

Incompatibility of erythrocyte antibodies and its importance in the immunohematological diagnosis of hemolytic anemias

Incompatibilidad de anticuerpos eritrocitarios y su importancia en el diagnóstico inmunohematológico de anemias hemolíticas

Autores:

Acosta-Quiroz, Alissón Estefania
Universidad Estatal del Sur de Manabí
Egresado de la carrera de Laboratorio Clínico
Jipijapa – Ecuador



acosta-alisson4293@unesum.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-0607-1593>

Yela-Chalar, Thais Dayanara
Universidad Estatal del Sur de Manabí
Egresado de la carrera de Laboratorio Clínico
Jipijapa – Ecuador



yela-thais6299@unesum.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-6883-5536>

Lic. Mina-Ortiz, Jhon Bryan, A.B.D.L.
Magister en análisis biológico y diagnóstico de laboratorio
Licenciado en Laboratorio Clínico
Universidad Estatal del Sur de Manabí
Carrera de Laboratorio clínico, Facultad de Ciencias de la Salud
Jipijapa – Ecuador



jhon.mina@unesum.edu.ec



<https://orcid.org/0000-0002-3455-2503>

Fechas de recepción: 04-ENE-2024 aceptación: 08-FEB-2024 publicación: 15-MAR-2024



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Resumen

La anemia hemolítica autoinmune es producto de la destrucción de los hematíes a causa de que el organismo actúa formando anticuerpos específicos contra antígenos de sus propios eritrocitos, a pesar de ser un tipo de anemia poco común, es importante realizar un diagnóstico a tiempo. Los anticuerpos irregulares son aquellas proteínas naturales que pueden ocurrir como resultado de la exposición a antígenos de glóbulos rojos extraños por trasplante, transfusión o incompatibilidad materno-fetal. El objetivo del estudio fue analizar incompatibilidad de anticuerpos eritrocitarios y la importancia en el diagnóstico inmunohematológico de anemias hemolíticas. Se utilizó un diseño documental de tipo descriptivo, basado en la revisión sistemática de información. Los artículos fueron obtenidos de las bases de datos Scielo, PubMed, NCBI, Dialnet, Redalyc, Springer y Google académico. Los resultados mostraron que los síntomas clínicos y parámetros evaluados en pacientes diagnosticados con anemia fue más frecuente la ictericia como característica clínica asociada al aumento de bilirrubina. Se evidenció la presencia de anticuerpos irregulares desencadenantes de anemias hemolíticas, los más frecuentes fueron: el sistema Kell y Rhesus, para la detección de este trastorno autoinmune prevalecieron las técnicas inmunohematológicas de antiglobulina directa e indirecta para su detección, mientras que para su identificación predominaron los paneles celulares. Las complicaciones más destacadas en la anemia hemolítica fueron las coagulopatías causantes de varios decesos que han contribuido al aumento del índice de mortalidad en distintos territorios.

Palabras clave: Autoanticuerpos; Autoinmune; Transfusión sanguínea; Antiglobulina; Aloinmunización

Abstract

Autoimmune hemolytic anemia is the result of red blood cell destruction caused by the body forming specific antibodies against antigens on its own red blood cells. Although it is an uncommon type of anemia, it is important to diagnose it in time. Irregular antibodies are those natural proteins that can occur as a result of exposure to foreign red cell antigens by transplantation, transfusion or maternal-fetal incompatibility. The aim of the study was to evaluate erythrocyte antibody incompatibility and its importance in the immunohematologic diagnosis of hemolytic anemias. A descriptive documentary design was used, based on the systematic review of information. The articles were obtained from the databases Scielo, PubMed, NCBI, Dialnet, Redalyc, Springer and Google Scholar. The results showed that the clinical symptoms and parameters evaluated in patients diagnosed with anemia were more frequent jaundice as a clinical feature associated with increased bilirubin. The presence of irregular antibodies that trigger hemolytic anemias was evidenced, the most frequent were: Kell and Rhesus system, for the detection of this autoimmune disorder the immunohematological techniques of direct and indirect antiglobulin prevailed for its detection, while for its identification the cellular panels predominated. The most important complications in hemolytic anemia were coagulopathies, which have caused several deaths that have contributed to the increase in the mortality rate in different territories.

Keywords: Autoantibodies; Autoimmune; Blood transfusion; Antiglobulin, Alloimmunization

Introducción

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es producto de la destrucción de los hematíes a causa de que el organismo actúa formando anticuerpos (Ac) específicos contra antígenos (Ag) de sus propios eritrocitos, a pesar de ser un tipo de anemia poco común, es importante realizar un diagnóstico a tiempo, debido a que este trastorno se ve camuflado, ya que su sintomatología puede ser ausente o similar a otras anemias, además que puede estar asociado a diversas patologías, estado de gestación e inclusive por la administración de ciertos fármacos; por lo tanto ocasiona que esta patología no pueda detectarse de inmediato y conlleve a una hemólisis extra o intravascular progresiva.

Los Ac irregulares son aquellas proteínas naturales que pueden ocurrir como resultado de la exposición a Ag de glóbulos rojos (GR) extraños por trasplante, transfusión o incompatibilidad materno-fetal. En varios casos, se ha logrado detectar en pacientes sin antecedentes de transfusión o embarazo (1).

La AHA es una alteración hemolítica adquirida en el que los Ac dirigidos contra los epítomos de la superficie de los hematíes ocasionando la destrucción prematura de los GR, lo que conlleva a padecer anemia. Aunque inusual es una de las formas más frecuentes de enfermedades hemolíticas adquiridas, se puede presentar en algunas edades, sin embargo, es más habitual en adultos mayores y generalmente está asociada a otros trastornos autoinmunes (2).

Mundialmente se estima que la incidencia de anemias hemolíticas autoinmune es de 1,77 casos por 100 000 personas por año, siendo la de aglutininas calientes la más común, representando aproximadamente dos tercios de todos los casos, seguido de las aglutininas frías en 15% -20% de los casos. Además de las de tipo mixto presentes entre un 5%-10% y la criohemoglobinuria paroxística siendo la menos común (3).

En la región Latinoamericana, como en Costa Rica en un estudio publicado en 2020 se hallaron frecuencias del fenotipo Rh negativo del 8,0% en pacientes, mientras que en donantes fue de un 6,1%. Se presentaron frecuencias de los antígenos C, E, e, c y K. Entre los cuales prevaleció el antígeno e y c (4).

Además, un estudio realizado en el 2021 en el municipio de Recife localizado en Brasil describió la prevalencia de Ac irregulares, presentando resultados destacados en pacientes de embarazadas, se presentaron entre mujeres de 15 y 19 años con el 41%, el 45% entre 20 y 34 años y el 14% sucedieron en mayores de 35 años. Aquello indica la necesidad de hacer énfasis en las políticas de atención prenatal y dar la importancia del caso a la atención en mujeres embarazadas en el grupo de edad más joven (5).

En Ecuador, según la revista Acta bioquímica clínica latinoamericana, mediante un estudio realizado en 2019 se evidenció una prevalencia de Ac antieritrocitarios del 0,27%, además de ser más frecuentes en el género femenino en edades fértiles. Los Ac encontrados se relacionaron con los sistemas Kell, Rh, Kidd y Duffy. También se destacó la presencia de Ac anti-D en pacientes con factor Rh positivo lo cual planteó la posibilidad de que en la población existan Ag D parciales (6).

La incompatibilidad ABO de los hematíes conduce a una extensa lisis mediada por el complemento, especialmente en condiciones de transfusión de eritrocitos. El grupo sanguíneo ABO es el grupo sanguíneo clínicamente más relevante debido a que las inmunoglobulinas M (IgM) e IgG son reguladas contra los Ag del grupo sanguíneo ABO (isohemaglutinina) en todos los individuos excepto en el grupo AB. Además de la transfusión de sangre, la incompatibilidad ABO puede causar hemólisis en trasplantes de órganos, enfermedad hemolítica en recién nacidos, síndrome del linfocito pasajero y uso de inmunoglobulina intravenosa (7,8).

Es importante prevenir las incompatibilidades ABO siempre que sea posible debido a que puede generar consecuencias clínicas importantes y es sustancial anticipar las complicaciones cuando no se puedan evitar las incompatibilidades. La incompatibilidad sanguínea bajo el sistema ABO se debe a la presencia de moléculas que se ubican en la superficie de células sanguíneas específicas de una persona con sangre tipo A, B, AB u O, como si recibiera sangre tipo O, estas moléculas actúan directamente como una respuesta inmunitaria inducida por antígenos (9).

La AHA es una enfermedad muy irregular que varía desde totalmente compensada hasta posiblemente crónica, principalmente debido a una mayor destrucción de eritrocitos autólogos por varios mecanismos inmunitarios (10).

Se presenta de dos formas, la primaria que es denominada idiopática y secundaria que puede ser de tipo cálido y frío cada una con diferentes causas. La AHA por Ac calientes se puede presentar de forma idiopática alrededor del 50% de los casos, o secundaria a enfermedades como: síndromes linfoproliferativos, lupus eritematoso, leucemia linfocítica crónica, entre otros, se puede desarrollar de forma aguda o crónica. La subclase de IgG conformada que predomina es la IgG1 y en menor proporción IgG3, siendo estos dos tipos de subclases de inmunoglobulinas G las que fijan con mayor avidez complemento (11).

La AHA de tipo frío es poco usual, su isotipo de inmunoglobulina es IgM y representa aproximadamente del 10 al 20% de este tipo de anemias y se lo conoce como síndrome de aglutinaciones frías debido a que la hemólisis generada por estos Ac actúa con mayor eficiencia entre los 0 y 20°C. Por lo general, es idiopático, pero a menudo está relacionado con infecciones, en particular por *Mycoplasma pneumoniae*, y la presencia de Ac contra el

antígeno I, incluso se han reportado casos asociados con mononucleosis infecciosa, VIH, hepatitis C, influenza, citomegalovirus, rubéola, varicela, sarampión, sífilis, malaria, endocarditis bacteriana, etc y en menor frecuencia suele ser provocada por trastornos autoinmunes concomitantes (10,12).

Es primordial realizar pruebas para la determinación de la compatibilidad de la unidad de sangre extraída con el receptor. Actualmente, estas pruebas inmunohematológicas son ejecutadas por equipos biomédicos y, dependiendo de su nivel de automatización, requieren mayor o menor intervención por parte de técnicos de laboratorio clínico (84).

Los Ac irregulares son proteínas elaboradas por exposición previa a Ag desconocidos para el sistema inmunitario del individuo, su relevancia clínica radica en la capacidad para producir algún tipo de efecto adverso como una reacción hemolítica. La prueba de rastreo de anticuerpos irregulares detecta la presencia de otro sistema de anticuerpos sensibilizantes, es decir, o el paciente o donante ha desarrollado Ac debido a una transfusión previa de componentes sanguíneos. Se emplea este método como parte de los análisis previos a la transfusión. Si se detecta un anticuerpo irregular y se determina su especificidad, puede estar asociado a uno o más anticuerpos (13,14).

Por otro lado, el suero de Coombs utilizado en la PAD (Prueba de Anticuerpos Directos) es una antiglobulina antihumana que detecta inmunocomplejos en la membrana eritrocitaria mediante hemaglutinación. Los ensayos de aglutinación en microcolumna pueden identificar al menos 100-500 moléculas de inmunoglobulina y 400-1100 de C3 por GR. En caso de una PAD positiva o negativa con sospecha clínica, se recomienda realizar una PAD monoespecífica para identificar individualmente cada proteína (IgG, IgM, IgA y/o C3b, C3d) unida a la membrana eritrocitaria (86).

Los anticuerpos reactivos contra panel (PRA) son otro método de laboratorio para evaluar la sensibilización contra los antígenos Leucocitarios Humanos (HLA). Se está reemplazando gradualmente por el PRA calculado (cPRA), que utiliza pruebas cruzadas virtuales en un ordenador para evaluar la compatibilidad entre los aloanticuerpos anti-HLA del receptor y los antígenos HLA de una muestra representativa de la población. Tanto el PRA como el cPRA permiten clasificar a los pacientes y promover una distribución más justa y equitativa de los órganos (15).

La incompatibilidad sanguínea sigue siendo un factor importante en la morbilidad y mortalidad humana, debido a que la incompatibilidad transfusional puede llegar a ser mortal en algunas condiciones, incluso en pequeñas cantidades. Además, al generar destrucción inmediata de los GR a nivel endovascular, desencadena la coagulación extravascular, insuficiencia renal y finalmente la muerte (7).

Por esta razón el propósito de la investigación es analizar la importancia de las pruebas analíticas de laboratorio en la detección temprana de la anemia hemolítica causada por incompatibilidad de anticuerpos eritrocitarios. Se busca demostrar que la implementación de pruebas analíticas puede contribuir a la identificación oportuna de esta condición, lo que a su vez podría prevenir la progresión rápida de los síntomas y complicaciones graves en los pacientes. De acuerdo con la problemática expuesta, nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Cuál es la incompatibilidad de anticuerpos eritrocitarios y la importancia en el diagnóstico inmunohematológico de anemias hemolíticas?

Material y métodos

Diseño y tipo de estudio

El presente estudio tuvo un diseño documental y fue de tipo descriptivo, basado en la revisión sistemática de información.

Estrategia de búsqueda

Se realizó la indagación de artículos en bases de datos como Scielo, PubMed, NCBI, Dialnet, Redalyc, Springer y Google académico. Las palabras utilizadas para la estrategia de búsqueda fueron “anticuerpos eritrocitarios”, “anemia hemolítica autoinmune”, “incompatibilidad de anticuerpos”, “diagnóstico” “anticuerpos antieritrocitarios” o mediante la combinación con operadores booleanos: anemia hemolítica autoinmune and diagnóstico; incompatibilidad de anticuerpos and anemia hemolítica autoinmune; “anticuerpos antieritrocitarios” or “anemia hemolítica autoinmune”.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión abarcaron documentos o artículos científicos en idioma español, inglés, portugués, francés y tailandés; publicados en los últimos 10 años además de páginas web oficiales de entes mundiales, regionales y nacionales tales como la OMS, OPS y el MSP. Por otro lado, los criterios de exclusión comprendieron artículos de revisión, tesis, informes de casos, opiniones de expertos y resúmenes, así como, estudios realizados en animales e investigaciones con información incompleta.

Luego de la ejecución de la búsqueda basándose en los criterios de inclusión y exclusión, la información fue agrupada en una matriz para una organización adecuada.

Consideraciones éticas

Entre las consideraciones éticas se respetaron los derechos de autor empleando la citación correcta de información usando las normas Vancouver considerando los puntos para las



buenas prácticas de publicación en investigación de acuerdo con la National Research Council of the National Academies que indica lo posterior:

- Proponer, realizar y presentar con honestidad intelectual los resultados de la investigación que describan con precisión las contribuciones de los autores a la propuesta de investigación y/o sus hallazgos (16).
- Equidad en la revisión de artículos científicos (proceso de revisión por pares), que promueve la interacción y el intercambio de recursos entre diferentes entornos científicos (16).
- Transparencia sobre los conflictos de interés y protección de las personas involucradas en las investigaciones (16).
- Proteger a las personas durante la investigación y respetar la responsabilidad mutua de los investigadores (16).

Resultados

Tabla 1. Síntomas y parámetros de laboratorio alterados en pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos eritrocitarios.

Autor	País	Año	Metodología	Población	Síntomas clínicos	Parámetros
Hernandez A y col. (17)	México	2017	Estudio retrospectivo unicéntrico	89 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Coluria (23,6%) • Esplenomegalia (37,7%) • Ictericia (78,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (6,3 g/dL) • B.T (2,9 mg/dL) • B.I (2,2 mg/dL) • Reticulocitos (5,7%) • LDH (475 UI/L)
Yarali N y col. (18)	Turquía	2018	Estudio retrospectivo	21 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia/ Esplenomegalia (52,3%) • Ictericia (57%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (6,6 g/dL) • Reticulocitos (10,6 %) • B.T (3,85 mg/dL) • LDH (984 U/L)
Palmezano J y col. (19)	Colombia	2018	Estudio observacional, descriptivo de corte transversal retrospectivo	42 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia (60%) • Debilidad (62%) • Palidez (83%) 	<ul style="list-style-type: none"> • LDH (824 U/L) • Reticulocitos (10,2%) • B.T (3,2 mg/dL)
Sekhar D y col. (20)	India	2018	Estudio observacional	13 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia (46,2%) • Fiebre (53,8%) • Dolor abdominal (53,8%) • Disnea (61,5%) • Organomegalia (61,5%) • Debilidad (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (5,92 mg/dL) • Reticulocitos (11,3%) • B.T (3,8 mg/dL) • LDH (1470 UI/L)

Sánchez N y col. (21)	España	2020	Estudio descriptivo transversal	25 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos y/o dolor abdominal (40%) • Hepatoesplenomegalia (48%) • Coluria (48%) • Ictericia (64%) • Palidez (68%) • Fiebre (72%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (5,4 g/dL)
Habiba U y col. (22)	Pakistán	2020	Estudio transversal de tipo descriptivo	90 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor articular (5%) • Dolor abdominal (10%) • Fiebre (10%) • Hepatomegalia (10 %) • Linfadenopatía (10 %) • Disnea (15%) • Palidez (20%) • Hepatoesplenomegalia (20%) • Visceromegalia (20%) • Esplenomegalia (50%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (7,0 g/dL)
Boyadjian, M (23)	Francia	2020	Estudio observacional retrospectivo	73 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia (8,2%) • Dolor abdominal (13,7%) • Hepatomegalia (28,8%) • Hemoglobinuria (52,1%) • Ictericia (64,4%) • Palidez (75,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (3,9 g/dl) • Reticulocitos (13,3%) • LDH (1.601 UI/L) • B.I (45 µmol/L)
Shim Y y col. (24)	Corea	2020	Estudio retrospectivo multicéntrico	369 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal (3,4%) • Hepatomegalia (5,7%) • Esplenomegalia (23,6%) • Ictericia (69,2%) • Palidez (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (7,5 g/dL) • Reticulocitos (5,5%) • B.T (2,4 mg/dL) • B.D (0,7 mg/dL) • LDH (856 UI/L)
Vinod P y col. (25)	India	2021	Estudio retrospectivo	22 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia (33,33%) • Hemoglobinuria (33,33%) • Esplenomegalia (52,38%) • Hepatomegalia (76,19%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (5,02 g/dL) • Reticulocitos (20,5 %)
Satyam A y col. (26)	India	2021	Estudio prospectivo	11 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinuria (27,2%) • Fiebre (45,4 %) • Esplenomegalia (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (9,0 g/dL) • B.T (2,0 mg/dL)
Krushna G y col. (27)	India	2021	Estudio de cohorte prospectivo	62 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia (11,2%) • Esplenomegalia (32,2%) • Ictericia (62,9%) • Palidez (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (5,5 g/dL) • Reticulocitos (4,2 %) • B.I (3.1 mg/dL) • LDH (979 UI/L)
Sudipta S y col. (28)	India	2021	Estudio prospectivo	83 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolores abdominales (37,1%) • Ictericia (44,1%) • Disnea (52,8%) • Fiebre (69,4%) • Debilidad (96,1%) • Palidez (96,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (8,2 g/dL) • Reticulocitos (6,1 %) • LDH (822 UI/dL) • B.T 1,54 mg/dL
Fan y col. (29)	China	2016	Estudio retrospectivo	74 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia (30,9%) • Ictericia (41,2%) • Hepatomegalia (47,1%) • Fiebre (54,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (6,1 g/dL) • B.T (2,0 mg/dL) • LDH 596,4 U/L

Umer S y col. (30)	India	2023	Estudio observacional prospectivo	50 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestaciones cardíacas (24%) • Facies hemolítica (26%) • Hepatomegalia (30%) • Esplenomegalia (60%) • Ictericia (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (5,0-8,0 g/dL) • B.T (3,1 mg/dl) • Ferritina (1400 ng/dl)
Amina A y col. (31)	Egipto	2023	Estudio retrospectivo	30 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas/vómitos (4%) • Dolor de cabeza (16%) • Dolor muscular (18%) • Fiebre (20%) • Ictericia (76%) • Hemoglobinuria (82%) • Palidez (98%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hb (5,40 g/dL) • Reticulocitos (10%)

De acuerdo con la **Tabla 1**, los síntomas clínicos y parámetros evaluados en pacientes diagnosticados con anemia según las investigaciones realizadas en diferentes países: 3 del continente europeo, 2 del americano, 9 del asiático y 1 del africano. Por consiguiente, la ictericia caracterizada por la coloración amarillenta de piel y mucosas fue más frecuente, debido a la destrucción crónica de hematíes, seguido de la organomegalia constituida por el aumento de tamaño de órganos, principalmente del hígado y bazo. En cuanto a los parámetros de laboratorio se evidencia la disminución crítica de la Hgb con valores que oscilan desde 3,0 a 6,0 mg/dL, a diferencia de las bilirrubinas, el lactato deshidrogenasa láctica y los reticulocitos que se reflejan aumentados, cumpliendo con el perfil clásico de pacientes convalecientes de anemia hemolítica.

Tabla 2. Principales anticuerpos eritrocitarios diagnosticados por técnicas inmunohematológicas.

Autor	País	Año	Metodología	Población	Ac irregulares	Técnicas hematológicas
Altuntas N y col (32)	Turquía	2013	Estudio retrospectivo	4840 (mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Rh (Anti-D, Anti-C, Anti-Cw) • Sistema Lewis (Anti-Le) • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema MNSs (Anti-S) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina indirecta • Paneles celulares • Fenotipado mediante técnicas de gel/columna
Min-Joong J y col (33)	Corea	2013	Estudio retrospectivo	71 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Rh (Anti-C, Anti-e, Anti-E, Anti-D, Anti-c) • Sistema Kidd (Anti-Jk) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina directa • Panel celular completo de 11 reactivos • Tarjeta de gel RhD+Fenotipo
Dajak S y col (34)	Croacia	2013	Estudio de cohorte retrospectivo	108000 (mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Rh (Anti-C, Anti-E, Anti-c, Anti-Rh17) • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema Duffy (Anti-Fy) • Sistema Kidd (Anti-Jk) • Sistema Jr (Anti-Jr) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina directa • Antiglobulina indirecta • Panel celular

Pal M y col (35)	Australia	2015	Estudio de cohorte retrospectivo	66.354 (mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Kell (Anti-K, Anti-k) • Sistema MNSs (Anti-M, Anti-N, Anti-S, Anti-s) • Sistema Rh (Anti-Cw, Anti-c, Anti-C, Anti-D, Anti-E, Anti-e) • Sistema Kidd (Anti-Jk, Anti-Jk3) • Sistema Duffy (Anti-Fy) • Sistema Lewis (Anti-Le) • Sistema Lutheram (Anti-Lu) • Sistema P1PK (Anti-P1) • Sistema H (Anti-H) • Sistema Gerbich (Anti-Ge) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina directa • Paneles celulares
Wang M y col (36)	Inglaterra	2015	Estudio retrospectivo	533 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema Rh (Anti-E, Anti-C, Anti-D, Anti-Cw) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina indirecta • Panel de 10 celdas
Schonewille, H y col (37)	Holanda	2015	Estudio prospectivo	159 (mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Rh (Anti-D, Anti-C, Anti-E, Anti-e, Anti-c) • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema Kidd (Anti-Jk) • Sistema Duffy (Anti-Fy) • Sistema MNSs (Anti-S) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina indirecta • Panel celular de 11 celdas
Markham K y col (38)	Estados Unidos	2015	Estudio de cohorte de exposición retrospectivo	1014 (mujeres y niños)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Rh (Anti-D, Anti-E, Anti-c, Anti-C) • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema Kidd (Anti-Jk) • Sistema Duffy (Anti-Fy) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina directa • Antiglobulina indirecta • Panel de identificación celular
Kristinsdóttir P y col (39)	Islandia	2016	Estudio retrospectivo y descriptivo	383 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema ABO (Anti-A, Anti-B) • Sistema Rh (Anti-D, Anti-E) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina directa • Panel de identificación celular
Slootweg Y. y col. (40)	Holanda	2018	Estudio de cohorte retrospectivo	1026 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Kell (Anti-K) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina indirecta • Panel celular
Lozar J y col (41)	Eslovenia	2018	Estudio de cohorte retrospectivo	109 (mujeres y niños)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema ABO (Anti-A, Anti-B) • Sistema Rh (Anti-D, Anti-C, Anti-Cw) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina directa • Antiglobulina indirecta • Paneles celulares
Enam N y col (42)	Egipto	2021	Estudio comparativo	70 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema Rh (Anti-E, Anti-e, Anti-C, Anti-c) 	<ul style="list-style-type: none"> • Células de detección (células I+II+III).
Routray S y col (43)	India	2021	Estudio transversal	240 (niños y niñas)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Rh (Anti-D, Anti-C, Anti-E) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina directa • Antiglobulina indirecta • Paneles celulares (I, II, III) • Fetinopado Rh en tarjeta

Furuseth M y col (44)	Noruega	2021	Estudio de cohorte retrospectivo	40 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Rh (Anti-E, Anti-c, Anti-C, Anti-Cw) • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema Kidd (Anti-Jk) • Sistema Lutheran (Anti-Lu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Panel celular de 14 celdas • Genotipado extendido de glóbulos rojos • Fenotipado mediante técnicas de gel/columna
Tariq F y col. (45)	Pakistán	2022	Estudio observacional transversal	488 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema Duffy (Anti-Fy) • Sistema Kidd (Anti-Jk) • Sistema MNSs (Anti-M, Anti-N) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina indirecta • Paneles de identificación celular • Fenotipado mediante técnicas de gel/columna
Sevuk S y col (46)	Turquía	2023	Estudio prospectivo	2769 (mujeres y niños)	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema Rh (Anti-D, Anti-Cw, Anti-E) • Sistema Kell (Anti-K) • Sistema Duffy (Anti Fy) • Sistema Lutheran (Anti-Lu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiglobulina directa • Antiglobulina indirecta • Paneles celulares • Fenotipado mediante técnicas de gel/columna

En concordancia con los resultados de la **Tabla 2**, se evidenció la presencia de anticuerpos irregulares desencadenantes de anemias hemolíticas, los más frecuentes fueron: anti-K del sistema Kell y en el sistema Rhesus destacaron los anticuerpos anti-D, anti-C y anti-E. En consideración a las técnicas inmunohematológicas, para la detección inicial de este trastorno autoinmune prevalecieron las pruebas de antiglobulina directa e indirecta, mientras que para la identificación de los anticuerpos se reflejó el uso de los paneles celulares siendo métodos de reconocimiento debido a su sensibilidad y especificidad para la detección de los Ac.

Tabla 2. Complicaciones con mortalidad en pacientes con anemia hemolítica

Autor	País	Año	Metodología	Población	Complicaciones	Mortalidad
Barcellini W y col. (47)	Italia	2014	Estudio retrospectivo	308 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia respiratoria grave • Neumonía • Shock séptico • Embolia pulmonar • Trombosis venosa profunda • Trombosis esplácica • Coagulación intravascular diseminada • Accidentes cerebrovasculares • Ataques isquémicos transitorios • Eventos isquémicos cardíacos 	21,0%
Lafarge A y col. (48)	Francia	2018	Estudio retrospectivo	44 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia profunda sin disfunción orgánica. • Insuficiencia respiratoria aguda. • Infarto de miocardio. 	4,8%

Audía S y col. (49)	Francia	2018	Estudio retrospectivo	48 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma. • Leucemia linfocítica crónica. • Lupus sistémico. • Dermatomiositis. • Crioglobulinemia. • Citomegalovirus • Virus de Epstein-Barr. • Inmunodeficiencia variable común. • Neoplasia mieloproliferativa. • Síndrome mielodisplásico • Trastorno linfoproliferativo clonal. 	16,6%
Morbieu C y col. (50)	Francia	2018	Estudio retrospectivo	30 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mielomonocítica • Infección viral. • Colitis ulcerosa. • Inmunodeficiencia primaria. • Síndrome antifosfolípido. • Trombocitopenia. 	10,0 %
Yılmaz F y col. (51)	Turquía	2019	Estudio retrospectivo	60 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Sepsis • Hemólisis 	6,66%
Gutiérrez I. y col. (52)	España	2019	Estudio retrospectivo, multicéntrico y observacional	93 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Accidentes isquémicos cerebrales • Eventos isquémicos cardíacos • Trombosis venosa profunda • Embolia pulmonar • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Hepatitis A • Leishmaniasis visceral. • Celulitis • Lupus eritematoso sistémico. • Síndrome de Evans. • Rectocolitis hemorrágica. • Síndrome linfoproliferativo autoinmune. • Síndrome de linfocitos desnudos tipo II. 	91,4%
Weli M y col. (53)	Túnez	2020	Estudio retrospectivo	13 (niños y niñas)	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal aguda. • Episodio infeccioso. • Embolias pulmonares. • Trombosis venosa profunda. 	8,88%
Fattizzo B y col. (54)	Italia	2020	Estudio retrospectivo	99 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Causas cardiovasculares • Cánceres hematológicos • Hemorragias • Infecciones 	10,8%
Hansen D y col. (55)	Dinamarca	2022	Estudio de cohorte longitudinal	2650 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemólisis • Neoplasia maligna • Infección 	16,8 %
Tabita D y col. (56)	Suiza	2022	Estudio retrospectivo	77 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Necrosis cutánea • Infección • Neumonía polimicrobiana • Rabdomiolisis • Sepsis • Infarto agudo de miocardio 	7,69%
Kuter D y col. (57)	Estados Unidos	2022	Estudio multicéntrico	26 (hombres y mujeres)		

Fattizzo B y col. (58)	Italia	2022	Estudio retrospectivo	287 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal aguda • Síndrome de Evans • Infecciones • Trombosis 	4,18%
Yuan J y col. (59)	Pekín	2023	Estudio retrospectivo	36 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Hemólisis grave aguda • Infección por citomegalovirus • Infección por Pseudomonas aeruginosa • Infección por Klebsiella pneumoniae • Tuberculosis pulmonar. 	11,1%
Rangner A y col. (60)	India	2023	Estudio de cohorte prospectivo	32 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Nefritis lúpica • Enfermedad tromboembólica venosa • Síndrome hemofagocítico. 	15,6 %
Higuchi T y col. (61)	Japón	2023	Estudio retrospectivo	47 (hombres y mujeres)	<ul style="list-style-type: none"> • Accidente vascular cerebral isquémico. • Infección. • Insuficiencia cardíaca. • Neoplasias malignas subyacentes. 	17,0%

En conformidad con los resultados de la **Tabla 3**, en el continente europeo las complicaciones que más destacan en la AH son las coagulopatías debido a la liberación de sustancias procoagulantes por los eritrocitos lisados y la activación de la cascada de coagulación como respuesta a la hemólisis, mientras que en Asia los episodios más frecuentes son los cuadros clínicos infecciosos, por otro lado, en América prevalecen los eventos cardiovasculares y en África resaltan las enfermedades autoinmunes. En correlación, dichos acontecimientos han provocado varios decesos que han contribuido al aumento del índice de mortalidad en distintos territorios, entre los cuales predominan los siguientes: en Europa la tasa corresponde al 91.4% siendo esta la más predominante, mientras que el territorio asiático refiere un 50.0% de defunciones y, por último, se encuentra el continente americano con una cifra del 7.69%

Discusión

La AHA es un trastorno poco común del sistema inmunológico, que se estima afecta a menos de 1 de cada 1 000 000 personas. A pesar de su rareza, la literatura médica ha demostrado que la AHA puede ser una enfermedad grave y potencialmente mortal, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 8% y el 15% en adultos (53,54). Por lo tanto, el enfoque del estudio se centró en el análisis de los principales Ac desencadenantes de la AH, así como, los síntomas característicos, los parámetros de laboratorio alterados, las complicaciones y los índices de mortalidad asociados con esta enfermedad autoinmune.

En la presente investigación realizada, en base a la frecuencia de los síntomas clínicos en pacientes con AH destaca la ictericia y el aumento de la bilirrubina como un parámetro indicador de este trastorno en los continentes de Asia y Europa (9,15,17). De acuerdo con Sudulagunta y col. (55), demuestra en su investigación realizada en la India que el 37,93 % de la población estudiada manifiesta ictericia como un signo clínico significativo

característico de las AHA debido a la destrucción prematura de los GR, lo que lleva a una acumulación de bilirrubina en el cuerpo. En comparación con otros síntomas, la ictericia es más relevante en esta patología porque es un signo visible y fácilmente reconocible de la enfermedad.

Estos resultados también coinciden con otra investigación realizada por Gil y col. (56), en Cuba donde se demuestra que el 73% de los pacientes presenta la ictericia como característica clínica asociada al aumento de bilirrubina. A diferencia de la investigación realizada por Uwizeyimana y col. en Tanzania (57), donde la cefalea y los mareos son las características clínicas con mayor regularidad relacionado a la disminución de los niveles de Hgb, ya que esta al ser una proteína que transporta el oxígeno en la sangre, el cuerpo puede tener dificultades de oxigenación a tejidos y órganos, lo que puede provocar dolor de cabeza y desorientación.

Con respecto a los Ac identificados en esta enfermedad hemolítica autoinmune prevalecieron los anticuerpos del sistema Kell y Rhesus, en el continente europeo, americano y africano (31,33,48), siendo la antiglobulina directa e indirecta uno de los métodos iniciales de detección, mientras que para la identificación de Ac irregulares, el uso de paneles de identificación celular ha sido esencial para el reconocimiento de los Ac; en concordancia con Rahimi y col. (58), en su estudio llevado a cabo en Israel demuestra que los Ac que prevalecen en esta población son anti E y anti-K, de igual manera su técnica de detección inicial fue el DAT y para su identificación fueron los paneles celulares ya que son consideradas técnicas estándar para la identificación de Ac eritrocitarios debido a su alta sensibilidad así como especificidad, además de la utilidad en el diagnóstico y manejo de diferentes tipos de anemias hemolíticas.

Estos datos difieren de lo reportado con el estudio de Bollason y col. (59) que hallaron que el anticuerpo anti-M perteneciente al sistema MNSs fue el Ac más regular, seguido del anti-E del sistema sanguíneo Rh, los cuales a su vez fueron identificados mediante la técnica inmunohematológica de antiglobulina directa y confirmados mediante un ensayo específico de IgG.

En relación con las complicaciones vinculadas a la AHA se mencionan reiteradamente los eventos trombóticos como Ig SF, coagulación intravascular, hemorragia, entre otras; así mismo hubo la presencia de complicaciones infecciosas virales tales como CMV, VHA, VHB, sepsis, etc; dichos agravamientos se presentaron en países de Europa y Asia (40,43,50) de tal manera, que contribuyeron al aumento de los índices de mortalidad, de los cuales encabeza la lista España con un 91,4%, seguido de los países de China y Japón que refieren el 50,0% y 17,0% respectivamente. En contraste con la investigación realizada por Jaime y col. (60) en México relaciona al cáncer y a los eventos cerebrocardiovasculares como principal causa de muerte en pacientes con AHA ocasionando el 3,12% de decesos en su población.

Sin embargo, el estudio efectuado por Sankaran y col. (61), en Estados Unidos coinciden en que las complicaciones de mayor frecuencia en pacientes con AH fueron las infecciones virales, no obstante, presentaron un índice de mortalidad bajo correspondiente al 3% debido

al oportuno tratamiento brindado a los pacientes. Así mismo, Rattarittamrong y col. (62), en su investigación efectuada en Tailandia en el 2016 menciona que la sepsis fue la causa más común de defunciones en esta población con una tasa del 19,8%.

Conclusiones

En conclusión, se evidenció que la AHA es una enfermedad en la que el sistema inmunológico del cuerpo ataca y destruye los glóbulos rojos, lo que reduce la cantidad de oxígeno que la sangre puede transportar, por ende, los síntomas característicos incluyen ictericia y agrandamiento del bazo, además los análisis de laboratorio pueden mostrar un recuento bajo de los índices hematológicos debido a la lisis de los GR, que se ve reflejado en un descenso crítico de la Hgb, por lo tanto, debido a su liberación descontrolada produce el aumento de los niveles de bilirrubina.

De acuerdo con la base de datos de investigación, se ha observado una tendencia en la mayoría de los estudios analizados en cuanto a los Ac eritrocitarios del sistema Kell y Rhesus, siendo estos los responsables de la AH autoinmunitaria. En relación al método de diagnóstico, se ha encontrado que la técnica inicial usada para la detección de Ac es la antiglobulina directa e indirecta, sin embargo, para su caracterización son ampliamente utilizados los paneles celulares debido a que esta técnica es altamente sensible y específica, lo que la hace útil para identificar Ac irregulares y evaluar la efectividad del tratamiento en pacientes con AHA.

Finalmente, en el estudio de las anemias hemolíticas se revelan complicaciones frecuentes como las crisis tromboticas, la formación de coágulos sanguíneos y las infecciones debido al debilitamiento del sistema inmunológico, así como el uso de medicamentos inmunosupresores y procedimientos médicos invasivos, representan una parte significativa de la mortalidad en varios países, especialmente en Europa y Asia. Por lo tanto, la detección temprana y precisa de los anticuerpos eritrocitarios adquiere un papel fundamental en la prevención y el manejo de estas complicaciones, lo que podría tener un impacto sustancial en la salud y la calidad de vida de los pacientes con anemias hemolíticas.

Referencias bibliográficas

1. Caicedo G, Ortega F. Frecuencia e identificación de anticuerpos irregulares en pacientes politransfundidos en el hospital de especialidades Eugenio Espejo entre el 2018 y 2020. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 2023; 7(1): p. 1503-1513.
2. Gabelli M, Ademokun C, Cooper N, Amrolia P. Pathogenesis, risk factors and therapeutic options for autoimmune haemolytic anaemia in the post-transplant setting. *British Journal of Haematology*. 2022; 196(1): p. 45-62.

3. Crespo F, Hernández S, Gómez I, Medina C, García A. Anemia hemolítica autoinmune: una visión actual desde la inmunopatogenia hasta el tratamiento. *Gaceta Médica De Caracas*. 2023; 131(1): p. 142-158.
4. Quiros I, Rodríguez M, Valerín A, Campbell D, Zumbado G. Frecuencias de grupos sanguíneos de interés clínico en donantes y pacientes de Costa Rica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2020; 36(2): p. 1-13.
5. Amaral D, Lima L, Alves G, Goncales J, Silva K. Faixa etária de mulheres com anticorpos irregulares antieritrocitários no laboratório municipal de saúde pública de Recife. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021; 43(1): p. S391.
6. Ulloa A, Crespo C, Chiriboga R. Prevalencia de anticuerpos anti-eritrocitarios en donantes voluntarios de sangre Ecuatorianos. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 2019; 53(3): p. 323-330.
7. Goyes M, Novillo J, Casa C, Zabala K. Incompatibilidad ABO. Una revisión bibliográfica. *Rev. Anatomía nacional*. 2020; 5(4): p. 160-174.
8. Jiménez M, Contreras M, González M, López C, Torres A, Urbina E. Incompatibilidad ABO en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y sus complicaciones. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023; 61(1): p. 12-18.
9. Castillo M. Principales anticuerpos involucrados en la incompatibilidad sanguínea en México, de la estadística a la resolución. *Rev Mex Med Transfus*. 2022; 14(1): p. 27-29.
10. Alcocer S, Donoso A, Pinela M, Zamora F. Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización. *Dominio de las Ciencias*. 2021; 7(2): p. 1467-1486.
11. Maldonado M, Toro C. Anemias hemolíticas autoinmunes, diagnóstico y tratamiento. *Revista Hematología*. 2020; 24(1): p. 70-80.
12. Hernández J, Fortún A, Campo M. Fundamentos fisiopatológicos para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune. *Rev. Ciencias Médicas*. 2019; 23(5): p. 745-757.
13. Cubas S, Ibarra E. Diseño e implementación de algoritmo para la asignación de estaciones de trabajo con metodología de tarjetas con gel para pruebas inmunohematológicas. *Gente Clave*. 2019; 3(2): p. 9-25.
14. Mancilla R, Soto J. Estudio retrospectivo para el rastreo de anticuerpos irregulares a donadoras en Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional «La Raza». *Rev Mex Med Transfus*. 2019; 12(1): p. 6-11.
15. Monteagudo C, Rodríguez M, García U, Hernández B. Método cubano para determinar el porcentaje calculado de anticuerpos reactivos contra panel. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter*. 2018; 34(3): p. 41-43.
16. Avanzas P, Bayes-Genis A, Pérez de Isla L, Sanchis J, Heras M. Ethical Considerations in the Publication of Scientific Articles. *Revista Española de Cardiología*. 2011; 64(5): p. 427-429.

17. Hernandez A, Anguiano V, Carmona C, Rodriguez S, Allan P, Lopez X, et al. Warm autoimmune hemolytic anemia: experience from a single referral center in Mexico City. *Blood Res.* 2017; 52(1): p. 44-49.
18. Yarali N, Arman O, Yazal A, Culha V, Kara A, Ozbek N. Clinical features and treatment of primary autoimmune hemolytic anemia in childhood. *Transfusion and Apheresis Science.* 2018; 57(1): p. 665-668.
19. Palmezano J, Figueroa C, Amaya R, Ruiz E, Hurtado A, Corredor K, et al. Determinación de las variables clínicas, paraclínicas y terapéuticas de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune en un hospital de alta complejidad. *Rev. Medicina (Bogotá).* 2018; 40(1): p. 99-100.
20. Sekhar S, Chakrabarty R, Zaman R. Immunohematological and clinical characterizations of mixed autoimmune hemolytic anemia. *Asian J Transfus Sci.* 2018; 12(2): p. 99-104.
21. Sánchez N, Zubicaray J, Sebastian E, Gálvez E, Sevilla J. Anemia hemolítica autoinmune: revisión de casos. *Anales de pediatría.* 2020; 3(2): p. 1-7.
22. Umme H, Anam I, Farwa S, Ghazala T, Sabeen F. Causes of autoimmune hemolytic anemia and its clinical presentation. *The Professional Medical Journal.* 2020; 27(4): p. 831-835.
23. Boyadjian M. Acute hemolytic anemia caused by G6PD deficiency in children in Mayotte: a frequent and severe complication. *Life Sciences.* 2020; 44(7): p. 363-368.
24. Shim Y, Jung H, Shin H, Kang H, Choi J, Hah J, et al. Epidemiological Study of Hereditary Hemolytic Anemia in the Korean Pediatric Population during 1997–2016: a Nationwide Retrospective Cohort Study. *Korean Med Sci.* 2020; 35(33): p. e279.
25. Vinod P, Amanta L, Anad P. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Clinical Profile and Outcomes. *Journal of Applied Hematology.* 2021; 12(4): p. 232-235.
26. Arora S, Dua S, Radhakrishnan N, Singh S, Madan J, Nath D. Autoimmune hemolytic anemia in children: Clinical presentation and treatment outcome. *Asian J Transfus Sci.* 2021; 15(2): p. 160-165.
27. Krushna R, Mishra D, Kumar R, Mahapatra S, Palai S, Abhishek A. Clinical Profile and Severity of Hemolysis in Adult Patients of Primary Autoimmune Hemolytic Anemia and Their Response to Steroid: A Prospective Cohort Study from Single Institution. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021; 37(1): p. 119-125.
28. Sekhar S, Chakrapani A, Bhattacharya S, Nath R, Safi M. Immunohematological and Clinical Characterization of Complement and Non-Complement Associated Warm Autoimmune Haemolytic Anemia and Risk Factors Predicting their Occurrences. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021; 37(4): p. 623-631.

29. Fan J, He H, Zhao W, Wang Y, Lu J, Li J, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Childhood Analysis of 68 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38(2): p. e50-e55.
30. Hussain A, Kanth A, Wani K, Wani K, Jan M, Sultan U. Clinicoetiological study of hemolytic anaemia in children presenting to a tertiary care hospital Ofkashmir. *International Journal of Advanced Research (IJAR)*. 2023; 11(05): p. 1293-1298.
31. Abdel A, Tarek S, Magdi A, Shafik E. Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Age Group: The Egyptian Experience. *Annals of Hematology*. 2023; 102(1): p. 1687-1694.
32. Altuntas N, Yenicesu I, Himmetoglu O, Kulali F, Kazanci E, Unal S, et al. The risk assessment study for hemolytic disease of the fetus and newborn in a University Hospital in Turkey. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013; 48(3): p. 377-380.
33. Min-Joong J, Duck C, Kyoung-Un P, Mark Y, Myung-Geun S, Jong-Hee S, et al. Autoantibodies with mimicking specificity detected by the dilution technique in patients with warm autoantibodies. *Ann Lab Med*. 2013; 33(5): p. 343-348.
34. Abdel I, Mohamed H, Habashy D. Prevalence of red cell allo-antibodies among multi-transfused autoimmune hemolytic anemia Egyptian patients. *J Appl Hematol*. 2014; 5(3): p. 96-100.
35. Pal M, Williams B. Prevalence of maternal red cell alloimmunisation: a population study from Queensland, Australia. *Pathology*. 2015; 47(2): p. 151-155.
36. Wang M, Wang W, Abeywardane A, Adikarama M, McLornan D, Raj K, et al. Autoimmune Hemolytic Anemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Analysis of 533 Adult Patients Who Underwent Transplantation at King's College Hospital. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21(1): p. 60-66.
37. Schonewille H, Prinsen K, Reijnart M, De Watering L, Zwaginga J, Meerman R, et al. Extended matched intrauterine transfusions reduce maternal Duffy, Kidd, and S antibody formation. *Transfusion*. 2015; 55(12): p. 2912-2919.
38. Markham K, Rossi K, Nagaraja H, O'shaughnessy R. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 213(1): p. 68.e1-68.e5.
39. Kristinsdóttir P, Kjartansson S, Haroardottir H, Jónsson P, Margrét A. Mótefni bundin við rauðkorn nýbura; orsakir og klínískar afleiðingar - Tilfelli greind í Blóðbankanum 2005-2012. *LÆKNABlaðið*. 2016; 7(8): p. 326-331.
40. Slootweg Y, Lindenburg I, Koelewijn B, Van I, Oepkes D, De haas M. Predicting anti-Kell-mediated hemolytic disease of the fetus and newborn: diagnostic accuracy of laboratory management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018; 219(4): p. 393.e1-393.e8.

41. Lozar J, Vidakovic M, Soltirovska A. Hemolitična bolezen ploda in novorojenčka; pregledni članek in značilnosti bolnikov, hospitaliziranih na Kliničnem oddelku za neonatologijo med letoma 2007 in 2016. Pregledni znanstveni članek. 2018; 87(9): p. 405-416.
42. Emam N, Ezzelarab S, Hassan N, Saeyed H, Nahih N, Hamed G. Comparative study between different alloadsorption techniques in warm autoimmune hemolytic anemia. *Egypt J Haematol.* 2021; 46(2): p. 105-110.
43. Routray S, Behera R, Mallick B, Acharya D, Sahoo J, Kanungo G, et al. The spectrum of hemolytic disease of the newborn: Evaluating the etiology of unconjugated hyperbilirubinemia among neonates pertinent to immunohematological workup. *Cureus.* 2021; 13(8): p. e16940.
44. Furuseth M, Alme C, Garvik L, Hellebostad M, Bechensteen A, Akkök Ç. Alloimmunization in transfused patients with constitutional anemias in Norway. *Transfusion and Apheresis Science.* 2021; 60(5): p. e103257.
45. Tariq F, Ahmed R, Ashfaq J, Thakur W, Ashique A, Borhany M. Frequency of extended red cell antigen phenotype among patients of hematological diseases: A single center study. *Cureus.* 2022; 14(7): p. e27215.
46. Sevuk S, Bozkurt A. Neonatal hemolytic disease: How should we use indirect and direct antiglobulin tests? *Pediatrics & Neonatology.* 2023; 30(40): p. 1-6.
47. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014; 124(19): p. 2930-2936.
48. Lafarge A, Bertinchamp R, Pichereau C, Valade S, Chermak A, Teodosios I, et al. Prognosis of autoimmune hemolytic anemia in critically ill patients. *Annals of hematology.* 2019; 98(3): p. 589-594.
49. Audia S, Bach B, Samson M, Lakomy D, Baptiste J, Burlet B, et al. Venous thromboembolic events during warm autoimmune hemolytic anemia. *PloS one.* 2018; 13(11): p. e0207218.
50. Morbieu C, Leblanc T, Malphette M, Petitditdier C, Durin J, Haioun C, et al. Characteristics and Outcome of DAT-Negative Autoimmune Hemolytic. *Blood.* 2018; 132(1): p. 3619.
51. Yilmaz F, Kiper D, Koc M, Karsli T, Kilinc M, Gediz F, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Retrospective Analysis of 60 Turkish Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2019; 35(3): p. 523-530.
52. Gutiérrez I, López M, Morado M, Arrizabalaga B, Iglesia S, Beneitez D, et al. Anemias hemolíticas autoinmunes: estudio retrospectivo de 93 pacientes. *Medicina Clínica.* 2019; 154(9): p. 331-337.

53. Weli M, Hlimaa B, Belhadjb R, Maaleja B, Elleucha A, Mekki N, et al. Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in children. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 2020; 27(2): p. 61-64.
54. Barcellini , Fattizzo B, Giannotta J, Zaninoni A, Kulasekararaj A, Cro L, et al. Small Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones in Autoimmune Hemolytic Anemia: Clinical Implications and Different Cytokine Patterns in Positive and Negative Patients. *Front Immunol*. 2020; 11(1): p. 1-7.
55. Lund D, Moller S, Frederiksen H. Survival in autoimmune hemolytic anemia remains poor, results from a nationwide cohort with 37 years of follow-up. *Eur J Haematol*. 2022; 109(1): p. 10-20.
56. Tabita D, Daskalakis M, Mansouri B, Rovo A, Zeerleder S. Thromboembolic complications in autoimmune hemolytic anemia: Retrospective study. *Eur J Haematol*. 2022; 108(1): p. 45-51.
57. Kuter D, Rogers K, Boxer M, Choi M, Agajanian R, Arnold D, et al. Fostamatinib for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia: Phase 2, multicenter, open-label study. *American Journal of Hematology*. 2022; 97(6): p. 691-699.
58. Fattizzo B, Bortolotti M, Giannotta J, Zaninoni A, Consonni D, Barcellini W. Intravascular hemolysis and multitreatment predict thrombosis in patients with autoimmune hemolytic anemia. *The Journal of Thrombosis and haemostasis*. 2022; 20(8): p. 1852-1858.
59. Yuan J, Liang Z, Dong Y, Ren H. Autoimmune Hemolytic Anemia After Cord Blood Transplantation: A Retrospective Single-Center Experience. *J Inflamm Res*. 2023; 16(1): p. 1-6.
60. Rangnekar A, Shenoy S, Mahabala C, Balanthimogru P. Impact of baseline fluorescent antinuclear antibody positivity on the clinical outcome of patients with primary autoimmune hemolytic anemia. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2023; 45(2): p. 204-210.
61. Higuchi T, Hoshi T, Toriyama M, Nakajima A, Haruki K. Infrequent Thrombotic Complications in Japanese Patients with Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Intern Med*. 2023; 62(10): p. 1441-1447.
62. Orphanet. www.orpha.net. [Online]; 2020. Acceso 08 de 08de 2023. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?data_id=23490&lng=en.
63. Haute Autorité de Santé. www.has-sante.fr. [Online]; 2017. Acceso 08 de 08de 2023. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2747976/fr/anemie-hemolytique-auto-immune-de-l-enfant-et-de-l-adulte.

64. Kumbha M, Sodalagunta M, Nataraju A, Bangalore S, Thejaswi K, Deepak R, et al. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: Clinical Profile and Management. *J Hematol.* 2017; 6(1): p. 12-20.
65. Gil M, García M, Arias L, Romero A, Cristo V. Caracterización clínica y de laboratorio de la anemia hemolítica autoinmune: estudio retrospectivo de 15 casos. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2015; 31(4): p. 426-433.
66. Uwizeyimana G, Ally M, Yonazzi M, Chamba C, Nasser A, Luzzatto L. Immune Hemolytic Anemia in Patients with Lymphoid Malignancy in Tanzania. *Research Square.* 2022; 2(1): p. 1-15.
67. Rahimi N, Chezar J, Yahalom V. Red blood cell alloimmunization prevalence and hemolytic disease of the fetus and newborn in Israel: A retrospective study. *Transfusion.* 2020; 60(11): p. 2684-2690.
68. Bollason G, Hjartardottir H, Jonsson T, Gudmundsson S, Kjartansson S, Halldorsdottir A. Red blood cell alloimmunization in pregnancy during the years 1996-2015 in Iceland: a nation-wide population study. *Tranfusion.* 2017; 57(11): p. 2578-2585.
69. Jaime J, Aguilar P, Salazar L, Gómez A, Gómez D. Tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune: datos reales de un centro de referencia en México. *Blood Res.* 2019; 54(2): p. 131-136.
70. Sankaran J, Rodriguez V, Eapen J, Kreuter J, Go R. Autoimmune Hemolytic Anemia in Children: Mayo Clinic Experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38(6): p. e120-e124.
71. Rattarittamrong E, Eiamprapai P, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai C, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of warm-type autoimmune hemolytic anemia. *Hematology.* 2016; 21(6): p. 368-374.
72. Toro L, Jaramillo P. Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en el diagnóstico. *Revista Hematología.* 2020; 24(2): p. 55-64.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.