



ACADEMIA  
NACIONAL DE  
MEDICINA

COMITÉ DE  
EVALUACIÓN  
CLÍNICA  
TERAPÉUTICA

**Coordinador:**

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García  
José Arturo Bermúdez Gómez Llanos  
Jesús Carlos Briones Garduño  
Jorge Alberto Castañón González  
Luciano Domínguez Soto  
Emilio García Procel †  
Julio Granados Arriola  
Gerardo Guinto Balanzar  
Gerardo Heinze Martín  
Enrique Hong Chong  
Carlos Ibarra Pérez †  
Mario Antonio Mandujano Valdés  
Armando Mansilla Olivares  
Roberto Medina Santillán  
Nahum Méndez Sánchez  
Manuel Morales Polanco  
Jorge Moreno Aranda  
Adalberto Mosqueda Taylor  
Ricardo Plancarte Sánchez  
Francisco T. Rodríguez Covarrubias  
Miguel Ángel Rodríguez Weber  
Juan José Luis Sienra Monge  
Manuel Torres Zamora †  
Juan Urrusti Sanz †  
Juan Verdejo Paris

# Boletín de Información Clínica Terapéutica

VOL. XXX, NÚMERO 1 ENERO - FEBRERO 2021

## Contenido

Semblanza "Dr. Jose Luis Arredondo García" .....	1
Hemólisis inmune por medicamentos .....	2

## SEMBLANZA

Dr. Jose Luis Arredondo García.

Conocí al Dr. José Luis Arredondo García en febrero de 1975 cuando llegué como residente de pediatría al entonces Hospital del Niño de la IMAN, el Dr. Arredondo en esa época era Residente de III año, por lo que no solo era mi superior jerárquico sino que además era bastante accesible y a los recién llegados nos apoyaba frecuentemente, desde entonces mantuvimos una relación cercana así desde 1976, tuve oportunidad de conocer a Erika su esposa y a sus hijas Paola y Erikita, un año después lo nombraron Jefe de Residentes de Pediatría y en ese año (1976) nos tocó enfrentar la que fue la primera "huelga nacional de residentes médicos", él como Jefe de Residentes en un Hospital que estaba muy cerca de ser una institución de tipo militar, empezando por su Director General del Hospital (Coronel Eugenio Flamand) y el Director General de la IMAN (General Alger León Moreno, Cuñado del Presidente Luis Echevarría Álvarez), es fácil imaginar que su papel no fue nada sencillo, pues se encontraba entre la espada y la pared, ya que recibía fuertes presiones de parte de las autoridades con

el propósito de "romper" la huelga, por fortuna el problema se solucionó a los 3 días de que había iniciado nuestra participación, con lo que la tensión disminuyó considerablemente, sin embargo desde esa época nuestra relación personal fue bastante cercana dentro y fuera del hospital.

En 1980 atendiendo la iniciativa del Dr. Alberto Peña Rodríguez Director del Hospital, viaje a la ciudad de Houston para realizar una estancia de 1 año con el propósito de actualizarme en el manejo de la terapia intensiva neonatal, mientras que el Dr. Arredondo realizó una estancia en el Hospital de Niños de Boston para actualizarse en la especialidad de Infectología y muy en particular en problemas pulmonares, ahí conoció al Dr. José Ignacio Santos Preciado quien años después vendría a México a realizar un sabático y posteriormente se quedaría como Director de Investigación en el Hospital Infantil de México, también con el Dr. Santos tuvo una relación cercana.

A su regreso de Boston el Dr. Arredondo

---

trabajó un tiempo en el Instituto Nacional de Pediatría y posteriormente se fue al Instituto Nacional de Perinatología como Jefe del Servicio de Infectología y posteriormente como Director de Investigación. Durante todo este tiempo el Dr. Arredondo destacó en sus actividades en la Sociedad Mexicana de Infectología de la que fue Presidente y también en la Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica, habiendo formado parte como Académico Titular de la Academia Mexicana de pediatría y de la Academia Nacional de Medicina en donde tuvo una activa participación.

En el año 2,000 siendo yo el Director del INP lo invité a regresar al Instituto con el propósito y compromiso de crear el Curso de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, lo que cumplió cabalmente y permaneció como profesor titular hasta el día de su fallecimiento.

En el INP le pedí que se hiciera cargo de la Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica, habiendo aceptado la responsabilidad y manteniendo esa Jefatura hasta su muerte, independientemente de su plaza como Investigador.

También durante varios años fue miembro del Sistema Nacional de Investigadores, incursionó en tareas de investigación clínica con sus principales líneas de investigación: la resistencia de las bacterias a los

antibióticos y durante los últimos 10 o 12 años la investigación de eficacia y seguridad de las vacunas, destacando sus estudios de Fase III en la vacuna contra el Dengue, pero también realizó estudios de eficacia y seguridad de la vacuna contra Influenza y recientemente estaba por iniciar un estudio de Fase III de una vacuna contra el COVID-19.

Independientemente de su carrera profesional y de su cuantiosa productividad académica y científica, el Dr. Arredondo fue una excelente persona y mejor amigo, esposo, padre y abuelo cariñoso, siempre orgulloso de su familia.

No me queda ninguna duda que su prematura partida deja un hueco difícil de llenar no solo en el seno de su familia y amigos, también en el Instituto Nacional de Pediatría y en las Academias, de manera muy especial en el Comité de Información Clínico Terapéutica en donde colaboró ininterrumpidamente durante aproximadamente 20 años.

Descanse en paz el Dr. José Luis Arredondo García, destacado Pediatra, Infectólogo, Académico e Investigador, pero sobre todo una extraordinaria persona de bien.

**Respetuosamente. Dr. Miguel A. Rodríguez Weber.**



## Hemólisis inmune por medicamentos.

**INTRODUCCIÓN.-** La hemólisis inmune por medicamentos (HIMD) es complicación poco común pero importante por sus repercusiones. Su incidencia se calcula en 1- 4 casos por millón de individuos expuestos por año, pero quizá sea mayor porque casos leves pueden pasar inadvertidos o confundirse con anemia hemolítica autoinmune idiopática (AHAI) u otras causas de hemólisis (v. gr. deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa). En lo que se refiere a fármacos, la anemia hemolítica inmune se ha asociado en 30% de los casos a medicamentos antiinfecciosos y en 22 y 20% a medicinas musculoesqueléticas y cardiovasculares, respectivamente.

En los años 50 del siglo XX se informaron los primeros casos de HIMD y desde entonces, más de 130 productos se

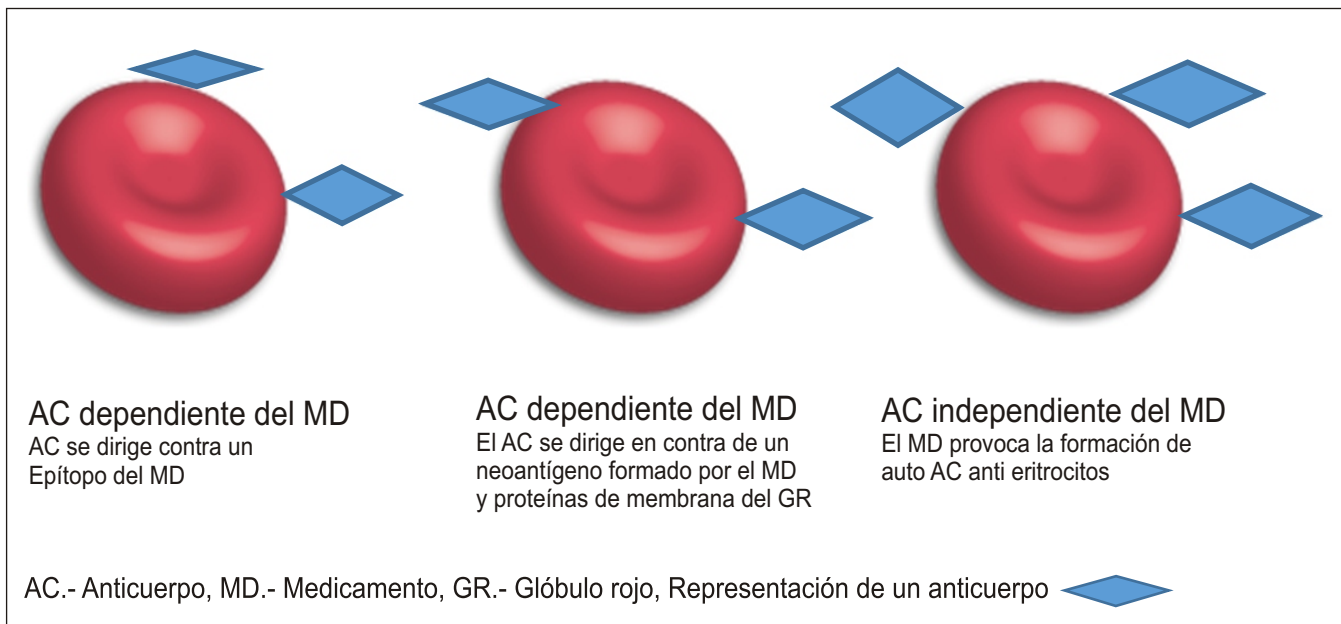
han relacionado con su aparición; con el tiempo, el espectro de medicamentos que se emplean ha cambiado y también los relacionados con HIMD. Como por ejemplo la metildopa, antihipertensivo de uso común en los años 60 y 70, era el que se relacionaba con más frecuencia con hemólisis inmune y en algunas series llegó a ser responsable del 67% de los casos. A la fecha los antimicrobianos, en especial las cefalosporinas de segunda y tercera generación son la causa más común.

**FISIOPATOGENIA (Figura 1).-** Se conocen tres mecanismos responsables de la destrucción inmune de los glóbulos rojos (GR) y se relacionan con la forma en que actúan los anticuerpos (AC) inducidos por el medicamento (MD). Estos pueden ser “dependientes del medicamento” o “independientes del medicamento” y el

**Tabla 1**  
**Medicamentos causantes de hemólisis inmune**

AC DEPENDIENTE DEL MEDICAMENTO	AC INDEPENDIENTE DEL MEDICAMENTO	ADSORCIÓN NO INMUNE DE PROTEÍNAS
Acetaminofén	Cladribina	Carboplatino
Aciclovir	Fludarabina	Cefalotina
Anfotericina B	Levodopa	Cisplatino
Cefazolina	Acido mefenámico	Clavulanato
Cefotetan	Metildopa	Oxaliplatino
Ceftacidima	Procainamida	Sulbactam
Ceftriaxona		Tazobactam
Cefuroxima		
Cefalexina		
Ciprofloxacina		
Diclofenaco		
Piperacilina		

**Figura 1**  
**Mecanismo de acción de los anticuerpos en hemólisis inmune por medicamentos**



tercer mecanismo es la “adsorción de proteínas no inmunes a la membrana de los GR”.

Algunos medicamentos y el mecanismo por el que actúan se encuentran en la **Tabla 1**. El más común es el de “AC dependientes del medicamento” en cuyo caso, este se une firme o laxamente a los GR o se encuentra libre en el plasma. Según la capacidad inmunogénica del MD, origina AC en contra de sus epítipos o sus metabolitos o a un neoantígeno formado por la combinación del MD y la

membrana eritrocitaria lo que causa hemólisis.

Los “AC independientes del MD” reaccionan in vitro sin adición de MD alguno, mecanismo por lo tanto, idéntico a la formación de auto AC anti GR. Clínicamente la hemólisis evoluciona como en cualquier HI, sólo que la destrucción cesa cuando se interrumpe el MD. Se desconoce qué es lo que permite su aparición pero se han propuesto mimetismo molecular, disregulación inmune, adsorción del MD a la membrana de los GR y formación

de neoantígenos. No todos los pacientes con esta variedad de AC desarrolla AHI y entre los que pueden causarla se hallan la Metildopa y la fludarabina (**Tabla 1**).

La “adsorción no inmune de proteínas” a la membrana de los GR luego de la exposición a ciertos MD descrita en los años 70, en un principio se consideró como un artificio, pero actualmente se acepta que es real y causa hemólisis (**Tabla 1**).

**CLÍNICA.-** Los pacientes con HIMD presentan síntomas y signos de hemólisis y anemia de intensidad variable según la rapidez y grado de disminución de la hemoglobina (Hb) lo que puede ocurrir minutos o días después de la exposición al producto. Si la hemólisis es intensa y masiva puede instalarse el estado de choque y falla circulatoria. Junto con lo anterior los pacientes pueden tener ictericia de intensidad variable y si la hemólisis es intravascular quizá tengan hemoglobinuria y orina oscura y pueden desarrollar oliguria o anuria por falla renal. En niños se ha informado que hasta el 70 % tienen evolución aguda después de recibir un MD y presentan hemólisis intravascular a veces menos de una hora después de la exposición con descenso súbito de la hemoglobina que puede llegar a ser  $< 5$  gr/dL. De acuerdo con lo anterior en niños son frecuentes los síntomas graves y los casos mortales, en especial con ceftriaxona.

Por el contrario en adultos, es común que la hemólisis empiece horas o días después de recibir el MD responsable y la disminución de la Hb así como síntomas y signos revisten menor intensidad que en los niños.

La mayoría de pacientes con HIMD ha recibido con anterioridad el producto responsable sin que entonces tuvieran síntomas; pero ello facilitó la formación de AC que circulan y luego causan hemólisis en la exposición subsecuente al mismo. Una excepción a lo anterior es el cefotetán y cefalosporinas como cefaclor, cefadrocil, cefazolina, cefditoren, cefpodoxima, cefprozil, cefuroxima y cefalexina que en la actualidad son la causa más común de HIMD. En una revisión de la FDA de 85 casos de HIMD provocada por Cefotetán sólo 18 % de los pacientes habían recibido previamente el medicamento; pero además los AC anti cefotetán se han detectado en el plasma de individuos que nunca lo han recibido. Este fenómeno se ha propuesto que resulta del empleo de antibióticos profilácticos muy extendido para el cuidado del ganado y aves que servirán de alimento para la población, por lo menos en EE UU de NA, lo que causa la

inmunización primaria de los individuos que los consumen con su dieta y provoca el desarrollo de anticuerpos anti cefotetán.

**DIAGNÓSTICO Y HALLAZGOS DE LABORATORIO.-** El diagnóstico exacto de HIMD requiere documentar la existencia de hemólisis relacionada con el empleo de un MD y su confirmación con pruebas serológicas. Para ello es necesaria una historia clínica meticulosa, en especial de los medicamentos que el paciente recibió en las dos semanas previas a la aparición de hemólisis. En especial se debe prestar atención a medicamentos con fines profilácticos pre cirugía, pues estos se pueden pasar por alto y ser la causa de la HIMD lo que se ha observado en la práctica, en especial con cefalosporinas.

En diferentes informes se ha encontrado que el diagnóstico de HIMD inicialmente se ha confundido con AHAI lo más frecuente y luego con isquemia coronaria transitoria, infarto del miocardio o mesentérico, embolismo pulmonar; por la ictericia, con obstrucción biliar o hepatitis medicamentosa y también con reacción hemolítica transfusional aguda, síndrome hemolítico urémico, insuficiencia renal aguda y reacción alérgica o tóxica por medicamentos entre otras condiciones.

**LABORATORIO.-** El laboratorio puede mostrar la existencia de hemólisis y su intensidad con variaciones notables en sus resultados; por ejemplo, en el trabajo de Mayer B y colaboradores en 2015 se observó HIMD en 73 sujetos de 19-92 años de edad (promedio 63 años), más frecuente en mujeres que en hombres en proporción de 2:1 y el nadir de la Hb varió desde 1.6 hasta  $\geq 8$  gr/dL; el 40 % tuvieron 5 gr o menos. En otros trabajos, el nivel medio de Hb se ha informado que es 6.65 gr/dL y el nadir ha variado de 5.2 hasta el 1.6 antes anotado. La HIMD se consideró que provocó o contribuyó al deceso en 23 % de los casos. En este trabajo la HIMD fue debida en primer lugar a Ceftriaxona, en segundo por Diclofenaco, luego Piperacilina y Rifampicina y en menor número por Cefotaxima y 5-Fluorouracilo.

A consecuencia de la hemólisis se espera que aumenten reticulocitos, deshidrogenasa láctica y bilirrubina indirecta y que la haptoglobina disminuya. En casos intensos se observa aumento del VCM en relación con la reticulocitosis y esferocitos entre otros hallazgos. En casos provocados por AC mixtos (antimembrana de GR y anti MD), la hemólisis puede ser masiva e intravascular

porque los AC activan Complemento.

La prueba de antiglobulina directa (AGD) o Coombs directo (CD) debe ser positiva en todos los casos de HIMD; si es negativa, lo más probable es que la hemólisis sea de otro origen. Cuando se debe a AC dependientes del MD, estos sólo reaccionan con GR tratados con el mismo MD y son tanto anti IgG como anti C3. En casos en los que el AC reacciona con neoantígenos, la prueba de CD es positiva para C3 c/s IgG en los GR. La IgG es la inmunoglobulina detectada con mayor frecuencia pero también se han hallado Ac IgM y en casos provocados por quinina se activa C3 provocando hemólisis intravascular. Aunque la prueba de CD es una prueba sensible para el diagnóstico de HIMD, su especificidad es limitada y en procesos inmunes como AHAI y hemólisis post transfusión aguda o tardía, también es positiva.

La prueba de antiglobulina indirecta o de Coombs indirecto (CI) puede ser positiva o negativa. En el suero de pacientes con AC dependientes del MD puede ser positiva con GR porque estos, pueden tener en la membrana residuos significativos del medicamento o complejos MD-AC presentes al realizar la prueba. La HIMD causada por AC independientes del MD provocan CI positivo pues los AC presentes en el suero de los pacientes serán reactivos con los GR haya o no medicamento residual presente.

La elución o despegue de los AC de la membrana de los GR, se realiza siempre que la prueba de CD es positiva y sirve para identificar el AC que cubre a los GR. Los AC en el eluido no reaccionan con los GR en casos con AC dependientes del MD porque este no se halla en el eluido, hecho distintivo con los AC calientes de la AHAI, condición en la que la prueba de CD presenta reacción positiva con el eluido. Si se puede efectuar la prueba del eluido con GR cubiertos por el MD o GR reactivos en presencia del MD y es positiva, se confirma la existencia de HI mediada por AC dependientes del MD. En los casos de AC independientes del MD, el eluido muestra actividad en contra de los GR reactivos a pesar de la ausencia del

MD causal debido a que el mecanismo de la hemólisis involucra auto AC verdaderos.

**TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.-** Lo primero es interrumpir la administración del MD causantes ya que gracias a su depuración plasmática, el daño provocado por AC dependientes del MD será limitado ya que la AH generalmente cesa pocas horas después. Se debe tener en cuenta que aunque desaparezcan las manifestaciones clínicas o de laboratorio de hemólisis, los pacientes pueden tener prueba de CD positiva durante varios meses después del episodio agudo. No se recomienda aplicar corticoesteroides, salvo en los casos de HIMD causados por AC independientes del MD (fludarabina, metildopa) condición en la que los anticuerpos son verdaderos auto AC. Cuando la hemólisis persiste a pesar de interrumpir el medicamento y el empleo de esteroides, se puede utilizar IgGIV e inclusive inmunosupresores (rituximab, azatioprina o ciclofosfamida entre otros). No se debe olvidar el tratamiento de sostén como transfusiones de concentrados de GR y líquidos intravenosos según la intensidad de la anemia y la disminución del volumen sanguíneo; la diálisis es útil cuando se instala falla renal y en el futuro, el paciente debe evitar en forma absoluta una nueva exposición al medicamento responsable ya que podría dar lugar a hemólisis grave, inclusive fatal.

A la fecha, se ha informado que más de 130 medicamentos pueden causar HIMD. Con más frecuencia se trata de antibióticos, en especial cefalosporinas de segunda o tercera generación y quimioterápicos que tienen como base el platino.

Por último, vale la pena comentar que el interés de la presente revisión reside en que esta complicación puede pasar desapercibida, sobre todo si el MD responsable no se ha informado como causal y también porque los síntomas y signos clínicos son variables y los resultados serológicos se interpretan en forma equívoca. Llama la atención que esta condición, la HIMD no ha sido objeto de información ya sea de casos clínicos aislados o series de pacientes en la literatura médica en México.



**Mesa Directiva  
2021 - 2022**

Dr. José Halabe Cherem  
*Presidente*

Dr. Germán E. Fajardo Dolci  
*Vicepresidente*

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante  
*Secretaria General*

Dr. Juan Miguel Abdo Francis  
*Tesorero*

Dr. José de Jesús Flores Rivera  
*Secretario Adjunto*

*Editor*

Dr. José Arturo Bermúdez Gómez Llanos

*Diseño y Formación*  
Luis Roberto Vidal Gómez

*Impresión y Difusión*  
Germán Herrera Plata

R.04-2007-062510263000-106

Boletín  
I.C.T.  
2021  
Vol. XXX  
No. 1