

Título: Anemia hemolítica inmune por fármacos

Tipo de caso clínico: Estudio de caso.

Autores:

Yusnelys Denis Nuevo. Especialista de I Grado en Hematología Clínica, Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesora instructora. Hospital Pediátrico Provincial “José Ramón Martínez”. Guanajay. Artemisa. Cuba. Email: denisyusnelys@gmail.com

Ania de la Caridad Zayas García. Especialista de I Grado en Inmunología Clínica. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades Infecciosas. Maestrante en Inmunología Básica. Hospital Pediátrico Provincial “José Ramón Martínez”. Guanajay. Artemisa. Cuba. Email: aniazq@infomed.sld.cu

Alberto Pérez Montoto. Especialista de I grado en Nefrología. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Diplomado en Hemodiálisis Crónica y Nefropediatría. Maestrante en Educación Médica. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico Provincial Docente “José Ramón Martínez Álvarez”. Guanajay. Cuba. Email: perezmontoto@infomed.sld.cu

Descripción del caso:

Paciente D.C.R., escolar de 9 años de edad, masculino, de color de la piel blanca,

Antecedentes personales prenatales y perinatales: Embarazo de riesgo por amenaza de parto pretérmino, parto pretérmino eutócico a las 36 semanas, peso al nacer 6 libras. Lactancia materna durante un año, vacunación actualizada, no antecedentes de alergia a medicamentos, ganancia de peso adecuada, desarrollo sicomotor normal hasta los 6 años en que presentó una meningoencefalitis bacteriana, dejándole como secuela una hipoacusia bilateral neurosensorial, hace tres años se le realizó intervención quirúrgica para implante coclear

Antecedentes patológicos familiares: madre viva que presentó síndrome de *Guillain-Barré* hace tres años, padre vivo sano, dos hermanos vivos sanos, tío paterno con trastornos del lenguaje, tíos maternos hipertensos, abuelos hipertensos.

Motivo de ingreso: fiebre de 40°C, vómitos en proyectil no precedidos de náuseas y cefalea de 24 horas de evolución.

En el examen físico como datos positivos se constató en el sistema nervioso central: fotofobia, rigidez de nuca y maniobras de *Kernig* y *Brudzinski* positivas. Fondo de ojo normal. Se ingresa con la impresión diagnóstica de meningoencefalitis. Se realizaron exámenes complementarios indispensables, dirigidos para apoyar el pensamiento diagnóstico:

Leucograma: Leucocitos totales 18, 2 x10⁹/L, P 091, L 007, M 002. Glicemia 10,7mmol/L. LCR: Microbiológico: Diplococos lanceolados Gram positivos. Físico y cito-químico: Aspecto turbio, Células 7000, P 092, L 008, Pandy positivo xxx, Proteínas 2,9 g y Glucosa 0,9 mmol/L. Cultivo de LCR positivo a *Streptococcus pneumoniae*.

Con lo anterior, se confirma el diagnóstico y se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), comenzando tratamiento según protocolo establecido con antibioticoterapia consistente en ceftriaxona más vancomicina además de otros medicamentos como dexametasona y fenitoína. El paciente presentó evolución clínica favorable y estable hasta el séptimo día de tratamiento, en que, inmediatamente después de la administración de una dosis de ceftriaxona comenzó con palidez extrema, sudoración profusa, taquicardia, rigidez generalizada y compromiso hemodinámico que se interpretó como un choque anafiláctico producido por la ceftriaxona y se trató como tal. En ese contexto se le realizan complementarios de urgencia, detectándose una anemia

aguda, con cifras de hemoglobina de 30 g/L, se transfundió al paciente con glóbulos y además comienza con orinas oscuras. Se activa la comisión de atención al paciente grave, se interpreta presuntivamente como una anemia hemolítica inmune inducida por drogas y se le realizan estudios que confirmaron el diagnóstico:

Hb 60 g/L, Hto 018 v/v (postransfusión). Lámina periférica: Eritrocitos, Hemaglutinación severa, policromatofilia xxx, esferocitosis xxx, normoblastos 1%. Leucocitos Totales, 30 x10⁹/L, mielocitos 002, metamielocitos 001, Stab 009, P 068, L 016, M 003, E 001, Granulaciones tóxicas xxx. Plaquetas: 180 x10⁹/L. Conteo de reticulocitos: 0, 019. Prueba de antiglobulina directa positiva. Coagulograma: TS 1min, TC 8 min, TP 17 seg, TPT 34 seg, coágulo retráctil. Orina por tira reactiva: Hb 250/μl, leucocitos 25/μl, proteína 1g, urobilinógeno 140 μg/l, densidad 1020, pH 5. Citoria: Albúmina dosificable xx, leucocitos 0 x ml, hematíes 0 x ml, cilindros 0 x ml. Química sanguínea: Creatinina 56 μmol/L, Ácido úrico 240 mmol/L, TGP 119 U/L, TGO 38 U/L. Otros exámenes a realizar para comprobar el diagnóstico serían el eluido y la cuantificación de autoanticuerpos por ELISA o citometría de flujo, que no están disponibles en este centro hospitalario y serían necesarios, sobre todo en caso de que la prueba de antiglobulina directa fuera negativa.

La conducta terapéutica específica consistió en suspender el tratamiento con ceftriaxona y vancomicina, además, la administración de inmunoglobulina endovenosa (Intacglobin) a 400mg /kg/dosis diaria asociado a metilprednisolona endovenosa durante 3 días, que después fue sustituido por prednisona a razón de 1mg/kg/día por vía oral hasta la recuperación de cifras de hemoglobina mayor de 100 g/L, y también se indicó el ácido fólico 1mg al día. El paciente tuvo una estadía total de 15 días en que mantuvo seguimiento por pediatría, hematología y se interconsultó con nefrología, neurología e inmunología, con una evolución clínica estable y mejoría significativa de las cifras de hemoglobina. Se decide continuar seguimiento por consulta externa después de los tres meses de la transfusión sanguínea y del tratamiento con esteroides.

Con la valoración de los hallazgos al examen físico y los complementarios de laboratorio se llegó al diagnóstico definitivo de anemia hemolítica inmune inducida por drogas, probablemente por la ceftriaxona, que se describe como uno de los medicamentos que más comúnmente produce este tipo de reacciones que pudieran ser fatales.

Comentario del especialista:

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA) son aquellas en las que se produce un acortamiento de la vida media del eritrocito, debido a la presencia en la superficie del mismo de autoanticuerpos contra el propio eritrocito, de complemento o de ambas moléculas, que conducen a la destrucción de los mismos.^{1,2,3,4}

La clasificación de estas anemias se basa en el cuadro clínico, el patrón de antiglobulina directa, las características inmunoquímicas de los anticuerpos, la temperatura óptima en que estos reaccionan y en la presencia o no de enfermedad subyacente.^{1,2}

De esa forma se clasifican en: AHA por anticuerpos calientes, AHA por anticuerpos fríos, mixta (por anticuerpos fríos y calientes), Hemoglobinuria paroxística a frígore, AHA inducida por fármacos y AHA con prueba de antiglobulina negativa. Asimismo, las tres primeras pueden ser primarias o secundarias a alguna enfermedad o condición.^{1,2,3,4}

El primer caso de anemia hemolítica inmune relacionada con medicamento data de 1954 y fue la Fuadina utilizado contra el esquistosoma, pero ya hay más de 130 fármacos implicados, entre los que sobresalen los antibióticos, con mayor frecuencia las cefalosporinas,^{3,5} las que han sido asociadas en el 80% de los casos. Otros pacientes en los que aumenta la incidencia son en los tratados con análogos nucleósidos de purina como fludarabine, cladribine y pentostatin utilizados en enfermedades hematológicas malignas.² Se estima que la incidencia de este tipo de anemia es de

aproximadamente 1-3 por 100 000 habitantes,⁴ aunque otros autores plantean que es de un caso por millón.⁵

Los fármacos pueden producir hemólisis por mecanismos inmune y no inmune. Constituyen del 12 al 18% de las AHA. En 1954, Harris demostró que algunos compuestos químicos podían causar anemia hemolítica-Coombs positiva. Posteriormente, se fueron encontrando otros compuestos capaces de ocasionar lo mismo, aunque mediante diferentes mecanismos.⁶

La mayoría de las drogas son moléculas no inmunogénicas debido a su peso molecular (menor que 100 000 Daltons), sólo pueden actuar como inmunógenos al unirse con macromoléculas de los tejidos, por ejemplo, proteínas. Este complejo se denomina conjugado hapteno-proteína, y es capaz de inducir la formación de anticuerpos específicos, pues el producto químico sencillo (no conjugado) no es capaz de inducir dicha síntesis.^{6,7,8} La anemia hemolítica no inmune por drogas, se produce cuando los hematíes susceptibles al estrés, se ponen en contacto con medicamentos como la primaquina y la nitrofurantoína, que provocan daño oxidativo por producción de radicales libres de oxígeno, que alteran la superficie celular, lo que conlleva a la hemólisis, como es el caso de los pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.⁵

Las vías por las cuales estas drogas producen anemia hemolítica inmune (AHÍ) no están claras totalmente. Se plantean tres mecanismos para causar hemólisis inmune *in vivo*, que pueden actuar solos o en combinación^{2,5,6} que corresponden a la inflamación mediada por la respuesta inmune tipo II y III, según *Coombs y Gell*:

-Adsorción de droga o tipo hapteno: La droga es adsorbida en la membrana y se forma un complejo inmune fármaco-proteína de membrana y se induce la producción de anticuerpos contra el medicamento o contra el complejo que ocasiona lisis por citotoxicidad dependiente de anticuerpo IgG o IgM o por complemento. El ejemplo clásico de este es la penicilina.

-Complejos inmunes: La formación de un neoantígeno, en el cual el fármaco modifica la membrana del eritrocito formando un sitio antigénico nuevo creado por esta combinación. Los anticuerpos median la destrucción inmune de los hematíes por activación del complemento.

-El mecanismo autoinmune no está bien descrito, la etiología de los anticuerpos es desconocida aunque se piensa que la droga estimula al sistema inmune similar a como ocurre en las enfermedades autoinmunes y es indistinguible de la AHA sin exposición a drogas. La droga prototipo es la alfametildopa.^{2,5,6}

Recientemente, se ha asociado la deficiencia de células T reguladoras con factores de transcripción Foxp3, en la patogénesis de las AHA.⁵

Dentro de los antimicrobianos asociados al desarrollo de anemia hemolítica se citan:⁵

Penicilina	Ceftazidime	Trimetropin/sulfametoxazol	Quinina
Amoxicilina	Ceftriaxona	Cloranfenicol	Teicoplanina
Piperacilina	Cefuroxime	Eritromicina	Temafloxacina
Ampicilina	Cefalexina	Frifampicina	Anfotericin B
Cefazolina	Cefalotina	Isoniacida	Estreptomina
Cefotaxime	Tetraciclina	Ciprofloxacina	Nitrofurantoina
Cefoxitin	Pirimetamina	Levofloxacina	Quinidina

El espectro clínico varía desde asintomático hasta una hemólisis masiva que compromete la vida. Las manifestaciones clínicas de AHI por drogas son similares a la AHA idiopática con presencia de palidez, íctero, fatigabilidad, la esplenomegalia es común, pero linfadenopatías y hepatomegalia no debe ser atribuido a AHI por drogas. La severidad de los síntomas depende de la tasa de hemólisis, lo que se debe en parte al mecanismo involucrado.^{2,6}

El diagnóstico constituye un reto dada la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas. Los exámenes de laboratorio para confirmar el diagnóstico son: Hemograma que denota la anemia, conteo de reticulocitos que arroja una reticulocitosis, la prueba de antiglobulina directa (Prueba de Coombs directa) positiva y detección de anticuerpos antifármacos. Otros hallazgos comprenden aumento de bilirrubina indirecta, de la LDH y creatinina, además, disminución de la haptoglobina.^{2,5}

Los principales diagnósticos diferenciales serían:^{3,4,6,8}

-Síndrome de aglutininas frías: Los autoanticuerpos fríos pueden fijar el complemento cuando los pacientes están expuestos a temperaturas bajas, usualmente ocurre en las extremidades del paciente, se manifiesta por acrocianosis acompañada de un síndrome anémico agudo y en ocasiones ictericia.

-Hemoglobinuria paroxística *a frigori* es un raro trastorno transitorio que afecta a pacientes pediátricos seguido de infecciones de las vías respiratorias superiores u otras infecciones. Está asociado con hemólisis intravascular severa asociado a fiebre, dolor abdominal, en la espalda y las extremidades inferiores, además de orina oscura.

-Hemoglobinuria paroxística nocturna es un raro desorden en los niños, el 60% tiene fallo medular y tiene anemia crónica o intermitente. La clásica hemoglobinuria nocturna es más común en adultos, aunque solo una minoría tiene esa manifestación, la mayoría de los pacientes experimentan hemólisis crónica con leucopenia y trombocitopenia.

-Las anemias hemolíticas hereditarias que se caracterizan por un defecto intrínseco de la membrana de los eritrocitos (esferocitosis, eliptocitosis, estomatocitosis); por síntesis de hemoglobina anormal (anemias drepanocíticas, talasemias) o por deficiencias en la síntesis de enzimas glicolíticas (glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD)). La hemólisis es característica de todas estas patologías, pero en ningún caso la destrucción de los eritrocitos es mediada por anticuerpos y no ocurre hemoglobinuria excepto en el déficit de G6PD.

-Las anemias hemolíticas aloinmunes se caracterizan por la destrucción de los eritrocitos por anticuerpos debido a la aloinmunización. Esta se divide en dos grandes grupos: la reacción transfusional hemolítica y la enfermedad hemolítica del recién nacido, que se descartan porque no hubo transfusión de sangre previa al evento y por la edad del paciente, respectivamente.

-La destrucción de eritrocitos puede ocurrir por lesiones mecánicas por daño del lecho vascular. El daño puede ser microvascular cuando los glóbulos rojos son atrapados por fibrina en los capilares durante la coagulación intravascular diseminada, cuando existe una enfermedad renovascular como el síndrome urémico hemolítico y en la púrpura trombocitopenia trombótica.

La terapéutica consiste en detener la hemólisis con el tratamiento de la causa subyacente, si presenta, la administración de esteroides que constituye la primera línea de medicamentos, seguido de inmunosupresores o inmunomoduladores y la esplenectomía, en dependencia de la resistencia o no, a los esteroides.^{1,6}

Aunque, se conoce que la AHA inducida por fármacos, es una entidad rara, pudiera pasar inadvertida en ocasiones por su curso insidioso o ser fatal en algunos casos, por eso es importante referir el tema

y aplicar el método clínico como la secuencia de pasos que todo médico está obligado a aplicar en la búsqueda de la enfermedad que padece cada uno de sus pacientes, el cual es un método científico.

Estos pasos comprenden: formulación de las quejas o molestias de salud por el paciente, obtención de información por el médico, planteamiento de hipótesis diagnósticas presuntivas, contrastación de esas hipótesis y comprobación.^{9,10,11} En pediatría, en opinión de los autores, existen varias limitaciones en estos pasos que complejizan el diagnóstico certero, una es la incapacidad del paciente pediátrico de plantear las quejas que son referidas en su mayoría por el familiar o tutor, el grado de cooperación de estos en el interrogatorio y la rapidez con que se debe realizar el diagnóstico cuando está comprometida la vida del paciente.

Con este caso se corroboraron las fases del método clínico en las que se puede replantear el diagnóstico teniendo en cuenta otros hallazgos clínicos y con apoyo de los exámenes complementarios y así aplicar el tratamiento acertado. Solamente se realizaron aquellos que fueron necesarios para la confirmación del diagnóstico presuntivo y para la evaluación de la repercusión de este evento sobre algunos otros sistemas.

Finalmente, podemos concluir que la anemia hemolítica inmune inducida por fármacos, a pesar de tener una baja incidencia y de que sus mecanismos no están comprendidos totalmente, debe tenerse en cuenta por los facultativos, porque dentro de los que la producen con mayor frecuencia están los antimicrobianos ampliamente utilizados en la práctica clínica, además, en algunos casos puede tener un curso lento, pero en otros puede ser fatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Alfonso Valdés ME. Enfermedades hematológicas. Diagnóstico y tratamiento. Cap. 5, Ecimed, La Habana, 2018.
2. Friedberg RC, Vandeta PY. Wintrobe's clinical hematology, Cap. 31 14th ed. Wolter Kluwer, 2019.
3. Kliegman RM et al. Nelson Textbook of pediatrics. Hemolytic anemia, cap 484,491 and 492, 21 edic, Elsevier Inc, 2020.
4. Ortiz Guevara JR, Méndez-Torres M, García-Hernández LP, et al. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. Rev Hematol Mex. 2017;18(4):168-176. [Acceso: 19/08/2023] Disponible en: <http://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi>
5. Hernández Martínez A, Roldán Tabares MD, Herrera Almanza L, Martínez Sanchez LM. Anemia hemolítica asociada a fármacos antimicrobianos. Enf infec Microbiol. 2018;38(3):81-85.
6. Chaves M, Lomonte B, Sáenz GF, Agüero O. Anemias hemolíticas por autoinmunidad y por mecanismos inmunes inducidos por medicamentos. Rev. cost. cienc, méd. 1981;2(2) [Acceso: 19/08/2023] Disponible en: <http://hdl.handle.net/10669/29538>
7. Braunstein EM. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Hematología y oncología, Merck Sharp & Dohme Corp, 2019.
8. Schwartz RS. Anemias hemolíticas autoinmunitarias e intravasculares, Cap.163, Elseiver España, 2013.
9. Moreno Rodríguez, MA. El método clínico. Lecturas y lecciones, Cap. 1, Ecimed, La Habana, 2012.

10. Pérez Lache NM. El método clínico. Mi experiencia en neurología, Cap. 1, Ed Política, La Habana, 2016
11. Álvarez Sintés R. Método clínico en la atención primaria de salud, Cáp. 1, Ecimed, La Habana, 2019.