

## Anemia hemolítica inducida por amoxicilina-clavulánico

Miramontes González JP, Puerto Pérez E, Corbacho Cambero I, Mateos Polo L, Sánchez Rodríguez A

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca

Presentamos el caso de un varón de 82 años, que acude a urgencias por dolor abdominal y vómitos en relación con la ingesta.

La analítica de ingreso muestra glucosa 119 mg/dl, urea 40 mg/dl, creatinina 1,6 mg/dl, cloro 105 mmol/l, Na 137 mmol/l, K 4,1 mmol/l, bilirrubina total 0,50 U/l, AST 40U/l, ALT 6 U/l, fosfatasa alcalina 105 U/l, GGT 20 U/l, LDH 390 U/l, PCR 2,50 mg/dl; coagulación: TP 81%, TTPA 37,1 seg; hemograma: Hb 11,2 gr/dl, hematócrito 32,7%, VCM 93,4 fl, RDW 14,4%, leucocitos 4.940, plaquetas 219.000.

Durante el ingreso presentó temperatura de 38,4 °C. Se comenzó tratamiento antibiótico de forma empírica con amoxicilina-clavulánico. A las 24 horas, tras 3 dosis (3 gramos) de antibiótico, en un control analítico destaca en el hemograma un descenso de la hemoglobina a 7,9 g/dl, hematócrito 24,5%, RDW 14,5%, con fórmula leucocitaria normal; en la bioquímica LDH 612 U/l, bilirrubina total 1,9 U/l.

Ante la sospecha de anemia hemolítica, se solicita test de Coombs, cuyo resultado es negativo para el indirecto y positivo para el directo, con IgG positiva y con C3 negativo. Se suspende el tratamiento con amoxicilina-clavulánico y se pauta prednisona a dosis habituales. A los 30 días se realiza hemograma de control: hemoglobina 10,2 g/dl, hematócrito 31,3%, RDW 14,9%.

### COMENTARIO

Las anemias hemolíticas inducidas por fármacos son conocidas desde 1954, cuando se describió un caso inducido por fuadin en el tratamiento de

*Schistosoma mansoni*<sup>1</sup>. Desde entonces la lista de fármacos con capacidad de inducir hemólisis ha ascendido: en la última revisión incluida en la base de "Uptodate" son ya 68 fármacos y en ella se encuentran amoxicilina y clavulánico de forma independiente. En una de las series de casos revisadas de frecuencia de aparición de anemia hemolítica, las cefalosporinas ocuparon 51% de los episodios, AINE 17%, penicilina y derivados 16%, quinidina 9% y otros fármacos 7%<sup>2,3</sup>; ocupa un lugar destacado en esta miscelánea la alfametildopa.

Los mecanismos que median la inmuno-hemólisis pueden ser de dos tipos:

- El fármaco puede alterar los antígenos de los glóbulos rojos e inducir la producción de anticuerpos por una reacción cruzada con el antígeno. Un claro ejemplo lo constituye la alfametildopa, que puede desencadenar hemólisis bastantes semanas después de empezado el tratamiento; los anticuerpos producidos pueden reaccionar incluso contra el complejo Rh en ausencia del fármaco desencadenante.

- Otro mecanismo, el más común, tiene como base la similitud entre el fármaco y las estructuras de la membrana del hematíe, lo que desencadena una respuesta errónea. En el caso de la penicilina y sus derivados, con altas dosis de fármaco (más de 10 millones/día) se desarrolla anemia hemolítica moderada con test de Coombs positivo e IgG positiva con negatividad para el complemento, como el caso expuesto. La prueba de Coombs indirecta, en la que el suero del paciente es incubado con células rojas, es positiva sólo si éstas son pretratadas con las altas concentraciones de penicilina. Estos resultados son interpretados como la existencia de

un mecanismo de unión de una proteína del complejo Rh al fármaco. Cuando se detiene el tratamiento la

hemólisis, por lo general, cesa al cabo de unos días, como en el caso que aportamos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Harris JW. Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia. *J Lab Clin Med* 1954;44:809.
- 2.- Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia-a new paradigm. *Transfusion* 2007;47:697.

- 3.- Worlledge SM, Carstairs KC, Dacie JV. Autoimmune haemolytic anaemia associated with methyldopa therapy. *Lancet* 1966;2:135.
- 4.- Salama A, Santoso S, Muller-Eckhardt C. Antigenic determinants responsible for the reactions of drug-dependent antibodies with blood cells. *Br J Haematol* 1991;78:535.