

Aparición repentina de anemia severa en una paciente con fibrosis quística

Brian Nagao,^{1*} Shan Yuan¹ y Marjorie Bon Homme²

CASO

Una mujer de 26 años se presentó por neumonía aguda, con enfermedad en estado terminal de pulmón secundaria a una fibrosis quística, cirrosis secundaria a hepatitis C y diabetes mellitus dependiente de insulina. Fue tratada con piperacilina/tazobactam y tobramicina. Se incluyeron otros medicamentos como dexametasona, bumetanida, pantoprazol, dormasa e insulina. Durante el ingreso al hospital, el hematocrito de la paciente era de 30.8% (Tabla 1). En el día 8 de su hospitalización, desarrolló anemia severa con un hematocrito de 11.5%. Su tipo de sangre era grupo A, Rh D-positivo y los resultados del examen de detección de anticuerpos (realizado en solución fuerte, baja en iones, en fase sólida), que previamente había sido positivo solamente para el anticuerpo anti E, ahora eran positivos con un patrón panreactivo. El resultado de la prueba de antiglobulina directa (DAT)³ fue 2+ (moderadamente positivo) para IgG, y el eluido no era reactivo. Se requirieron seis unidades de glóbulos rojos (RBC) para la transfusión. Su plasma tenía una incompatibilidad de débil a moderada en una prueba cruzada con unidades estudiadas de antígeno E y de todos los positivos del grupo A. Dada la gravedad de la anemia, se liberaron 6 de estas unidades de manera urgente para transfusión con el fin de estabilizar a la paciente mientras se continuaba la investigación sobre la anemia y otros nuevos hallazgos.

DISCUSIÓN

Es probable que solamente 2 mecanismos fueran responsables de tal descenso tan abrupto y severo en el hematocrito: hemorragia y hemólisis. Inicialmente, se

PREGUNTAS A CONSIDERAR

1. ¿Qué pruebas se utilizan para diagnosticar anemia hemolítica?
2. ¿Qué pruebas de laboratorio sugieren que la anemia hemolítica en esta paciente es mediada por el sistema inmune?
3. ¿Qué es lo inusual acerca de un patrón panreactivo en la detección de anticuerpos con un resultado negativo eluido?
4. ¿Cómo afecta la cirrosis hepática a la evaluación de la hemólisis en el laboratorio?

sospechaba que había sangrado; sin embargo, no se encontró ninguna fuente de hemorragia. Por otro lado, los hallazgos de laboratorio revelaron alta actividad de lactato deshidrogenasa (LDH), hemoglobinuria e hiperbilirubinemia conjugada; todos estos hallazgos son indicativos de hemólisis. El resultado DAT positivo indicó una etiología inmune mediada. El patrón panreactivo del resultado del panel de anticuerpos sugirió autoanticuerpos calientes. Pero el eluido no reactivo eliminó esta posibilidad debido a que la panreactividad también debería ser observada en el eluido. El anticuerpo anti E primero detectado en el ingreso al hospital indica que la paciente había recibido una transfusión o había estado embarazada en cierto momento de su vida. No existían antecedentes de transfusión reciente, sin embargo, y el eluido era no reactivo, resultados que indicaban que una reacción tardía a una transfusión hemolítica era altamente improbable.

DIAGNÓSTICO DE HEMÓLISIS

La Figura 1 es un algoritmo diagnóstico simplificado para la anemia hemolítica. La hemólisis se clasifica, ya sea como intravascular, si ocurre en los vasos sanguíneos, o como extravascular, si es mediada por la destrucción fagocítica en el sistema reticuloendotelial. El reconocimiento de la hemólisis requiere de una revisión cuidadosa de la historia clínica, signos, síntomas y resultados de pruebas de laboratorio. La pérdida de RBC, ya sea por hemorragia o hemólisis, causa un incremento compensatorio en reticulocitos, por lo general entre

Divisiones de¹ Transfusión Médica y ²Química Clínica, Departamento de Patología y Laboratorio Médico, Centro Médico Ronald Reagan UCLA, Los Ángeles, CA.

* Dirigir correspondencia a estos autores a: Department of Pathology and Laboratory Medicine, Ronald Reagan UCLA Medical Center, 13–145 CHS, 10833 Le Conte Ave., Los Angeles, CA 90095. Fax 310-267-2058; e-mail bnagao@mednet.ucla.edu.

Recibido para publicación: Abril 25 de 2011. Aceptado para publicación: Agosto 3 de 2011.

³ Abreviaturas no estándar: DAT, prueba directa antiglobulina; RBC, glóbulos rojos; LDH, lactato deshidrogenasa; WAIHA, anemia hemolítica autoinmune cálida; DHTR, reacción retrasada hemolítica a la transfusión; DIIHA, anemia hemolítica inmune inducida por medicamentos.

Tabla 1. Resultados de laboratorio de los días 1 y 8 de hospitalización

Prueba	Día 1	Día 8	Intervalo de referencia
Hematocrito, %	30.8	11.5	34.0–42.1
Hemoglobina, g/dL	10.4	NM ^a	11.5–14.6
mmol/L	6.45		7.14–9.06
Cuenta de plaquetas, $\times 10^3/\mu\text{L}$	47	46	143–398
Cuenta de glóbulos blancos, $/\mu\text{L}$	12 900	32 250	3280–9290
AST, U/L	33	352	7–36
ALT, U/L	17	81	4–45
Fosfatasa alcalina, U/L	116	107	31–103
Proteína total, g/dL	5.2	4.8	6.2–8.6
Albumina, g/dL	2.7	3.7	3.7–5.1
Bilirrubina total, mg/dL	0.8	78.7	0.2–1.1
$\mu\text{mol/L}$	13.7	1346	3.4–18.8
Bilirrubina conjugada, mg/dL	NT	37.3	0.0–0.2
$\mu\text{mol/L}$		638	0.0–3.4
Haptoglobina, mg/dL	NT	NM	30–190
Hemoglobina en orina	NT	Positivo	Negativo
LDH, U/L	NT	2508	91–223
Potasio, mmol/L	4.4	4.5	3.6–5.4
Creatinina, mg/dL	0.6	1.9	0.5–1.3
$\mu\text{mol/L}$	53	168	44–115

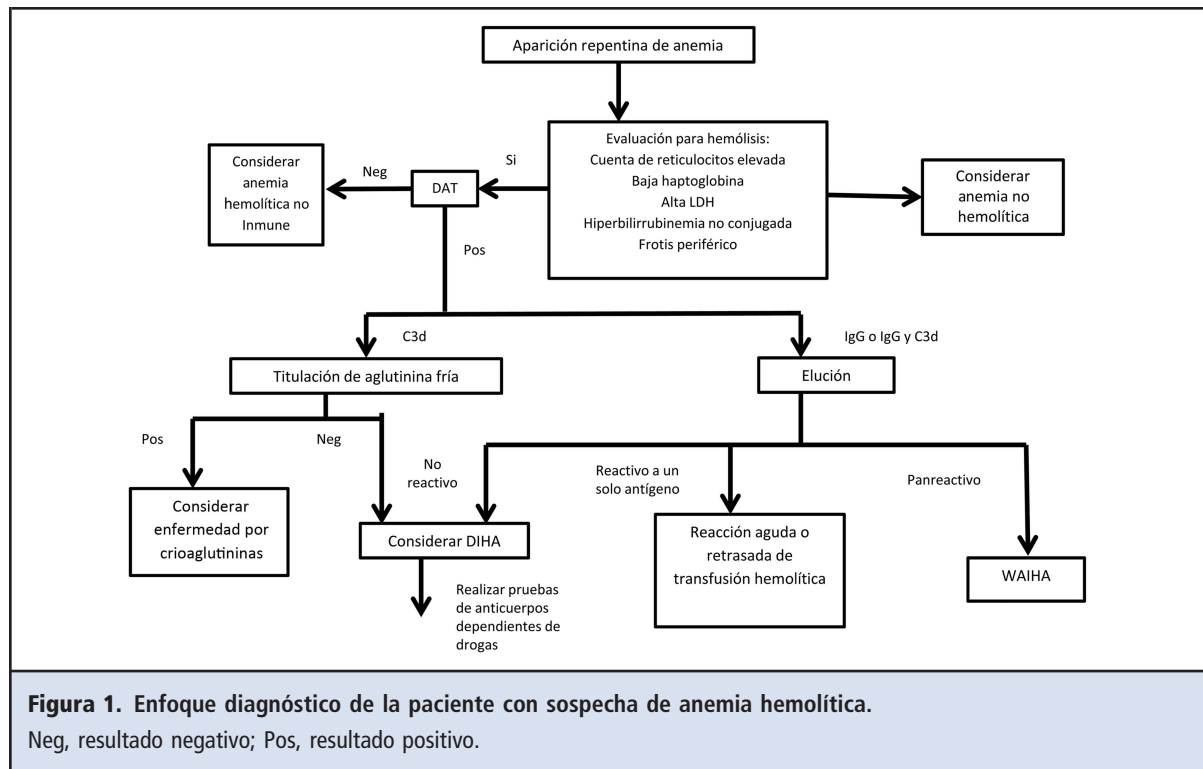
^a NM, no medible debido a la ictericia; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; NT, no estudiado.

los 3 y 5 días (1). Durante la hemólisis intravascular, la hemoglobina libre se libera en el plasma y se une a la haptoglobina, lo que conduce a la disminución de las concentraciones de ésta última. El exceso de hemoglobina libre se elimina a través de la orina, en donde es detectada por urianálisis e identificada clínicamente como una orina de color té oscuro. La LDH es una enzima ubicua que se encuentra en tejidos y en la sangre, que se incrementa durante el daño celular y la hemólisis, particularmente intravascular. En la hemólisis extravascular, los RBC de la fagocitosis de los macrófagos esplénicos liberan hemoglobina, que luego se divide en hemo. El hemo se convierte en una bilirrubina no conjugada, que es secretada en el plasma, se une a la albúmina, y se transporta al hígado, en donde es conjugada al ácido glucorónico y excretada en la bilis. El exceso de bilirrubina no conjugada recarga al hígado y provoca una hiperbilirrubinemia no conjugada y el signo clínico de ictericia.

DIAGNÓSTICO DE LA HEMÓLISIS INMUNE MEDIADA

Un resultado DAT positivo es la característica distintiva de la hemólisis inmune mediada. La DAT detecta anticuerpos IgG y la proteína C3d complementaria,

unida a la superficie de los RBC. En cantidad suficiente, el complemento unido media la hemólisis intravascular. La principal consideración diagnóstica es una enfermedad por crioaglutininas. En cambio, los RBC cubiertos de IgG son identificados principalmente para la destrucción extravascular. Un resultado DAT positivo para IgG lleva a una prueba de elución, donde se utiliza ácido o calor para eluir el anticuerpo de los RBC y se emplea un panel de reactivos para RBC de fenotipo conocido para determinar su especificidad. Las causas más comunes de hemólisis mediada por IgG son anemia hemolítica autoinmune al calor (WAIHA) y reacción retardada a transfusión hemolítica (DHTR). En la primera, el anticuerpo (autoanticuerpo) se dirige hacia los epítopes de RBC, encontrados en la mayoría de los RBC, incluyendo los propios de la paciente. Posteriormente, el autoanticuerpo es panreactivo a un panel de reactivos para RBC y los propios de la paciente. La presencia de autoanticuerpos calientes, sin embargo, no siempre es clínicamente importante y la correlación entre los datos de la clínica y el laboratorio se requiere para determinar si están asociados con la WAIHA. En la DHTR, se dirige un anticuerpo (aloanticuerpo) hacia un antígeno específico de RBC. Este anticuerpo reac-



ción solo a los RBC que tienen ese antígeno y no es reactivo con los RBC propios de la paciente.

ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNE INDUCIDA POR DROGAS

La anemia hemolítica inmune inducida por drogas (DIHA) es rara, con una incidencia estimada de 1 en 1 × 106 personas (2). Generalmente, se presenta como anemia hemolítica posterior a 6 o más días después de la exposición inicial a medicamentos, con una severidad que va de anemia leve a hemólisis fatal. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y debería ser considerada en cualquier paciente con hemólisis inexplicable después de una terapia de medicamentos. Históricamente, se ha descrito que la DIHA ocurre con la administración de metildopa y altas dosis de penicilina. Además >125 medicamentos parecen estar implicados (3), la mayoría de los casos contemporáneos son causados por cefalosporinas de segunda y tercera generación, y son responsables de aproximadamente el 70% y 10% de los casos el cefotetan y la ceftriaxona respectivamente (4, 5). La piperacilina y los inhibidores β-lactamasa son las drogas notificadas que siguen en frecuencia y son responsables del 9% y 7% de los casos respectivamente (5). Los medicamentos como la penicilina y el cefotetan se unen de manera covalente a la membrana de las proteínas de los RBC. Si un paciente produce un anticuerpo de IgG para la droga, dicho anticuerpo puede unirse al RBC cubierto de la droga y facilitar la hemólisis extravascular (2). El resultado DAT por lo

general es sólidamente positivo para IgG y negativo para C3d. A diferencia de la WAIHA y la DHTR, el eluido es no reactivo, debido a que el reactivo de RBC carece de la droga requerida para unirse al anticuerpo. Las drogas tales como la ceftriaxona se unen de manera no covalente a los RBC, lo que conduce a una respuesta inmune y la producción de un anticuerpo dependiente de la droga, por lo general IgM (2). Estos anticuerpos activan el complemento, lo que provoca la hemólisis intravascular. El resultado DAT es por lo general débilmente positivo solamente para la C3d. Muchos medicamentos son capaces de inducir anticuerpos, tanto IgG como IgM, con la concomitante hemólisis extra e intravascular, así como el resultado DAT positivo para IgG y su complemento. De manera interesante, la piperacilina parece unirse de manera covalente a los RBC (6); sin embargo, los anticuerpos antipiperacilina han sido demostrados mejor a través del método del complejo inmune asociado al complemento.

Las pruebas de anticuerpos dependientes de drogas confirman la DIHA pero por lo general está disponible solo en los laboratorios de referencia, especializados en centros sanguíneos. Se han descrito dos métodos de pruebas principales que están detallados en el Manual Técnico de la Asociación Americana de Bancos de Sangre (American Association of Blood Banks Technical Manual) (7). La metodología básica del método del “complejo inmune” requiere combinar el suero del paciente (que contiene anticuerpos de drogas) con la droga en cuestión y

reactivos de RBC del grupo O. El segundo método usa RBC cubiertos con la droga en cuestión y el suero del paciente. En ambos casos, se interpreta la aglutinación como un resultado positivo. La DIIHA se maneja principalmente mediante la interrupción de la droga causal y con una transfusión de RBC si es necesario. La hemólisis generalmente se resuelve en pocos días (2).

RESUMEN DEL CASO

Los hallazgos de laboratorio de la paciente incluyendo la hiperbilirubinemia no conjugada, incremento de LDH y hemoglobinuria fueron indicativos de hemólisis y fue rápidamente reconocida a pesar de su mal hepático. No es raro que pacientes con enfermedad hepática en fase final tengan baja haptoglobina, debido a la disfunción en su síntesis. En tales casos, la proteína total y la albúmina podrían también haber disminuido. La cirrosis puede causar hiperbilirubinemia de la fracción predominantemente no conjugada (mientras que muchas otras enfermedades hepáticas causan incrementos principalmente en la bilirrubina conjugada). El valor de referencia de concentración baja de albúmina de la paciente fue compatible con el daño hepático de fase terminal, y los incrementos en aspartato y alanina aminotransferasa del día 8 indicaron un daño grave en el hígado. En el contexto de la mayoría de las enfermedades hepáticas, la hemoglobinuria, los incrementos de la bilirrubina no conjugada primaria y las mediciones de LDH, de otro modo inexplicables, son las herramientas más útiles para diagnosticar la hemólisis. El resultado DAT positivo para IgG respaldaba la etiología mediada por el sistema inmune. El resultado negativo de eluido no fue compatible con WAIHA o DHTR. Los autores sospecharon DIIHA, particularmente al considerar la terapia de piperacilina iniciada los primeros 8 días. Las muestras de suero fueron estudiadas en el Laboratorio de Referencia de la Cruz Roja Americana (American Red Cross) (Pomona, CA) en busca de anticuerpos dependientes de medicamentos mediante el método de complejo inmune. Se combinaron dos volúmenes del suero de la paciente con 2 volúmenes de solución de piperacilina (1 g/L suspendido en PBS). A esta mezcla se agregó 1 volumen de grupo O, antígeno E negativo y reactivo de RBC tratado con enzima (ficina), suspendidos en una solución de 50 g/L. La mezcla fue incubada a 37°C por 1 a 2 horas y centrifugada. Se observó una fuerte aglutinación (3½+). No se observó aglutinación en ausencia de la piperacilina. Los hallazgos confirmaron la DIIHA causada por piperacilina. Se suspendió este medicamento en el día 12 de la hospitalización y la hemólisis de la paciente se resolvió rápidamente. Desafortunadamente, la paciente murió en el día 19 por complicaciones del hígado y pulmón.

La DIIHA por Piperacilina se describe fácilmente en adultos con fibrosis quística (8, 9), y presenta

PUNTOS PARA RECORDAR

- La hemólisis se caracteriza por reticulocitosis, hiperbilirubinemia no conjugada, LDH elevada, haptoglobina baja o indetectable y hemoglobinuria. Los hallazgos tienden a ser más dramáticos en la hemólisis intravascular y más sutiles en la hemólisis extravascular.
- En el contexto de la mayoría de las enfermedades hepáticas, la hemoglobinuria, los incrementos de la bilirrubina no conjugada primaria y las mediciones de LDH, de otro modo inexplicables, son las herramientas más útiles para diagnosticar la hemólisis.
- En el contexto de hemólisis, un resultado positivo de DAT sugiere una etiología immune mediada. El principal diagnóstico diferencial para ésta incluye WAIHA, DHTR, enfermedad de crioaglutininas y DIIHA.
- La DIIHA debe ser considerada en cualquier caso como una hemólisis immune mediada inexplicable, particularmente cuando el resultado DAT es positivo y el eluido es no reactivo. Los medicamentos más implicados en la DIIHA son el cefotetan, ceftriaxona y piperacilina.

comúnmente como hemólisis intravascular mediada por complemento con un resultado positivo de DAT para C3d. En este caso, la DAT detectó solamente IgG, un resultado que ocurre en una minoría de casos de DIIHA por piperacilina. Este caso puede representar un C3d falso negativo, lo que puede ocurrir en hemólisis intravascular si todos los RBC cubiertos de por complementos han sido lisados in vivo antes de la recolección de la muestra. Otro hallazgo inusual pero previamente descrito es la detección positiva de anticuerpos con un patrón panreactivo (9). La piperacilina es metabolizada por el hígado y en vista de la cirrosis de la paciente, los autores tienen la hipótesis de que su plasma contenía altas concentraciones de este medicamento además de los anticuerpos antipiperacilina. En esencia, el resultado de anticuerpos fue funcionalmente equivalente al ensayo de anticuerpos dependientes de drogas de complejo inmune y este razonamiento explica porqué se produjo un resultado inicial positivo con un patrón panreactivo que desapareció después de interrumpir la droga. En el contexto apropiado, tal hallazgo inusual puede sugerir DIIHA por piperacilina, lo que puede ser confirmado con pruebas de anticuerpos dependientes de drogas.

Contribuciones de autor: Todos los autores han confirmado que contribuyeron al contenido intelectual de este documento y han cumplido con los siguientes 3 requisitos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de

estos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores de posibles conflictos de interés: Ningún autor declaró algún posible conflicto de interés.

Referencias

1. Dhaliwal G, Cornett P, Tierney L. Hemolytic anemia (Anemia Hemolítica). *Am Fam Physician* 2004; 69: 2599–606.
2. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia (Anemia hemolítica inducida por medicamentos). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:73–9.
3. Garratty G, Arndt P. An update on drug-induced immune hemolytic anemia (Una actualización en anemia hemolítica inducida por medicamentos). *Immunohematology* 2007; 23:105–19.
4. Johnson S, Fueger J, Gottschall J. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia—a new paradigm (una experiencia del centro: la serología y drogas asociadas con la anemia hemolítica inducida por medicamentos). *Transfusion* 2007;47:697–702.
5. Arndt P, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia (El espectro cambiante de anemia hemolítica inducida por medicamentos). *Semin Hematol* 2005;42: 137–44.
6. Leger R, Arndt P, Garratty G. Serological studies of piperacillin antibodies (Estudios serológicos de anticuerpos de piperacilina). *Transfusion* 2008;48: 2429–34.
7. Roback J, Combs M, Grossman B, Hillyer C. *Technical Manual*. 16th ed (Manual Técnico. 16ª edición). Bethesda (MD): American Association of Blood Banks; 2008. p 518–24, 933–4.
8. Bandara M, Seder D, Garratty G, Leger R, Zuckerman J. Piperacillin-induced immune hemolytic anemia in an adult with cystic fibrosis (Anemia hemolítica inducida por Piperacilina en un adulto con fibrosis quística). *Case Report Med* 2010;2010:161454.
9. Mayer B, Yürek S, Salama A. Piperacillin-induced immune hemolysis: new cases and a concise review of the literature (Hemólisis inducida por Piperacilina nuevos casos y una revisión concisa de la literatura). *Transfusion* 2010;50:1135–8.

Comentario

Brenda Grossman*

Desde el punto de vista del médico dedicado a la medicina de transfusión, este caso ilustra una de las situaciones más problemáticas que se pueden encontrar: ¿Cómo es posible realizar una transfusión de sangre a un paciente en forma segura si no hay disponibilidad de sangre compatible? Un anticuerpo panreactivo presente en el plasma de un paciente, ya sea causado por un autoanticuerpo o por un anticuerpo inducido por medicamentos, puede interferir con las pruebas de rutina en el banco de sangre, usadas para detectar los anticuerpos disponibles. El anticuerpo panaglutinante puede ocultar un anticuerpo coexistente y colocar al paciente en un riesgo creciente de reacción a la transfusión hemolítica. Puede llevar varias horas realizar pruebas adicionales para determinar la presencia de autoanticuerpos subyacentes y puede retrasar el hallazgo de la sangre apropiada para el paciente. Hay dos partes críticas de información necesaria para determinar el riesgo/beneficio de la transfusión de sangre incompatible y son: la urgencia de la situación clínica presente y el embarazo e historia de transfusión de la paciente. Las pacientes con embarazos previos o transfusión corren un riesgo mayor de tener anticuerpos subyacentes y la consideración de esta necesidad clínica

y los beneficios de la transfusión deben ser sopesados cuidadosamente. El antecedente de la paciente de un anticuerpo anti E identificado previamente sugiere que anteriormente había estado embarazada o se había sometido a transfusión, lo que incrementa la probabilidad de que otros aloanticuerpos no identificados pudieran estar presentes. Sin embargo, este hallazgo la pone en riesgo creciente de una reacción a la transfusión hemolítica, la disminución rápida en su hematocrito a 11.8% garantiza la liberación urgente de sangre antes de completar la prueba usual de pretransfusión. El riesgo de una transfusión hemolítica no podría impedir que el médico realice la transfusión del paciente cuando aplazar la transfusión del paciente pondría en riesgo la vida del paciente. La transfusión no debería ser detenida solamente con base en resultados serológicos incompatibles.

Contribuciones de autor: Todos los autores confirmaron que contribuyeron al contenido intelectual de este documento y han seguido los 3 requisitos siguientes: (a) contribuciones significativas para la concepción, diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores de posibles conflictos de interés: Ningún autor declaró algún posible conflicto de interés.

Referencia

1. Ness PM. How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? (¿Cómo incentivar a los médicos para la transfusión de sangre no compatible en pacientes con anemia hemolítica autoinmune en situaciones urgentes?) *Transfusion* 2006;46:1859–62.

Departamento de Patología e Inmunología, División de Laboratorio Genómico y Médico, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO.

* Dirigir correspondencia a la autora a: Department of Pathology and Immunology, Division of Laboratory and Genomic Medicine, Washington University in St. Louis, Campus Box 8118, 660 South Euclid Ave., St. Louis, MO 63110. Fax 314-362-1461; e-mail bgrossman@wustl.edu.

Recibido para su publicación; 9 de septiembre de 2011. Aceptado para su publicación: 13 de septiembre de 2011.

Comentario

George Garratty*

Los autores citan una de nuestras publicaciones acerca de los medicamentos más comunes que se han encontrado en nuestro laboratorio: cefotetano, ceftriaxona, piperacilina e inhibidores de β -lactamasa (en ese orden). Yo podría aclarar que dichas estadísticas cambian. Para el periodo de 2006 a 2010, no observamos casos asociados con los inhibidores de β -lactamasa y las frecuencias de ocurrencia fueron revisadas para otras drogas (en orden: piperacilina, ceftriaxona y cefotetan). Se pueden aprender varias lecciones importantes de este caso clínico. En particular, la piperacilina tiene varias características que la diferencian de otras penicilinas. Primero, aunque la piperacilina podrá unirse eficientemente a los glóbulos rojos (RBC), dichos RBC tratados in vitro no son el objetivo elegido para las pruebas diagnósticas. Esto se debe a que un alto porcentaje de suero de los pacientes sin anemia hemolítica (HA) y los donadores sanos reaccionarán a los RBC tratados con drogas. En lugar del recubrimiento previo de las células con medicamentos, el método elegido es mezclar el suero de la paciente con piperacilina y RBC no tratados y observar si hay aglutinación, lisis y resultados positivos en las pruebas antiglobulina. El suero de la paciente y los donadores (sin HA) que reacciona con los RBC recubiertos de droga no reaccionan mediante este método. La otra lección importante es que la HA inducida por piperacilina puede imitar una HA autoinmune y retrasar las reacciones de transfusión hemolítica (1, 2). El anticuerpo de piperacilina puede mostrar especificidad del

grupo sanguíneo (ej., "auto" anti-e). Como los autores señalan, estas reacciones pueden observarse cuando la piperacilina no se agrega in vitro (debido tal vez a que hay suficiente droga presente en el plasma de la paciente) y sugerir de manera incorrecta un autoanticuerpo. En la HA inducida por piperacilina, las reacciones cesarán de 24 a 48 después de que se suspende la droga, sin embargo, aún puede reaccionar un verdadero autoanticuerpo. Generalmente, los pacientes recibirán terapia de esteroides para la HA autoinmune, lo que puede tener poco o ningún efecto en la HA, sin embargo suspender la droga puede conducir a una remisión hematológica.

Contribuciones de Autor: Todos los autores confirmaron que contribuyeron al contenido intelectual de este documento y han seguido los 3 requisitos siguientes: (a) contribuciones significativas para la concepción, diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de estos; (b) redacción o revisión del artículo en cuanto a su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

Declaración de los autores de posibles conflictos de interés: En relación con el manuscrito, todos los autores completaron el formulario de declaración de autor. Declaraciones y/o posibles conflictos de interés:

Empleo o liderazgo: G. Garratty, American Red Cross.

Papel del consultor o asesor: No se declara.

Propiedad: No se declara.

Honorarios: No se declara.

Fondos de investigación: No se declara.

Testimonio de expertos: No se declara.

Referencias

- Garratty G, Arndt PA. An update on drug-induced immune hemolytic anemia (Una actualización en anemia hemolítica inmune inducida por medicamentos). *Immunohematology* 2007;23:105–19.
- Johnson ST. Warm autoantibody or drug-dependent antibody? That is the question! (¿El autoanticuerpo caliente o el dependiente de drogas? ¡Esa es la cuestión!) *Immunohematology* 2007;23:161–4.

Servicios de sangre de la Cruz Roja Americana, Pomona, CA.

* Dirigir correspondencia al autor a: American Red Cross Blood Services, Southern California Region, 100 Red Cross Circle, Pomona, CA 91768.

Recibido para publicación: 30 de agosto de 2011. Aceptado para publicación: 6 de septiembre de 2011.