



Anemia hemolítica autoinmune refractaria a tratamiento de primera línea. Un reto hematológico. Reporte de caso

Refractory autoimmune hemolytic anemia to first line treatment. A hematologic challenge. Case report

Patricio Vasco Morales¹, María Belén Espinosa Morales¹, Robinson Ramirez Ruiz²

RESUMEN

Resumen: La anemia hemolítica autoinmune (AHA) está causada por autoanticuerpos fríos (IgM), calientes (IgG) u otros, dirigidos contra el eritrocito, provocando su lisis. En ocasiones esta patología cursa con evolución tórpida y refractariedad al tratamiento, requiriendo intervenciones más allá de los corticosteroides, como terapia con inmunoglobulinas, inmunosupresores, esplenectomía o incluso el uso de anticuerpo monoclonal anti CD20. Presentamos el caso de un lactante diagnosticado de AHA por anticuerpos calientes, con mala respuesta al tratamiento de primera línea basado en esteroides e inmunoglobulinas, siendo necesario incluso realizar esplenectomía, con posterior respuesta parcial, por lo que se decidió administrar anticuerpo monoclonal anti CD20 durante cuatro semanas e inmunosupresión con azatioprina, logrando con ello el ascenso de su hemoglobina, permaneciendo asintomático hasta el alta hospitalaria. Los tratamientos de segunda y tercera línea son una alternativa efectiva pero no exenta de riesgos para esos pacientes refractarios a la terapéutica convencional.

Palabras clave: anemia hemolítica autoinmune refractaria, anemia hemolítica por anticuerpos calientes, anti-cd20, corticoides, esplenectomía, reporte de caso.

ABSTRACT

Abstract: Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is caused by autoantibodies, cold (IgM), hot (IgG) or others, directed against the erythrocyte, causing its lysis. Sometimes this pathology progresses torpidly and is refractory to treatment, requiring interventions beyond corticosteroids, such as therapy with immunoglobulins, immunosuppressants, splenectomy or even the use of anti-CD20 monoclonal antibody. We present the case of an infant

1. Posgradista de Pediatría, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E., Junta de Beneficencia de Guayaquil, Ecuador. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.
2. Médico tratante de hematología pediátrica, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert E., Junta de Beneficencia de Guayaquil, Ecuador. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Patricio Vasco Morales  <https://orcid.org/0009-0006-7888-715X>

María Belén Espinosa Morales  <https://orcid.org/0009-0008-7003-4667>

Robinson Ramirez Ruiz  <https://orcid.org/0000-0002-5125-9528>

Correspondencia: patri_vas18@hotmail.com

Recibido: 10/jun/2025 - Aceptado: 12/nov/2025 - Publicado: 12/ene/2026

diagnosed with AIHA with a poor response to first-line treatment based on steroids and immunoglobulins, even requiring a splenectomy, with a subsequent partial response, so it was decided to administer anti-CD20 monoclonal antibody for four weeks and immunosuppression with azathioprine, thereby achieving an increase in his hemoglobin, remaining asymptomatic until discharge from the hospital. Second- and third-line treatment are an effective but not risk-free alternative for those patients refractory to conventional treatment.

Keywords: refractory autoimmune hemolytic anemia, warm antibody autoimmune hemolytic anemia, anti-cd20, corticoids, splenectomy, case report.

Introducción

La anemia hemolítica autoinmune es un trastorno hematológico, heterogéneo, que compromete a la serie roja a través de la lisis de los eritrocitos, generalmente mediada por autoanticuerpos calientes o fríos. En caso de AHAI por anticuerpos calientes su etiología puede clasificarse como primaria (idiopática) o secundaria a una enfermedad subyacente. Esta patología se presenta de manera poco frecuente con una incidencia de 0.8 - 1,25 por cada 100.000 niños² y la inmunopatogenia atribuida a los anticuerpos calientes tipo IgG es la de mayor incidencia, representando alrededor del 60 % al 70 % de todos los casos³.

Las manifestaciones clínicas, así como los hallazgos en los estudios complementarios son propios de la hemólisis: palidez mucocutánea, ictericia de intensidad variable, hepatoesplenomegalia, taquicardia, hipotensión arterial e incluso coluria, sumado a la evidencia de anemia en la biometría hemática, hiperbilirrubinemia indirecta y enzima lactato deshidrogenasa (LDH) elevada⁴. Para su diagnóstico es de obligatoriedad, además del cuadro clínico y de los datos de laboratorio, la prueba de antiglobulina positiva (Test de Coombs directo), la cual detecta en la superficie del hematíe el tipo de revestimiento por el anticuerpo. Asimismo, es preciso, investigar sobre las causas secundarias como neoplasias linfoproliferativas, tumores sólidos, enfermedades autoinmunes e infecciosas (sobre todo virales), fármacos o inmunodeficiencias^{1,4}.

El tratamiento óptimo depende de varios factores como la severidad y cronicidad de la anemia, intensidad de los signos y síntomas, características de los autoanticuerpos y la presencia o no de una enfermedad latente⁵. En el caso de AHAI por anticuer-

pos calientes y debido a su evolución más crónica y su alta recurrencia la necesidad de terapéutica es de carácter imperativo, iniciando con el tratamiento de primera línea, los glucocorticoides^{3,4}. De presentarse refractariedad a los mismos y tras el desafío de intentar detener el proceso hemolítico, se puede recurrir a terapia de segunda o tercera línea con inmunoglobulina endovenosa (IGIV), inmunosupresores, anti CD20 (rituximab) e incluso procedimientos quirúrgicos como la esplenectomía, cada uno de ellos no exento de riesgos y complicaciones graves^{5,6}.

Presentamos el caso de un paciente pediátrico con diagnóstico de AHAI mediada por anticuerpos calientes refractaria al tratamiento inicial con corticoterapia e IGIV, en el cual se practicó una esplenectomía y se logró remisión tras la administración en conjunto de rituximab semanal más azatioprina. Este reporte de caso fue preparado siguiendo las guías CARE.

2. Descripción del caso

Se presenta el caso clínico de un lactante menor, de 5 meses de edad, género masculino, residente de la ciudad de Loja - Ecuador, que acude a nuestra institución por palidez generalizada acompañado de ictericia conjuntival e hiporexia, manejado previamente en otra casa de salud con transfusiones de concentrado de glóbulos rojos, pulsos de metilprednisolona, inmunoglobulina intravenosa hasta por ocho ocasiones y eritropoyetina subcutánea trisemanal, sin lograr mejoría clínica. Realizan estudio de médula ósea que se reporta sin patología neoplásica más hiperplasia de serie eritroide. Por citometría de flujo no se detecta proliferación clonal.

A la examinación física a su ingreso con alteración de sus constantes vitales, taquicárdico y taquipnéico, se evidencia palidez generalizada, ictericia conjuntival y hepatomegalia de 1 cm por debajo del reborde costal, resto de exploración sin otros hallazgos.

Se solicita biometría hemática la cual reporta anemia normocítica normocrómica arregenerativa, sin evidencia de otras citopenias, con valor de hemoglobina en 5 g/dl, hematocrito 14.7 %, VCM 84 fl, HBCM 28.7 pg, reticulocitos corregidos en 1.17%, LDH 361 UI/L, bilirrubina total 4.42 mg/dl a predominio de la fracción indirecta 3.61 mg/dl. El test de Coombs directo mostró positividad por autoanticuerpos IgG (+2), rastreo de anticuerpos irregulares negativos, llegando al diagnóstico de una anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes.

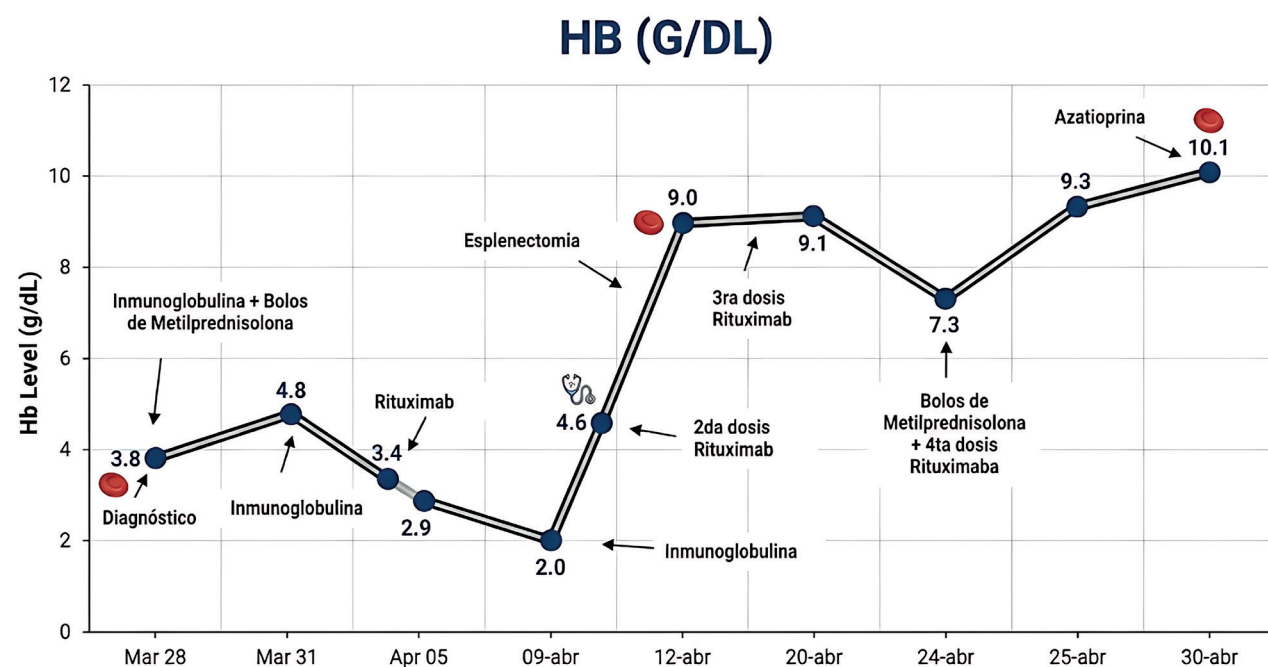
Dentro de su abordaje se solicita serologías para virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), VIH, virus de Epstein Barr, Citomegalovirus, Parvovirus y Micoplasma las cuales fueron todas negativas. Los estudios inmunológicos de autoanticuerpos (ANA, Anti DNA, anticardiolipinas IgG e IgM, complemento e inmunoglobulinas) fueron de igual forma negativos.

En el contexto de este paciente con anemia severa se inicia transfusión de concentrado de glóbulos rojos, sin recuperación de su anemia, con datos de hemólisis franca. Además, se administra tratamiento de primera línea con pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/día por cinco días e IGIV a 0.8 gr/kg al primer y tercer día de hospitalización obteniendo valores de hemoglobina en 4.8 g/dl. A los ocho días de hospitalización pa-

ciente presenta nuevamente datos de hemólisis con persistencia de hemoglobina baja, por lo que, ante refractariedad, servicio de hematología prescribe rituximab semanal (375 mg/m²/dosis) programado durante 4 semanas, obteniendo tras primera dosis niveles de hemoglobina de hasta 2.9 g/dl. Paciente nuevamente se torna pálido, taquicárdico y taquipnéico con tendencia a la somnolencia, con hemoglobina en 2 g/dl, se indica tercera dosis de IGIV con transfusión de glóbulos rojos cada 12 horas, requiriendo soporte con oxigenoterapia de alto flujo y segunda dosis de rituximab. Se solicita valoración por cirugía pediátrica e infectología para realizar esplenectomía de urgencia ante refractariedad al tratamiento inicial, la cual se lleva a cabo sin complicaciones transquirúrgicas. Recibe tercera dosis semanal de rituximab con control de hemoglobina en 9.1 g/dl con mejoría clínica significativa, sin embargo, a los doce días de haberse realizado esplenectomía presenta nueva crisis hemolítica asociada a cuadro respiratorio intercurrente con hemoglobina en 7.3 g/dl, LDH elevada (441 UI/L), se administran nuevamente bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg y cuarta dosis de rituximab, asimismo, ante alto riesgo de coinfección por bacterias encapsuladas y falta de esquema vacunal previo se decide iniciar cobertura antibiótica de amplio espectro.

Posterior a su cuarta dosis de anticuerpo monoclonal anti-CD20 presenta mejoría clínica con elevación de hemoglobina hasta 10.1 g/dl, hematocrito 30.1%, con control del test de coombs directo negativo, se decide iniciar azatioprina 2,5 mg/kg/día vía oral y se indica alta domiciliaria con posterior seguimiento multidisciplinario.

Figura 1. Relación entre la concentración de hemoglobina y tratamiento instaurado, desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha del alta hospitalaria.



Discusión

Este reporte de caso ofrece una perspectiva sobre los tratamientos de segunda y tercera línea en AHAI por anticuerpos calientes refractaria a corticoides e IGIV en un lactante de 5 meses de edad que requirió además esplenectomía, haciendo énfasis en el uso y adecuada respuesta clínica posterior a rituximab, del cual se han venido estudiando sus beneficios desde hace décadas atrás en esta enfermedad^{6,7}.

Dentro de la literatura encontramos limitadas series de casos en pacientes pediátricos con AHAI siendo pocas las que mencionan refractariedad al tratamiento. En un estudio realizado en España entre 1997 y 2019 en 25 pacientes con AHAI menores de 18 años, con una media de edad al diagnóstico de dos años, el 72% de los casos fueron autolimitados y respondieron al tratamiento con corticosteroides⁸. Si bien se refiere que los grupos comprendidos por los lactantes y adolescentes, tienen mayor probabilidad de padecer una enfermedad sistémica subyacente (AHAI secundaria) y de experimentar un curso más crónico⁴, en nuestro paciente no se demostró patología

de base que haya gatillado su condición hasta el momento del alta médica.

Respecto a las transfusiones de glóbulos rojos se ponen en consideración ante casos de anemias graves con compromiso hemodinámico que pongan en peligro la vida del paciente, siempre considerando el riesgo beneficio; así es como en una revisión de Salam et-al todos los pacientes requirieron transfusión de sangre con una frecuencia media de 2 unidades/semana⁹. En nuestro caso ante valores tan bajos de hemoglobina y compromiso hemodinámico se requirió uso de los mismos como medidas de salvataje. Por otro lado, Makis et-al menciona que en la mayoría de los casos de AHAI por anticuerpos calientes, se deben evitar las transfusiones debido al riesgo de hemólisis adicional¹⁰.

Los corticosteroides son considerados el tratamiento de primera línea más eficaz para la AHAI por anticuerpos calientes, especialmente para el tipo relacionado con IgG. Su mecanismo de acción se ejerce al bloquear el receptor Fc gamma del sistema fagocítico mononuclear logrando una respuesta en 24 a 48 horas¹⁰. La IGIV puede

considerarse como tratamiento de primera línea, siendo útil en anemia severa con hemólisis de instauración rápida o incluso en casos particulares como síndrome de Evans⁹. En ausencia de respuesta a los esteroides o tras efectos adversos graves de los mismos se pueden considerar terapias como la esplenectomía o inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida y ciclosporina), aunque ampliamente utilizados en la práctica médica como agentes ahorradores de esteroides, están siendo relegados a una tercera línea de tratamiento. Las tasas de respuesta, que en su mayoría son parciales, se reportan en un 40% a 60%, pero esto se debe en parte a la administración simultánea de esteroides^{10,11}. Nuestro paciente se sometió a esplenectomía, con el fin de lograr mitigar la hemólisis extravascular, pese a que la edad para considerar dicho procedimiento es sobre los 5 años de edad, por el alto riesgo de sepsis post-esplenectomía por bacterias encapsuladas¹, no se evidenció dicha complicación durante toda su hospitalización.

El uso de rituximab, anticuerpo monoclonal contra CD20, ha ido ganando popularidad, administrándolo en conjunto con la corticoterapia o en monoterapia, a una dosis endovenosa semanal de 375 mg/m² durante 4 semanas³. Demostrando éxito en pacientes con AHAI refractaria, convirtiéndose en la terapia preferida para tratar AHAI, con un porcentaje de respuesta del 80% de 3 a 6 semanas de la primera dosis^{3,6,7}. En un reporte de caso, realizado por Makis et-al, en un paciente pediátrico con AHAI por anticuerpos calientes refractaria a tratamiento con esteroides y azatioprina se administró rituximab de forma consecutiva durante 4 semanas, sin efectos secundarios relacionados a su infusión, observándose respuesta estable dos meses después de su inicio¹⁰. De igual forma, un reciente estudio de cohorte prospectiva en población pediátrica realizado en Francia por Ducassou et-al demuestra los beneficios del mismo como segunda línea de tratamiento en AHAI¹². Dicha evidencia es apoyada por estudios de series de casos realizados en otras latitudes^{13,14}. Nuestro paciente tuvo una mejoría

significativa a partir de la segunda dosis de rituximab, dado por un repunte de sus valores de hemoglobina y condición clínica.

Conclusiones

La decisión de utilizar uno u otro tratamiento debe ser individualizada, según las necesidades del paciente. El uso de rituximab por 4 semanas para el tratamiento de la AHAI refractaria por anticuerpos calientes parece ser seguro y exitoso, pudiendo considerarse como tratamiento de segunda línea. La esplenectomía como terapia de rescate resulta ser una opción válida en la urgencia hemolítica, considerando el alto riesgo de infección, destacando la importancia de la inmunización activa en estos pacientes. Por otro lado, la azatioprina provoca un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo la toxicidad asociada al uso prolongado de los mismos, sin embargo, no debemos subestimar las reacciones adversas de la inmunosupresión implicada.

Contribución de los autores

Espinosa Morales: Preparación de borradores originales. Vasco Morales: Redacción – Conceptualización. Ramirez Ruiz: Revisión y Edición.

Declaración ética

Este caso clínico ha sido presentado de manera anónima, asegurando la protección de la identidad y la confidencialidad del paciente involucrado. Toda la información ha sido manejada conforme a las normativas éticas y legales vigentes, garantizando que ningún dato personal pueda ser identificado. El consentimiento informado fue obtenido de su representante legal, y se ha respetado su derecho a la privacidad en todo momento.

Declaración de la disponibilidad de datos

Los datos no están disponibles al público, ya que se guarda la confidencialidad de la población estudiada, pero podría consi-

derarse su disponibilidad bajo una solicitud académica razonable, previa solicitud al autor correspondiente.

Conflicto de intereses

Los participantes declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no recibir ningún financiamiento para la ejecución de este estudio.

Bibliografía

1. Zhang C, Charland D, O'Hearn K, Steele M, Klaassen RJ, Speckert M. Childhood autoimmune hemolytic anemia: A scoping review. *European Journal of Haematology*. John Wiley and Sons Inc; 2024.
2. Aladjidi N, Jutand MA, Beaubois C, Fernandes H, Jeanpetit J, Coureau G, et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec 1;64(12).
3. Barcellini W, Fattizzo B. How I Treat Series ACQUIRED HEMOLYTIC ANEMIA How I treat warm autoimmune hemolytic anemia [Internet]. 2021. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/137/10/1283/1802426/bloodbld2019003808c.pdf>
4. Voulgaridou A, Kalfa TA. Autoimmune hemolytic anemia in the pediatric setting. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021. p. 1-13.
5. Liu AP yin, Cheuk DKL. Disease-modifying treatments for primary autoimmune haemolytic anaemia. Vol. 2021, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
6. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, et al. Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3857-61.
7. Ramanathan S, Koutts J, Hertzberg MS. Two cases of refractory warm autoimmune hemolytic anemia treated with rituximab. *Am J Hematol*. 2005 Feb;78(2):123-6.
8. Sánchez MN, Zubicaray J, Sebastián E, Gálvez E, Sevilla J. Autoimmune hemolytic anemia: Case review. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2021 Apr;94(4):206-12.
9. Abdel-Salam A, Bassiouni ST, Goher AM, Shafie ES. Autoimmune Hemolytic Anemia in the Pediatric Age Group: The Egyptian Experience. *Ann Hematol*. 2023 Jul 1;102(7):1687-94.
10. Makis A, Kanta Z, Kalogeropoulos D, Chaliasos N. Anti-CD20 Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia Refractory to Corticosteroids and Azathioprine: A Pediatric Case Report and Mini Review. *Case Rep Hematol*. 2018 Aug 26;2018:1-7.
11. Gómez SIN, Londoño MAA, González AFE. Autoimmune hemolytic anemia in a pediatric patient with SARS-CoV2 infection: a case report in Medellín, Colombia. *Salud Uninorte*. 2024;40(1):305-14.
12. Ducassou S, Leverger G, Fernandes H, Chambost H, Bertrand Y, Armari-Alla C, et al. Benefits of rituximab as a second-line treatment for autoimmune haemolytic anaemia in children: a prospective French cohort study. *Br J Haematol*. 2017 Jun 1;177(5):751-8.
13. 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 Jul 1;15(2):160-5.
14. Weli M, Ben Hlima A, Belhadj R, Maalej B, Elleuch A, Mekki N, et al. Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in children. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2020 Apr 1;27(2):61-4. .

Para referenciar aplique esta cita:

Vasco Morales P, Espinosa Morales MB, Ramirez Ruiz R. Anemia hemolítica autoimmune refractaria a tratamiento de primera línea. Un reto hematológico. Reporte de caso. *REV-SEP* [Internet]. 24 de enero de 2026 ;27(1):66-71. Disponible en: <https://rev-sep.ec/index.php/johs/article/view/313>