolytic anemias (AIHA) is based on the individual clinical evaluation, immunochemical characteristics of the involved antibodies and the absence or presence of an underlying condition. The treatment of AIHAs varies according to its immunohematological classification. The steroids are the first line therapy for AIHA due to warm antibodies (wAIHA). After the initial remission, the doses should be reduced slowly, until the required maintenance level is reached; steroid-dependent or steroid resistant patients often require splenectomy or treatment with Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) and with less frequency, immunosuppressive drugs as azathioprine or cyclophosphamide. Patients with cold AIHA agglutinins (cAIHA) are resistant to steroids and splenectomy; patients with asymptomatic or stable anemia do not require treatment. Rituximab is the most effective treatment for symptomatic cases, although immunosuppressants such as cyclophosphamide and chlorambucil could be used. Paroxysmal cold hemoglobinuria do not usually require treatment. Mixed type AIHAs may be treated similarly to those with wAIHA. Drug induced AIHAs usually respond to discontinuing the offending drug and steroids treatment. Transfusion should be avoided in AIHAs, except in life threatening situations; if it is required, small volumes of erythrocyte concentrates should be administered, slowly, in cAIHA; the blood should be prewarmed at 37^o C.

Keywords: autoimmune hemolytic anemias, treatment, steroids, splenectomy, transfusions, Rituximab, immunosuppressants

INTRODUCCIÓN

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI), son desórdenes autoinmunes 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 una prueba de antiglobulina directa (PAD) o prueba de Coombs directa positiva. Una PAD positiva no es suficiente para diagnosticar la enfermedad ya que puede ser positiva en algunos pacientes sin anemia y una pequeña proporción de pacientes con la enfermedad pueden tener una PAD negativa.¹

La clasificación de las AHAI se basa en el patrón de globulinas detectadas en la PAD (tabla), las características inmunoquímicas de los autoanticuerpos (calientes o fríos) y en la presencia o ausencia de una enfermedad o condición subyacente (secundaria o primaria), la cual puede tener un impacto en el tratamiento y evolución de la enfermedad.^{2,3}

En las AHAI por anticuerpos calientes los autoanticuerpos suelen ser de la clase IgG y en menor medida IgM e IgA, tienen una temperatura óptima de reacción alrededor de los 37°C y causan hemólisis fundamentalmente extravascular, mediada por macrófagos esplénicos que se unen por su receptor Fc a la inmunoglobulina unida a los eritrocitos.

Las AHAI por anticuerpos fríos pueden presentarse como un síndrome de aglutininas frías (SAF) o una hemoglobinuria paroxística a frío (HPF). Los anticuerpos del SAF son

de la clase IgM, capaces de activar el complemento por su vía clásica y se destruyen predominantemente por los macrófagos del hígado, aunque ocasionalmente pueden activar toda la cascada del complemento y producir hemólisis intravascular con hemoglobinuria. Aunque la temperatura óptima de reacción de los anticuerpos fríos es de 4°C, pueden reaccionar hasta una temperatura de 30°C. El SAF puede ser agudo o crónico. El primero es generalmente secundario a enfermedades linfoproliferativas o a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, mientras que la forma crónica se observa en pacientes de edad avanzada con manifestaciones de anemia ligera o moderada.^{2,3}

La HPF se genera por anticuerpos IgG que actúan como hemolisinas bitérmicas, constituyen una importante causa de hemólisis aguda en niños y suele ser secundaria a infecciones agudas. Las crisis agudas de la HPF pueden ser severas pero suelen resolverse espontáneamente en días o semanas y la recurrencia es rara. En pacientes adultos puede presentarse en forma de un cuadro crónico.³

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.

Las AHAI pueden ser secundarias a infecciones virales, neoplasias linfoides, o enfermedades autoinmunes sistémicas y menos frecuentemente, a trasplantes de órganos o tumores sólidos.^{2,3}

Las AHAI de tipo mixto se caracterizan por la presencia tanto de autoanticuerpos calientes como de autoaglutininas frías. Por último, algunas AHAI son secundarias a drogas.^{1,4}

En la tabla se aprecian las principales características de los diferentes tipos de AHAI.

TRATAMIENTO INICIAL

Las AHAI suelen presentarse en forma de un cuadro agudo con amenaza para la vida, por lo que el paciente suele requerir hospitalización y en ocasiones transfusión de sangre. Una vez realizado el diagnóstico de AHAI, el objetivo inicial es detener el proceso hemolítico lo antes posible, de preferencia en un servicio de hematología.^{5,6}

En todos los casos es recomendable la administración de suplementos de ácido fólico para prevenir la deficiencia de folatos secundaria a la hemólisis crónica.^{6,7}

Debe evaluarse de forma individual la administración de suplementos de Ca y K.⁶

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.^{6,8}

El tratamiento específico de las AHAI varía según el tipo de autoanticuerpo presente y el carácter idiopático o secundario de la enfermedad.

AHAI por anticuerpos calientes

Primera línea de tratamiento. Los pilares de la terapia inicial de la AHAI por anticuerpos calientes son el tratamiento de la enfermedad subyacente, si existe, y el uso de esteroides.⁷ El tratamiento se debe instaurar de inmediato.⁵ En más del 80 % de los casos se logra la remisión con esteroides.^{5,9,10}

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 Hb mayor que 100 g/L.⁵

En los casos graves se deben administrar los esteroides por vía endovenosa.⁶

Una vez controlado el proceso hemolítico se reduce progresivamente la dosis del esteroide, a razón de 2,5-5 mg/día, con un monitoreo cuidadoso de las cifras de Hb y reticulocitos hasta llegar a la dosis mínima eficaz, la que debe mantenerse durante 12 a 18 meses.^{6,7} La mayoría de los autores coinciden en que la dosis máxima para el tratamiento a largo plazo debe ser 15 mg/día.⁵

No existe un consenso general sobre la definición de remisión hematológica parcial o completa y refractariedad en estos casos. La decisión del tratamiento debe hacerse de forma individual, ya que aunque el inicio de las AHAI es agudo, en la mayoría de los casos evoluciona a una enfermedad crónica y el objetivo del tratamiento es mantener al paciente clínicamente estable y prevenir las crisis hemolíticas, con los menores efectos secundarios posibles a corto y largo plazo.⁵

Si después de 3-4 meses con una dosis de prednisona de 5 mg/día el paciente se mantiene en remisión, se puede valorar la suspensión del esteroide.⁵ Debe tenerse en cuenta que las recaídas son frecuentes.

Se estima que la remisión completa sin tratamiento a largo plazo es menor del 20 %.⁵ En nuestra casuística es del 48,57 % (17/35 pacientes).¹¹

Durante el tratamiento con esteroides deben prevenirse las infecciones oportunistas y monitorear otros efectos adversos como hiperglucosemia, hipertensión arterial, alteraciones del crecimiento y desarrollo, aparición de cataratas e hipertensión ocular, sobre todo en los pacientes pediátricos.⁶

El Colegio Americano de Reumatología recomienda administrar bifosfonatos, vitamina D, calcio y suplementos de ácido fólico, a todos los pacientes con terapia esteroidea. Los pacientes refractarios al tratamiento inicial con esteroides deben evaluarse para determinar la existencia de una enfermedad subyacente. Los enfermos con tumores malignos, teratomas ováricos benignos y AHAI por anticuerpos calientes IgM presentan con frecuencia refractariedad a los esteroides.⁵

La transfusión de concentrados de eritrocitos se reserva para los casos que cursan con anemia grave que compromete la vida del paciente. En estos casos, se administrarán pequeños volúmenes de concentrado de eritrocitos (aproximadamente 100 mL), los cuales suelen ser suficientes para corregir los signos de hipoxia y evitar, tanto la sobrecarga circulatoria, como la estimulación de producción de autoanticuerpos mediada por la transfusión.^{6,8} La presencia de la panaglutinina en el plasma dificulta la interpretación de las pruebas pretransfusionales y en pacientes con transfusiones o embarazos previos, existe el riesgo de pasar por alto la presencia de aloanticuerpos de importancia clínica. Si se requiere la transfusión, se deben administrar las unidades menos incompatibles con un ritmo de infusión lento y bajo una vigilancia estrecha.⁷

Segunda línea de tratamiento. Del 20 al 35 % de los enfermos no responden al tratamiento esteroideo (corticorresistencia) o requieren una dosis de mantenimiento elevada para controlar la hemólisis (corticodependencia), por lo que es necesario recurrir a tratamientos de segunda línea, como la esplenectomía o a fármacos y productos biológicos inmunosupresores o inmunomoduladores.¹²

La mejor opción de tratamiento y su secuencia debe evaluarse de forma individual. En la práctica, la selección depende en gran medida de la experiencia del médico de asistencia, de factores del paciente como la edad y la comorbilidad, de la disponibilidad de los medicamentos y de la preferencia del paciente.⁵

Debido a que el bazo es el sitio de elección para la destrucción de los eritrocitos sensibilizados con autoanticuerpos, el tratamiento que más se emplea en los pacientes refractarios a los esteroides es la esplenectomía.¹³ Este proceder tiene un riesgo perioperatorio bajo y una proporción de respuesta favorable superior al 60 %. Aunque las recaídas tardías son frecuentes, existen evidencias de que los pacientes esplenectomizados en recaída requieren dosis menores de esteroides para mantener cifras de Hb aceptables. Una ventaja adicional de la esplenectomía con relación a otras opciones terapéuticas, es que permite lograr una remisión de larga duración o completa.⁵⁻⁷

Los pacientes esplenectomizados tienen un alto riesgo de adquirir infecciones por bacterias encapsuladas, por lo que se recomienda la administración de vacunas contra neumococo, meningococo y hemófilo, previa a la intervención y cada 5 años. Se debe informar a los pacientes el riesgo que tienen de adquirir infecciones y orientarles el uso de antibióticos en caso de presentar fiebre.^{5-7,14}

Otros riesgos a largo plazo de la esplenectomía son los tromboembolismos venosos y en menor proporción la hipertensión pulmonar.⁵

En los casos refractarios al tratamiento con esteroides, esplenectomía o ambos se pueden emplear inmunosupresores, como la ciclofosfamida, la azatioprina y la ciclosporina A o productos biológicos, como el Rituximab, y el Alemtuzumab.^{6,9}

Las mejores opciones con una probada eficacia en corto tiempo son la esplenectomía y la administración de Rituximab.^{5,13}

Los inmunosupresores más utilizados son la ciclofosfamida y la azatioprina por vía oral, en dosis de 2 mg/kg/día y 50 - 100 mg/día, respectivamente, durante varios meses. Una vez obtenida la respuesta debe reducirse la dosis progresivamente. Los porcentajes de respuesta favorable con el tratamiento inmunosupresor oscilan entre el 40 % y el 60 % de los casos.^{6,7,12}

También se puede emplear la ciclofosfamida por vía intravenosa en altas dosis (50 mg/kg/d), durante varios días.^{5,12,15}

Los efectos secundarios a tener en cuenta con el uso de estos fármacos incluyen la mielosupresión, la aparición de neoplasias secundarias y, en el caso de la ciclofosfamida, la cistitis hemorrágica.⁷

En un estudio realizado en el Instituto de Hematología e Inmunología en pacientes adultos con AHAI en el 2009, se observaron resultados satisfactorios con el empleo de los esteroides en el 68,57 % de los casos; el 11,54 % requirió esplenectomía por presentar refractariedad a la terapia con esteroides y el 20 % recibió tratamiento con Inmunosupresores (azatioprina y ciclofosfamida). El 48,57 % (17/35) de los pacientes se mantenía en remisión sin tratamiento.¹¹

Otros inmunosupresores empleados con menos frecuencia son la ciclosporina A en la dosis de 5 mg/kg/día⁶ y el micofenolato de mofetil (MFM).¹⁶

El MFM es un éster del ácido micofenólico que inhibe la proliferación linfocitaria.¹⁶ Se empleó inicialmente en el tratamiento de la psoriasis severa y posteriormente en la prevención del rechazo de trasplante de órganos. Se administra en dosis de 2 g/día en adultos y 12 g/m² en niños. Esta droga se ha empleado con éxito en algunos casos de AHAI y síndrome de Evans, no tiene efectos secundarios significativos y tiene menor riesgo de infecciones que la ciclofosfamida.^{6,17-19}

Otras modalidades de tratamiento empleadas en los casos refractarios, con menores beneficios a largo plazo, incluyen la infusión de concentrado de plaquetas cargadas con vincristina, el danazol, la IgG intravenosa y las plasmaferesis.^{14,13}

El danazol es un esteroide sintético derivado de la etiniltestosterona, que tiene propiedades antiestrogénicas y débilmente androgénicas y reduce de forma significativa los niveles de IgG, IgM e IgA. Los resultados obtenidos en el tratamiento de la AHAI con este fármaco son variables.^{5,14}

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.^{6,13}

Las plasmaféresis pueden ser de utilidad transitoria en los casos de hemólisis fulminante, mientras surte efecto el tratamiento de base.^{7,14,20}

En pacientes con AHAI activa suele haber reticulocitosis; sin embargo, algunos casos presentan reticulocitopenia, al parecer debida a la reacción de los autoanticuerpos con los reticulocitos y las células progenitoras eritroides.²¹ En estos casos, algunos autores han obtenido buenos resultados con la administración subcutánea de eritropoyetina (EPO) en dosis entre 60 y 300 ig dos veces a la semana. Según estos autores, la EPO mejora la anemia en estos pacientes por dos vías: el aumento de la producción de eritrocitos y la subsiguiente disminución de la concentración de autoanticuerpos en la superficie eritrocitaria.²²

En los últimos años, los mejores resultados se han obtenido con el uso del Rituximab.^{5,12, 23}

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD 20 (marcador pan B), quimérico (con regiones constantes de IgG1 humana y regiones variables murinas), que provoca la depleción selectiva de los linfocitos B a través del complemento, de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y de la inducción de apoptosis, por lo que se emplea en el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas o inmunológicas en las que los linfocitos B juegan un papel patogénico.^{24,25} Se empleó inicialmente en el tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkiniano y se extendió con posterioridad al tratamiento de otras enfermedades hematológicas como las anemias hemolíticas autoinmunes, la púrpura trombocitopénica inmune, el síndrome de Evans y la macroglobulinemia de Waldenström.²⁴⁻²⁹

Otros mecanismos de acción alternativos del Rituximab en las enfermedades autoinmunes referidos en la literatura, son: la modulación de las funciones globales de los linfocitos B, el bloqueo de receptores y la interferencia con las células presentadoras de antígenos.^(30,31) Algunos investigadores sugieren que los inmunocomplejos Rituximab-células B, atraen las células efectoras que expresan receptores Fc α , disminuyen su acción efectora y por tanto, la inflamación y la destrucción tisular.³²

El Rituximab se administra en dosis de 375 mg/m² semanales, por 4 semanas, después de la vacunación antineumocócica y anti hemophilus. Está contraindicado en el embarazo.⁶

En un análisis multicéntrico retrospectivo realizado en Bélgica en pacientes con AHAI refractarios a los esteroides y la esplenectomía, tratados con Rituximab, se obtuvo una respuesta favorable en el 72,5 % de los casos, con una media de duración de 15 meses (rango de 0,5 - 62), y una la sobrevida libre de progresión de la enfermedad del 72 % al año y el 56 % a los 2 años. Este estudio confirma que el Rituximab induce una respuesta favorable en la mayoría de los pacientes.³³

Los pacientes con tratamiento esteroideo previo al empleo del Rituximab, deben continuar con los esteroides hasta que aparezcan los primeros signos de respuesta con Rituximab.⁵

Entre los efectos negativos secundarios al tratamiento con Rituximab se han reportado infecciones (reactivación de la hepatitis B, infecciones por virus de la varicela y Parvovirus B 19),^{34,35} disminución de la respuesta inmune humoral,³⁶ neutropenia y trombocitopenia.^{25,37}

Otro producto biológico empleado en el tratamiento de las AHAI primarias y secundarias es el Alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti CD 52), en dosis de 30 mg tres veces a la semana, hasta por 12 semanas.^{6,38} Algunos autores sugieren que su acción se debe a la inducción de desregulación de la actividad de los linfocitos T.⁽³⁹⁾ Su toxicidad es alta.⁴⁰

En los casos refractarios más graves en los que la evolución de la enfermedad supone un riesgo vital, se ha usado el trasplante alogénico de médula ósea, aunque con resultados poco alentadores.^{7,12,41}

Una vez lograda la remisión de la enfermedad, el especialista debe valorar cada 3 o 4 meses a los pacientes a través de la evaluación clínica, de la lámina de periferia y la PAD.⁶

En los casos en recaída debe evaluarse la posible presencia de un proceso subyacente, fundamentalmente una enfermedad autoinmune sistémica o una hemopatía maligna.⁶

Los pacientes con AHAI secundaria, se tratan de forma similar a las AHAI primarias, además del tratamiento de la enfermedad de base. Con frecuencia solo con este último se logra la remisión de la hemólisis.^{5,14}

Síndrome de aglutininas frías

Los cuadros de AHAI por anticuerpos fríos que cursan con anemia moderada de forma estable, suelen requerir como único tratamiento evitar la exposición al frío.^{7,30,42}

Los esteroides tienen poca o ninguna eficacia en las AHAI por anticuerpos fríos,^{7,14} pocos casos responden a ellos y cuando lo hacen suelen requerir altas dosis de mantenimiento.³⁰

Debido a que la hemólisis extravascular en estos casos no ocurre selectivamente en el bazo, la esplenectomía tiene poca eficacia.³⁰

Según Berentsen, los criterios para iniciar una terapia con drogas en las AHAI por aglutininas frías son: la presencia de anemia sintomática, la dependencia de transfusiones o la presencia de síntomas circulatorios importantes.³⁰

El tratamiento más efectivo en este tipo de AHAI en la actualidad es el Rituximab, con una respuesta media de 11 meses.^{7,12,43,44}

Otros autores han obtenido buenas respuestas en pacientes refractarios al Rituximab, con el anticuerpo monoclonal anti C5, Eculizumab.⁴⁵

En los casos secundarios a hemopatías, el tratamiento de elección es el de la enfermedad de base.³⁰

En los niños y adolescentes es frecuente la etiología infecciosa por lo que deben administrarse antibióticos.⁶

En casos graves puede emplearse la plasmaféresis o la adsorción de anticuerpos.⁶ La plasmaféresis con criofiltración se ha empleado con éxito en la preparación prequirúrgica de pacientes con alto título de anticuerpos fríos.⁴⁶

Otros tratamientos empleados son los inmunosupresores como el clorambucil y la ciclofosfamida y los análogos de las purinas, como la fludarabina. Sin embargo, al parecer la inmunosupresión inespecífica no es muy útil en estos pacientes y solo se observa una respuesta favorable con el empleo de inmunosupresión más específica, como el caso del Rituximab, que actúa sobre el clon B patogénico.³⁰

Berentsen, en 2011 reportó buenos resultados con el tratamiento combinado de Rituximab y Fludarabina oral en dosis de 40 mg/m², aún en pacientes que no respondieron a monoterapia anterior con Rituximab.³⁰

En nuestra institución atendemos tres pacientes adultos con SAF, uno de los cuales realizó una remisión de corta duración con Rituximab, pero requirió con posterioridad tratamiento con prednisona. Los dos restantes se mantienen estables con tratamiento con inmunosupresores (ciclofosfamida y clorambucil).

Las transfusiones de concentrados de eritrocitos deben reservarse para situaciones graves y se aconseja transfundir el menor volumen posible, de forma lenta y a 37°C. Para evitar problemas técnicos en la determinación de los grupos sanguíneos, la detección de aloanticuerpos y las pruebas de compatibilidad, debidos a la autoaglutinación, estos estudios deben realizarse a 37°C.^{7,30}

Hemoglobinuria paroxística a frío

En la mayoría de los casos, el tratamiento es de soporte: evitar la exposición al frío y la transfusión de eritrocitos en caso de anemia intensa. Con frecuencia la hemólisis cesa de forma espontánea.^{3,14}

El uso de esteroides en estos casos es controversial y en algunos pacientes adultos se ha empleado la ciclofosfamida.¹⁴

En los casos graves, la plasmaféresis puede tener una eficacia transitoria.⁷

La HPF secundaria a sífilis responde bien al tratamiento de la infección.

AHAI DE TIPO MIXTO

En general, los pacientes con este tipo de AHAI exhiben una respuesta muy favorable a la terapia esteroidea y con frecuencia no requieren transfusiones de eritrocitos. El tratamiento de este tipo de AHAI es similar al de la producida por anticuerpos calientes.⁴⁷

AHAI SECUNDARIAS A DROGAS

La primera medida a adoptar es la suspensión de la droga.⁴⁸ En los casos en los que se requiera tratamiento adicional, se aplicará el recomendado para las AHAI por anticuerpos calientes.

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

Tomando en consideración el papel de las células Th17 y la IL 17 en la fisiopatogenia de varias enfermedades autoinmunes incluidas las AHAI,⁴⁹ la elaboración de nuevos productos biológicos inmunomoduladores puede ofrecer perspectivas favorables para el tratamiento de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien Klin Wochenschr.* 2008; 120(5-6): 136-51.
2. Petz LD. Diagnostic complexities in autoimmune hemolytic anemias. *Transfusion.* 2009 Feb; 49(2): 202-3.
3. Petz LD. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Rev.* 2008 Jan; 22(1): 1-15.
4. Bencomo A, Alfonso ME, Alfonso Y, Salazar MY. Procedimientos para la determinación e identificación de anticuerpos eritrocitarios. Pruebas de compatibilidad pretransfusional. En: Suardíaz J, Cruz C, Colina A: Laboratorio Clínico. La Habana: Ciencias Médicas; 2004. p. 575-92.
5. Lechner K, Jäger /FONT>. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood.* 2010 Sep 16; 116(11): 1831-8.
6. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune. México: secretaria de Salud; 2010. (citado 3 de dic 2012). Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/389_GPC_Diagnostico_y_tratamiento_de_ANEMIA_HEMOLITICA_AUTOINMUNE/GER_ANEMIA_HOMOLITICA_AUTOINMUNE_ADQUIRIDA.pdf

8. López M. Anemias hemolíticas autoinmunes, 2010. (citado 26 dic 2012). Disponible en: http://www.mgyf.org/medicinageneral/revista_127/pdf/186-191.pdf
9. Alfonso ME, Bencomo AA, Cortina L, Hernández P, López MR. Medicina Transfusional. En: Suardiá J, Cruz C, Colina A. Laboratorio Clínico. La Habana: Ciencias Médicas; 2004.p. 611-45
10. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Jun; 24(4): 309-15.
11. Gupta V, Shukla J, Bhatia BD. Autoimmune hemolytic anemia. *Indian J Pediatr*. 2008 May; 75(5): 451-4.
12. Alfonso ME, Bencomo AA, Espinosa E, Guerrero R, Guerra E, Guerrero AI. Caracterización de pacientes adultos con anemia hemolítica autoinmune atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. [serie en internet]. 2009 Dic [citado 3 dic 2012]; 25(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000300005&lng=es
13. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol*. 2011 Dec; 4(6): 607-18.
14. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults *Blood*. 2011 Oct; 118(15): 4036-40.
15. Petz LD. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol*. 2001 Nov; 8(6): 411-6.
16. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002 Jul 15; 100: 704-6
17. Navarro A, Jimenez I, Galera AM, Fuster JL. Micofenolato mofetilo como alternativa de tratamiento de la anemia hemolítica autoinmunitaria crónica corticodependiente *An Pediatr (Barc)*. 2012 Jul; 77(1): 64-5.
18. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, Lambotte O, Dreyfus M, Delfraissy JF, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol*. 2005 Jul; 75(1): 60-4.
19. Farruggia P, Macaluso A, Tropa S, Genova S, Paolicchi O, Di Marco F, et al. Effectiveness of cyclosporine and mycophenolate mofetil in a child with refractory evans syndrome. *Pediatr Rep*. 2011 Jun 16; 3(2): e15.
20. Zwerner J, Fiorentino D. Mycophenolate mofetil. *Dermatol Ther*. 2007 Jul-Aug; 20(4): 229-38.

21. Brauer DL, Edelman B, Rapoport AP, Hess JR, Akpek G. Plasma exchange and rituximab treatment for lenalidomide-associated cold agglutinin disease. *Transfusion*. 2012 Nov; 52(11): 2432-5.
22. Mangan KF, Besa EC, Shadduck RK, Tedrow H, Ray PK. Demonstration of two distinct antibodies in autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia and red cell aplasia. *Exp Hematol*. 1984; 12(10): 788-93.
23. Arbach O, Funck R, Seibt F, Salama A. Erythropoietin May Improve Anemia in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Reticulocytopenia. *Transfus Med Hemother*. 2012 Jun; 39(3): 221-3.
24. Kuzmanovic M, Jurisic V. Rituximab for treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Indian Pediatr*. 2012 Aug; 49(8): 672-4.
25. Oyama Y, Papadopoulos EB, Miranda M, Traynor AE, Burt RK. Allogeneic stem cell transplantation for Evans syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Nov; 28(9): 903-5.
26. Mantadakis E, Danilatou V, Stiakaki E, Kalmanti M. Rituximab for Refractory Evans Syndrome and other immune-mediated hematologic diseases. *Am J Hematol*. 2004 Nov; 77(3): 303-10.
27. Quartier P, Brethon B, Philippet P, Landman-Parker J, Le Deist F, Fischer A. Treatment of childhood autoimmune haemolytic anaemia with rituximab. *Lancet*. 2001 Nov 3; 358(9292): 1511-3.
28. Fozza C, Longinoti M. Use of Rituximab in autoimmune hemolytic anemia associated with non-hodgkin lymphomas *Adv Hematol*. 2011; 2011: 960137.
29. Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, Tefferi A. Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003 Nov; 78(11): 1340-6.
30. D'Arena G, Laurenti L, Capalbo S, D'Arco AM, De Filippi R, Marcacci G, et al. Rituximab therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2006 Aug; 81(8): 598-602.
31. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2011 May; 153(3): 309-17.
32. Mease, PJ. B-cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol*. 2008 Jul; 35(7): 1245-55.
33. D'Arena G, Taylor RP, Cascavilla N, Lindorfer MA. Monoclonal antibodies: new therapeutic agents for autoimmune hemolytic anemia? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2008 Mar; 8(1): 62-8.
34. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffet A, et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med*. 2009 Nov; 266(5): 484-91.

35. Song KW, Mollee P, Patterson B, Brien W, Crump M. Pure red cell aplasia due to parvovirus following treatment with CHOP and rituximab for B-cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2002 Oct; 119(1): 125-7.
36. Bermudez A, Marco F, Conde E, Mazo E, Recio M, Zubizarreta A. Fatal visceral varicella-zoster infection following rituximab and chemotherapy treatment in a patient with follicular lymphoma. *Haematologica.* 2000 Aug; 85(8): 894-5.
37. Van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood.* 2002 Sep; 100(6): 2257-9.
38. Larrar S, Guitton C, Willems M, Bader-Meunier B. Severe hematological side effects following Rituximab therapy in children. *Haematologica.* 2006 Aug; 91(8 Suppl): ECR36.
39. Osterborg A, Karlsson C, Lundin J. Alemtuzumab to treat refractory autoimmune hemolytic anemia or thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia *Curr Hematol Malig Rep.* 2009 Jan; 4(1): 47-53.
40. Reda G, Maura F, Gritti G, Gregorini A, Binda F, Guidotti F, et al. Low-dose alemtuzumab-associated immune thrombocytopenia in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2012 Sep; 87(9): 936-7.
41. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, Killick SB, Lucas G, Griffiths R, et al. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *Br J Haematol.* 2001 Sep; 114(4): 891-8.
42. Oyama Y, Papadopoulos EB, Miranda M, Traynor AE, Burt RK. Allogeneic stem cell transplantation for Evans syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Nov; 28(9): 903-5.
43. Dacie, J. Treatment and prognosis of cold antibody AIHA. En: Dacie J ed. *The Haemolytic Anaemias.* London: Churchill Livingstone; 1992 .p. 5028.
44. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004 Apr 15; 103(8): 2925-8.
45. Tanaka H, Hashimoto S, Sugita Y, Sakai S, Takeda Y, Abe D, et al. Occurrence of lymphoplasmacytic lymphoma 6 years after amelioration of primary cold agglutinin disease by rituximab therapy. *Int J Hematol.* 2012 Oct; 96(4): 501-5.
46. Roth A, Hüttmann A, Rother RP, Dührsen U, Philipp T. Long-term efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood.* 2009 Apr 16; 113(16): 3885-6.
47. Siami FS, Siami GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veterans Administration hospital. *Ther Apher Dial.* 2004 Oct; 8(5): 398-403.

48. Win N, Tiwari D, Keevil VL, Needs M, Lakhani A. Mixed-type autoimmune haemolytic anaemia: unusual cases and a case associated with splenic T-cell angioimmunoblastic non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Apr; 12(2): 159-62.

49. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Jul; 11(4): 635-42.

Recibido: febrero 12, 2013

Aceptado: junio 2, 2013

Dra. María Elena Alfonso Valdés. INSTITUTO DE HEMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA.
Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA
Tel (537) 643 8695, 8268
Fax (537) 644 2334
Email: rchematologia@infomed.sld.cu