

**Informe de caso**

Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas asociado a lupus eritematoso sistémico. Presentación de casos y revisión de la literatura

Jaime Alberto Coral Enríquez^a y Victoria Eugenia Cajas Bravo^{b,*}^a Departamento de Medicina Interna, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario San José de Popayán, Popayán, Colombia^b Unidad de Cuidado Intensivo Adultos, Hospital Universitario San José de Popayán, Popayán, Colombia**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO****Historia del artículo:**

Recibido el 3 de octubre de 2023

Aceptado el 21 de febrero de 2024

On-line el 1 de mayo de 2024

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Crioaglutininas

Aglutininas frías

Anemia hemolítica autoinmune

R E S U M E N

Introducción: La anemia hemolítica autoinmune (AHA) por crioaglutininas secundaria a lupus eritematoso sistémico (LES) es una manifestación infrecuente. No existen cohortes o series de casos que permitan evaluar las características de este grupo de pacientes.

Objetivo: Describir las características clínicas y serológicas de pacientes con LES y anemia hemolítica por crioaglutininas.

Materiales y métodos: Presentamos 2 casos con LES que debutaron con AHA por crioaglutininas, su perfil clínico, inmunológico y respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Resultados: Se describen 11 casos reportados en la literatura desde el año 1980 hasta 2023.

Conclusión: La AHA por crioaglutininas en el LES es infrecuente, con clínica similar respecto a formas idiopáticas, y no suele asociarse a manifestaciones o compromiso orgánico grave.

© 2024 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Autoimmune haemolytic anaemia due to cold agglutinins associated with systemic lupus erythematosus. Case presentation and literature review

A B S T R A C T

Introduction: Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia (AIHA) secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) is a rare manifestation. There are no cohorts or case series that allow us to evaluate the characteristics of this group of patients.

Objective: To describe the clinical and serological characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and cold agglutinin hemolytic anemia.

Materials and methods: We present two cases with SLE that debuted with cold agglutinin AIHA, their clinical and immunological profile and response to immunosuppressive treatment.

Results: Eleven cases reported in the literature from 1950 to 2023 are described.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Cold agglutinins

Autoimmune haemolytic anaemia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victoriacajas@gmail.com (V.E. Cajas Bravo).<https://doi.org/10.1016/j.rcreuma.2024.02.003>

Conclusion: Cold agglutinin AHAI secondary to SLE is rare, with similar clinical features compared to idiopathic forms and usually not associated with manifestations or serious organic involvement.

© 2024 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

Las crioaglutininas son autoanticuerpos que hacen parte de las AHAI mediadas por anticuerpos fríos. Se describen 2 entidades: enfermedad por crioaglutininas, causada por un trastorno linfoproliferativo de bajo grado de células B; y el síndrome por crioaglutininas cuando está asociado a otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico (LES) o infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr, hepatitis C y neoplasias, entre otras^{1,2}. Las crioaglutininas en suero sin evidencia de enfermedad pueden ser detectables hasta en el 0,3% de la población adulta con títulos bajos, usualmente inferiores a 1/64 diluciones, y rara vez por encima de 1/256, razón por la cual el diagnóstico requiere títulos por encima de 1/64 diluciones³.

Con la exposición al frío, las crioaglutininas (usualmente anticuerpos de tipo IgM) se unen al antígeno I de la membrana del eritrocito y causan aglutinación. El complejo antígeno/anticuerpo se une al componente C1 del complemento con formación de C3b. Cuando la temperatura en sangre sube alrededor de 37 °C, los anticuerpos IgM se separan del complejo, pero el componente C3b permanece en la membrana del eritrocito con la posterior destrucción de este por el sistema fagocítico mononuclear, principalmente en el hígado (hemólisis extravascular). En eritrocitos sobrevivientes se escinde C3b de la membrana, y deja un gran número de moléculas C3d en la superficie celular. Estos mecanismos explican por qué la prueba de antiglobulina directa monoespecífica (DAT) es fuertemente positiva para C3d^{3,4}. La hemólisis intravascular es el resultado de la formación de complejo de ataque a la membrana (MAC)¹. La amplitud térmica se define como la temperatura más alta a la que reacciona la crioaglutinina con el antígeno. En general, la patogenicidad depende más de la amplitud térmica que de los títulos. Si esta supera los 28 o 30 °C, los eritrocitos se aglutanen en la circulación periférica, incluso a temperatura ambiente^{3,5}.

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la severidad de la anemia hemolítica, con palidez, ictericia y esplenomegalia, y suelen desencadenarse por la exposición al frío, asociado a acroianosis, isquemia y necrosis por fenómenos vasooclusivos en dedos, nariz u oídos⁶. La AHAI por crioaglutininas asociado a LES es infrecuente y solo se describe en reportes de casos. Se describen 2 casos clínicos y se hace revisión de la literatura.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura de casos con diagnóstico de lupus que cumplió con criterios ACR 1997 y ACR/EULAR 2019 según la fecha de publicación y AHAI por crioaglutini-

nas, en PubMed, Embase y Science Direct, en idioma inglés, desde el año 1950 hasta diciembre del año 2023. Se emplean las siguientes terminologías descritas por Berentsen et al., a efectos de unificación: anemia leve: hemoglobina (Hb) mayor a 10 g/dl; moderada: 8 a 10 g/dl; severa: menor a 8 g/dl⁷; respuesta completa (RC): ausencia de anemia y cualquier signo de hemólisis activa; respuesta parcial (RP): incremento de la hemoglobina mayor o igual a 2 g/dl, mejoría de los síntomas clínicos, sin necesidad de terapia transfusional; no respuesta (NR), cuando no cumple criterios para RC o RP³. El diagnóstico de LES con criterios clínicos e inmunológicos: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos nucleares extractables (ENA), anticuerpos a ADN (anti-DNA), se basó en los criterios de clasificación ACR/EULAR 2019⁸.

Resultados

Caso 1

Paciente femenina de 76 años con diagnóstico de LES y anticuerpos para síndrome antifosfolípido positivos desde el 2016, quien comenzó con alopecia difusa, sin Raynaud o acroianosis, leucopenia y anemia hemolítica autoinmune, y los siguientes estudios inmunológicos: ANA: 1/320 patrón moteado, anti-DNA: 1/40, ENAS (-), C3: 55,5, C4: <2,9, Coombs directo: 4+, anticoagulante lúpico: 2,23 (<1,2), anticuerpos anticardiolipinas IgM: 249,44, IgG: 28,9, anti-β2glicoproteína 1 IgG: 1,76, IgM: 28,6. Se inició manejo inmunosupresor con prednisolona 50 mg/vía oral/cada 24 h y azatioprina 50 mg/vía oral/cada 8 h, sin mejoría clínica importante y recaídas de la anemia hemolítica; requirió hasta 4 hospitalizaciones al año, con necesidad de hemoderivados. Fue valorada por hematología en el año 2019, que ordenó manejo con rituximab 375 mg/m²/semanal/4 dosis, sin datos claros de respuesta a dicho manejo. En el año 2020 fue hospitalizada nuevamente por crisis hemolítica, con reporte de hemograma que mostró Hb: 4,9 g/dl, hematocrito (Hto): 15,3, volumen corpuscular medio (VCM): 138, lactato deshidrogenasa (LDH): 859, reticulocitos: 20,5%, bilirrubina total: 4,25, bilirrubina directa: 0,42. Sin embargo, hemogramas del año 2016 al comienzo del LES mostraron Hb: 5,9, Hto: 13, VCM: 151, con aglutinación y fenómeno de Rouleaux en el extendido de sangre periférica, por lo que se sospechó ante dichos cambios una anemia hemolítica mediada por crioaglutininas. Se tomó Coombs fraccionado: IgG: 4+, IgA - , IgM: 3+, C3c - , C3d: 3+, y crioaglutininas: 1/32. Se realizó estudio de médula ósea sin evidencia de infiltración neoplásica, así como estudios de extensión: esofagogastroscopia y colonoscopia total normales, tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen con esplenomegalia, TAC de tórax normal. Estudios para hepatitis C, hepatitis B, VDRL y VIH negativos. Se inició manejo con ciclofosfamida,

recibió 8 dosis de 500 mg/mensuales, con respuesta parcial por Hb de 9,3 g/dl, pero sin nueva necesidad de hospitalización. Finalmente, se ordenó nueva dosis de rituximab, 1 g/al día 0 y un 1 g/al día 14, con solo aplicación de la primera dosis, con lo que se lograron niveles de Hb: 10,3 g/dl, considerando respuesta parcial sostenida. En el año 2021 la paciente falleció por neumonía asociada a COVID.

Caso 2

Paciente femenina de 29 años, con 6 meses de evolución de artritis en metacarpofalangicas, interfalangicas proximales, codos y hombros. Se realizó diagnóstico inicial de artritis reumatoide y se inició manejo con metotrexato, sin adhesión a este, pulsos de metilprednisolona (no se cuenta con dosis recibida, aplicación extra institucional). Posteriormente, refirió pérdida de peso, caída del cabello, úlceras orales no dolorosas, ictericia, disnea y acrocanosis. Al examen físico con adenopatías cervicales, epitrocleares e inguinales con evidencia en paraclínicos de anemia severa con Hb: 4,2 g/dl, sin hematocrito inicial, VCM: 148, Coombs directo: 3+, LDH: 430, reticulocitos: 15,7%. Los estudios de hepatitis C, hepatitis B y VIH fueron negativos. Dado que el extendido de sangre periférica demostró aglutinación y fenómeno de Rouleaux, se sospechó posiblemente anemia hemolítica por anticuerpos fríos. Se tomó Coombs fraccionado: IgG: 3+, IgM: 3+, C3d: 3+, y finalmente crioaglutininas positivas con títulos 1/128. El perfil inmunológico mostró: ANA: 1/160 patrón citoplasmático, anti-DNA: 124,8 (< 200), ENA (< 20): anti-Ro: 64,2, anti-La: 1,28, anti-Sm: 83,5, anti-RNP: 121,3, C3: 50,9, C4: 1,5, anti-β2glicoproteína 1 IgM: 65,89, IgG: 9,9, anticardiolipina IgG: 13,08, IgM: 119,83. Se consideró una AHA por crioaglutininas, asociado a LES de novo. Estudios de extensión: TAC de abdomen con esplenomegalia, TAC de tórax normal, biopsia de adenopatías epitrocleares derechas sin evidencia de malignidad y estudios de médula ósea negativos. Se inició manejo con prednisolona 5 mg/al día, hidroxichloroquina 200 mg/día y rituximab 1 g/intravenoso/2 dosis con buena evolución y niveles de Hb sostenidos en 11 g/dl. En el seguimiento a los 9 meses se consideró respuesta completa, sin necesidad de nuevas dosis de biológico.

Discusión

A la fecha hay pocos reportes de pacientes con AHA por crioaglutininas secundario a LES. El primer caso fue descrito por Nair et al. en 1997⁹, y en nuestra búsqueda de la literatura encontramos 11 casos más hasta la fecha. A continuación, se describen las características de esta serie de pacientes ([tabla 1](#)).

Todos los casos fueron mujeres, la mediana de edad fue de 42 años (entre 17 y 77). Fue el comienzo del LES en el 75% de los casos. En el resto de los pacientes, esta se desarrolló en los primeros 5 años del diagnóstico (promedio de 2,5 años). Manifestaciones clínicas como adenopatías periféricas y esplenomegalia se describieron en el 33 y 62%, respectivamente. Hallazgos distintos a la AHA fueron: mucocutáneas (rash malar, fotosensibilidad, alopecia, úlceras orales) en el 88,8%; articulares (poliartritis o poliartralgias) en el 66,6%;

hematológicas (leucopenia, trombocitopenia) en el 44,4% y serositis en el 11,1%. Solo hubo un reporte de compromiso renal, con nefritis lúpica clase II. Ninguno tuvo compromiso pulmonar o neurológico. Los parámetros biológicos e inmunológicos son escasos, pero de los datos descritos, el 90% tuvieron ANA+ (11/12) patrón moteado y homogéneo, 81,8% anti-DNA+ (9/11). Los ENA solo son descritos en 6 pacientes con anti-Ro, anti-Sm y anti-RNP positivos. La hipocomplementemia estuvo presente en el 87,5% (7/8), con datos incompletos, aunque con predominio de C4. El 83,3% de los pacientes (10/12) ingresaron con anemia severa y el 16,6% con anemia moderada (rango entre 2,4-10 g/dl, promedio 6,2 g/dl), sin embargo, al discriminar la severidad de la anemia por el rango de edad, el 100% de los pacientes mayores de 50 años tuvo anemia severa al ingreso ([fig. 1](#)). No hubo casos de LES juvenil.

La relación Hb/Hto, descrita en 4 casos, fue de 1/3 o menor, y el VCM varió de 84,2 a 148 (promedio: 114,8). Los títulos de crioaglutininas descritos en 8/13 pacientes fueron todos por encima de 1/64, excepto el caso índice 2 con un valor de 1/32, que pudieron estar modificados por el uso de inmunosupresión (pulsos de esteroide y ciclofosfamida) previamente a la toma de dicha prueba, pero considerados positivos por los hallazgos típicos del hemograma y el comportamiento refractario a las terapias. Un paciente tuvo la prueba de Coombs directo negativa, con datos muy escasos respecto al Coombs fraccionado. Se tuvo reporte de aspirado de médula ósea en 4 casos, 2 de los cuales fueron reportados como normales, otro con hiperplasia de células nucleadas y otro con cambios madurativos de la línea mieloide e hiperplasia megacariocítica. También biopsia de ganglios en 3 casos, una descrita como negativa para malignidad y 2 con hiperplasia reactiva.

La terapia inmunosupresora de primera línea en todos los pacientes fueron los glucocorticoides (monoterapia en 3 casos). Otros inmunosupresores fueron: ciclosporina (2 casos), azatioprina (un caso), hidroxichloroquina (2 casos), micofenolato mofetil (un caso) e inmunoglobulina endovenosa (un caso). El rituximab fue el único biológico descrito en 6 casos. Las tasas de respuesta pueden ser muy discutibles, por el corto tiempo de seguimiento en algunos casos, los cuales van desde 3 días hasta 36 meses ([fig. 2](#)). Se logró mayor tasa de respuesta completa con el uso de rituximab (5 con RC y uno con RP), llamativamente sin la necesidad de otros inmunosupresores distintos al corticoide en 5 de los 6 casos descritos. Los demás tratamientos tuvieron respuesta parcial en menos del 50% de los esquemas de tratamiento evaluados. Solo 2 casos que recibieron doble inmunosupresión, además del corticoide, tuvieron respuesta completa.

No se describen manifestaciones asociadas a las crioaglutininas, distintas a la anemia hemolítica inmune, salvo un único caso reportado de una paciente con LES embarazada que desarrolló oligohidramnios con muerte fetal.

Los 2 casos índices, al igual que los 11 publicados previamente, reportan las características clínicas asociadas a enfermedad por anticuerpos fríos (acrocanosis, fenómeno de Raynaud, lívedo, desencadenante con la exposición al frío), así como anemia hemolítica. Comparativamente, los casos actuales se asociaron a evidencia más clara de aglutinación en el hemograma, evidente por sus VCM más elevados, relación Hb/Hto menor de 1/3 y principal consumo de C4, con respecto a los otros casos. Así mismo, se determinó una tasa de respuesta

Tabla 1 – Descripción de pacientes con LES y AHAI por crioaglutininas

	Sexo	Edad	País de reporte	Adenopatías	Esplenomegalia	Tiempo desde dx de LES	Perfil de Ac	C3 y C4	Hb al Dx	Hb/Hto	VCM	Títulos	Coombs dir	Coombs fraccionado	Tratamiento
Caso índice 1	F	29	Colombia	Cervicales, epitrocleares, inguinales	Presente	Comienzo	ANA: 1/160 citoplasmático. Anti-DNA: 124,8 (<200) ENA: anti-Ro: 64,2; anti-La: 1,28; anti-Sm: 83,5; anti-RNP: 121,3	C3: 50,9 C4: 1,5	4,2	NR	148	1/128	Positivo 3 ⁺	IgG: 3 ⁺ , IgM: 3 ⁺ , C3d: 3 ⁺	Pulsos MPD × 3 días, PDN oral + RTX
Caso índice 2	F	76	Colombia	Ausente	Presente	4 años	ANA: 1/80 patrón moteado y 1/80 citoplasmático ribosomal anti-DNA: 1/40 (positivo). ENA ⁻	C4: 2,9 77	C3: 4,9	< 1/3	138	1/32	Positivo 4 ⁺	IgG: 4 ⁺ , IgA ⁻ , IgM: 3 ⁺ , C3c ⁻ C3d: 3 ⁺	Pulsos MPD × 3 días + PDN + AZA. Pulsos MPD × 5 días + CFM 8 pulsos. PND + RTX 1 dosis
Nair et al. ⁹	F	34	India	NR	Presente	Comienzo	ANA ⁺ , anti-DNA ⁺	NR	6	NR	NR	1/4.096	Positivo	NR	PDN 60 mg/d
Kotani et al. ¹⁰	F	55	Japón	NR	NR	5 años	ANA: 1/5.120 moteado. Anti-DNA: 34,6. aCL IgG: 1,8 aCL IgM: 2,7	C3: 58,49 C4: NR	7,9	NR	NR	1/512	Positivo	NR	2001: MPD 1 g/día × 3 d. PDN oral 30 mg. 2004: MPD + PF, PDN + CsP. RTX 375 mg/m ² × 2 dosis, PDN + CsP.
Srinivasan et al. ¹¹	F	27	India	Cervicales, axilares, inguinales	Ausente	Comienzo	ANA: 1/9.720 moteado. Anti-DNA: > 90 (< 7,0) aCL IgM: 20. Crioglobulinias: Neg	C3: 53 C4: 10	8,3	NR	120	1/7.000	Positivo	NR	PDN 40 mg/d + HCQ
Chaubey y Chhabra ¹²	F	42	EE. UU.	NR	Presente	Comienzo	ANA ⁻ , anti-DNA ⁺ , aCL IgM ⁺	NR	NR	NR	NR	NR	Positivo	NR	Pulsos MPD. RTX
Bairy et al. ¹³	F	50	India	Ausente	Ausente	Un año	ANA: 1/320 moteado. Anti-Ro ⁺ , anti-Sm ⁺ , anti-DNA ⁺ , ANCA IFI ⁻	NR	2,4	NR	NR	Positivos	NR	NR	PDN 1 mg/kg/d + RTX

Tabla 1 – (continuación)

	Sexo	Edad	País de reporte	Adenopatías	Esplenomegalia	Tiempo desde dx de LES	Perfil de Ac	C3 y C4	Hb al Dx	Hb/Hto	VCM	Títulos	Coombs dir	Coombs fraccionado	Tratamiento
Mohanty et al. ¹⁴	F	17	India	Cervicales, axilares, mediastinales	Presente	Comienzo	ANA+, anti-DNA+, FR-, ACPA-, aPL IgG e IgM-	C3: 76,2 C4: < 7,3	5,1	NR	95,1	Positivos	Positivo	NR	MPD 1g/día × 3 d
Ahmad et al. ¹⁵	F	18	India	Ausente	Ausente	NR	ANA+, aPL+	NR	10	NR	100	NR	Positivo	NR	PDN + AZA 2 mg/kg/d
Sánchez Fernández et al. ¹⁶	F	76	EE. UU.	NR	NR	NR	NR	NR	3,3	1/3	NR	Positivos	Positivo	C3b+, C3d+	PDN. PF + RTX
Marsusi et al. ¹⁷	F	37	Irán	Ausente	Presente	Comienzo	ANA+, anti-Ro-, anti-La-, anti-DNA+, aP+	Normales. No valor	7,8	NR	95	1/1.200	Negativo	NR	PDN 0,3 mg/kg/d
Li et al. ¹⁸	F	67	China	Ausente	Presente	Comienzo	ANA: 1/1.000 homogéneo, anti-DNA+, aCL+, anti-RNP+	Bajos. No valores	5,4	1/3	139	1/512	Positivo	IgG-, C3+	MPD 1,5 mg/k/d + IgIV. MPD oral + Ciclosporina + HCQ
Osorio-Toro et al. ¹⁹	F	22	Colombia	Cervicales, supraclaviculares	NR	Comienzo	ANA: 1/320 homogéneo. Anti-DNA -. ENA (< 20): Anti-Ro: 29,2. Anti-La: 2,0. Anti-Sm: 22,7. Anti-RNP: 41,6	C3: 57,7 C4: 7,0	6,2	1/3	84,2	1/128 3+	Positivo	C3d+	Dexametasona 40 mg día × 4 d + HCQ + MMF

aCL: anticardiolipina; AHAI: anemia hemolítica autoinmune; ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-DNA: anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico; aPL: anticuerpos antifosfolípidos; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; CsP: ciclosporina; ENA: anticuerpos nucleares extractables; F: femenino; FR: factor reumatoide; Hb: hemoglobina; HCQ: hidroxicloroquina; Hto: hematocrito; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; MMF: micofenolato mofetil; MPD: metilprednisolona; NR: no registrado; PDN: prednisolona; RTX: rituximab; VCM: Volumen corpuscular medio.

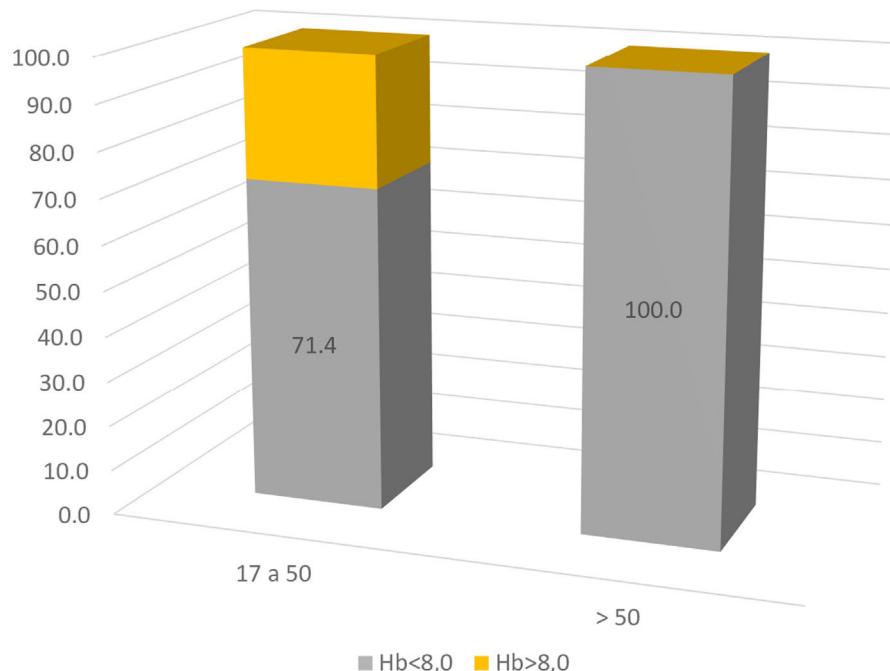


Figura 1 – Anemia hemolítica severa por crioaglutininas en LES, según rango de edad.

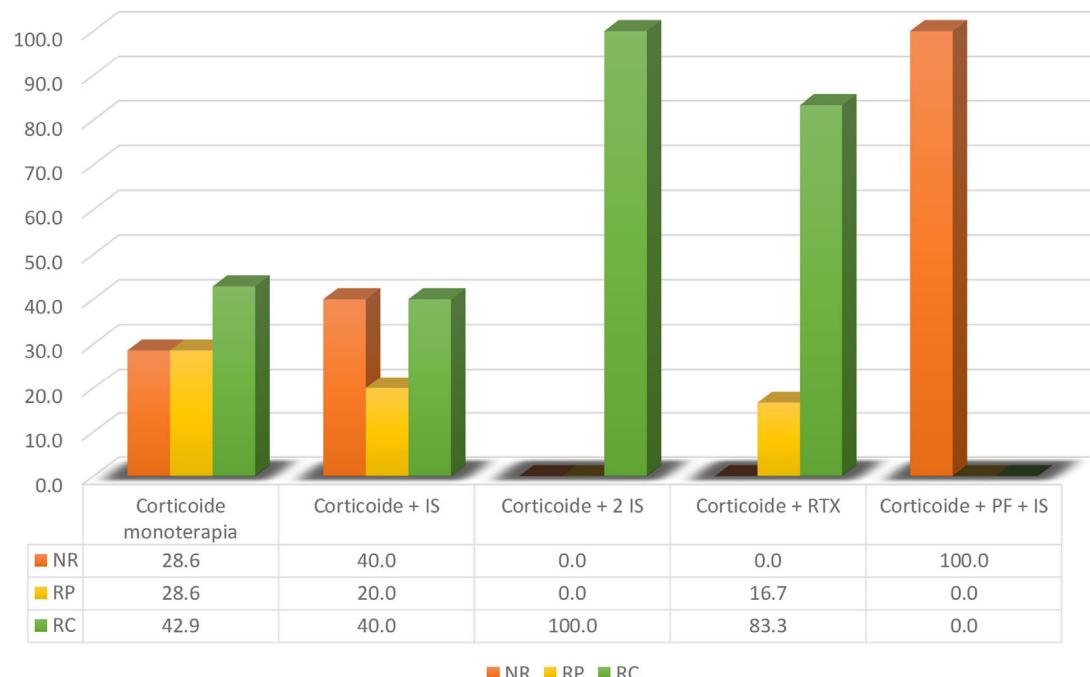


Figura 2 – Tasas de respuesta según el tipo de terapia inmunosupresora administrada. NR: no respuesta; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; IS: inmunosupresores.

completa al manejo con RTX, especialmente en el caso 2, con refractariedad a inmunosupresores convencionales, durante su seguimiento en 4 años, lo cual no fue posible evaluar prospectivamente en el resto de los casos publicados. Por otro lado, ambos tienen estudios de médula ósea, con cambios inespecíficos, pero descartando un proceso linfoproliferativo, propio de la enfermedad por crioaglutininas, descritos solo en 2 casos más.

Conclusiones

La AHAI por crioaglutininas asociado al LES es una manifestación infrecuente, que afecta notoriamente a mujeres en edad media de la vida (mediana de 42 años), puede hacer parte del debut de la enfermedad, hasta en el 75% de los casos o desarrollarse durante los primeros 5 años del diagnóstico de lupus. No

hay casos en lupus juvenil descritos a la fecha. Los pacientes por encima de los 50 años tienen tasas más elevadas de anemia severa al ingreso y se asoció en especial a compromiso mucocutáneas, articular, serositis y otras citopenias. Solo un caso reportó compromiso renal no grave, por nefritis lúpica clase II. Finalmente, la respuesta al tratamiento parece ser más favorable con el uso de rituximab, como se ha descrito en la enfermedad por crioaglutininas primaria, incluso en ausencia de otras terapias inmunosupresoras distintas al corticoides.

Las debilidades de esta publicación son el subregistro de esta entidad, así como la ausencia de múltiples datos en los casos descritos y la falta de seguimiento a largo plazo. Por otro lado, pruebas como la amplitud térmica no son fácilmente disponibles en nuestro medio para evaluar la importancia de dichos autoanticuerpos incluso a títulos bajos. Como fortaleza de este estudio se destaca que es la serie más grande de casos descrita en la literatura y que a pesar de las limitantes descritas previamente, es de valiosa importancia para consolidar información de este grupo de pacientes, de manera tal que permita mejorar el abordaje diagnóstico, el enfoque terapéutico, el pronóstico y la calidad de vida de pacientes con lupus que desarrollan estas manifestaciones.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes, por lo que no se consideró necesario el consentimiento informado. El reporte del caso clínico cumple con la normativa vigente en investigación bioética y no se consideró necesario la autorización del comité de ética de la institución, ya que fue un reporte retrospectivo y no se modificó o intervino en el manejo de los pacientes; no se publicó información personal.

Financiación

No hubo fuentes de financiación para este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Victoria Eugenia Cajas Bravo: recolección de datos.

Jaime Alberto Coral Enriquez: idea y diseño.

Victoria Eugenia Cajas Bravo: tabla de descripción de los pacientes documentados; figuras 1 y 2.

Jaime Alberto Coral Enriquez y Victoria Eugenia Cajas Bravo: Análisis, interpretación, redacción, revisión crítica y versión final.

BIBLIOGRAFÍA

- Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: Current knowledge and perspectives. *Immun Ageing*. 2020;17:38, <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-020-00208-7>.
- Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: Primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:585-97, <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2020.1754791>.
- Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:455-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.01.002>.
- Hill A, Hill QA. Hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018:382-9, <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2018.1>.
- Berentsen S. New insights in the pathogenesis and therapy of cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Front Immunol*. 2020;11:590, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00590>.
- Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev*. 2014;13:560-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.010>.
- Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021;137:1295-303, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019003809>.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2019;71:1400-12.
- Nair K, Pavithran K, Philip J, Thomas M, Geetha V. Cold haemagglutinin disease in systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J*. 1997;38:233-5, <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.1997.38.4.233>.
- Kotani T, Takeuchi T, Kawasaki Y, Hirano S, Tabushi Y, Kagitani M, et al. Successful treatment of cold agglutinin disease with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15:683-5, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203306070983>.
- Srinivasan N, Oswal A, Garg S, Nahar J, Gosmonova A, Nahar R. Cold agglutinin induced hemolysis in a newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2010;339:270-3, <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181ac3bd5>.
- Chaubey VK, Chhabra L. Cold agglutinin-induced haemolysis in association with antinuclear antibody-negative SLE. *BMJ Case Rep*. 2013;2013, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-009337>.
- Bairy I, Anupamberwal, Charanthejreddy V. Mukhyaprana Prabhu. Cold antibody-mediated autoimmune hemolytic anemia in a patient with overlap syndrome of systemic lupus erythematosus with Sjogren's syndrome. *Asian J Pharm Clin Res*. 2019;12:3-4, <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i2.28644>.
- Mohanty B, Ansari M, Kumari P, Sunder A. Cold agglutinin-induced hemolytic anemia as the primary presentation in SLE - A case report. *J Family Med Prim Care*. 2019;8:1807, http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_298_19.
- Ahmad M, Sofi FA, Mir MB. SLE, cold antibody mediated haemolysis with Pseudohyperkalaemia. *JMS*. 2020;23:35-7.
- Sanchez Fernandez LL, Anis K, Kapici AH, Nagra R. A44. Critical care case reports: Hematology and oncology. Thematic Poster Session Thirsty for Blood: A case of cold agglutinin disease. Disponible en: <http://www.atsjournals.org> Consultado: 11 Dic 2022.
- Marsusi V, Sadat Jamal A, Eslamian L, Saleh M, Nouri B, Dehghan D, et al. Cold agglutinin-induced hemolytic anemia as the primary presentation in systematic lupus erythematosus (SLE) in pregnancy triggered by infection: A case report. *CRCP*. 2022;6 Suppl 1:288-91. Disponible en: <http://crcp.tums.ac.ir> Consultado: 21 Jul 2023.
- Li B, Wang X, Pan M, Luo X, Xiu B, Wang X, et al. Megaloblastic anemia with systemic lupus erythematosus (SLE)-induced cold agglutinin syndrome (CAS): A case report and literature review. *Arch Clin Med Case Rep*. 2021;5:271-9, <http://dx.doi.org/10.26502/acmcr.96550357>.
- Osorio-Toro LM, Quintana-Ospina JH, Melo-Burbano LÁ, Ruiz-Jiménez PA, Daza-Arana JE, Rivas-Tafurt GP, et al. Autoimmune hemolytic anemia caused by cold agglutinin antibodies in systemic lupus erythematosus-a rare association: Case report. *J Blood Med*. 2023;14:507-11, <http://dx.doi.org/10.2147/JBM.S420937>.