



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

CINTHIA VIANEY ANÍZAR PEREA

**DIRECTOR : C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ
ASESORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO**

MÉXICO D. F.

MAYO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Introducción

I. Generalidades

Sangre

II. Antecedentes Históricos

III. Anemia

IV. Anemia Hemolítica

Clasificación

Fisiopatogenia

Hemólisis intravascular

Hemólisis extravascular

Almacenamiento de hierro

V. Anemia Hemolítica Adquirida

VI. Anemia Hemolítica Autoinmunitaria

VII. Anemia Hemolítica Inducida Por Fármacos

Clasificación de la anemia hemolítica inducida por fármacos

Fisiopatogenia de la anemia hemolítica inducida por fármacos

Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenada

Manifestaciones clínicas de la anemia hemolítica inducida por fármacos

Fármacos inductores de la anemia hemolítica

Diagnóstico de la anemia hemolítica inducida por fármacos

Tratamiento de la anemia hemolítica inducida por fármacos

VIII. Conclusiones

Referencias Bibliográficas

INTRODUCCIÓN

El Cirujano Dentista frecuentemente se ve en la necesidad de medicar fármacos utilizados para la profilaxis o tratamiento y debe tener en cuenta que todos los medicamentos, sin excepción, pueden producir además de los efectos buscados por el Cirujano Dentista, reacciones no deseables de diversa severidad, que se denominan reacciones adversas. Por este motivo, cada vez que se prescribe un medicamento es necesario tener presente la posibilidad de que produzca alguna de estas reacciones y evaluar la magnitud de este riesgo para compararlo con las ventajas que se esperan obtener.

La Organización Mundial de la Salud, define los efectos indeseables de los medicamentos como cualquier reacción nociva que se produce de forma fortuita a las dosis utilizadas en el hombre con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos. Son alteraciones constatadas cuando el medicamento se utiliza en condiciones normales.

Las reacciones adversas a los fármacos pueden ocurrir esencialmente por cuatro razones: alergia (susceptibilidad), intolerancia, idiosincrasia o por interacciones farmacológicas adversas. Por consiguiente, en cualquier caso de presunción de una reacción adversa a un medicamento, es importante reconocer la naturaleza exacta de la causa subyacente.

La idiosincrasia es una respuesta anormal cualitativamente distinta de los efectos farmacológicos característicos de la droga y que no se observa con frecuencia en la mayoría de los pacientes. Por lo general, esas respuestas idiosincrásicas son causadas por diferencias genéticas en el metabolismo del fármaco o por mecanismos inmunológicos.

En el presente trabajo se describe la Anemia Hemolítica inducida por fármacos, que es un trastorno hematológico que puede presentarse en pacientes bajo atención odontológica.

La anemia hemolítica causada por medicamentos ocurre raramente, se ha estimado su incidencia en 1 caso por millón con respecto a la población. Existen dificultades para

distinguir si una manifestación clínica es el resultado de una medicación específica o forma parte de una enfermedad sistémica del paciente por lo cual se tiene que tener mayor observación en niños, ancianos, mujeres y los pacientes inmunodeprimidos.

CAPÍTULO 1 GENERALIDADES

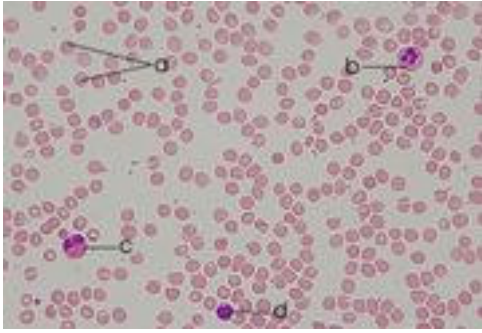
El prefijo "*hem—*" ("*hemo—*" también "*hemato—*") derivado del griego *haima*, se usa en el léxico médico para referirse a lo relacionado con la sangre. La sangre es una dispersión coloidal: el plasma representa su fase continua y fluida; y los elementos formes, la fase dispersa del sistema en forma de pequeños corpúsculos semisólidos. La sangre representa aproximadamente el 7% del peso del cuerpo humano promedio, así se considera que un adulto tiene un volumen de sangre de aproximadamente cinco litros, de los cuales 2 litros son plasma sanguíneo.⁴

En los humanos y otras especies que utilizan la hemoglobina, la sangre arterial y oxigenada es de un color rojo brillante, mientras que la sangre venosa y parcialmente desoxigenada toma un color rojo oscuro y opaco. Sin embargo, debido a un efecto óptico causado por la forma en que la luz penetra a través de la piel, las venas se ven de un color azul.

Como todo tejido, la sangre se compone de células y componentes extracelulares (su matriz extracelular), estas dos fracciones tisulares vienen representadas por:

- Los elementos formes —también llamados elementos figurados—, son elementos semisólidos y particulados (corpúsculos) representados por células y componentes derivados de células; y
- el plasma sanguíneo, un fluido translúcido y amarillento que representa la matriz extracelular líquida en la que están suspendidos los elementos formes.

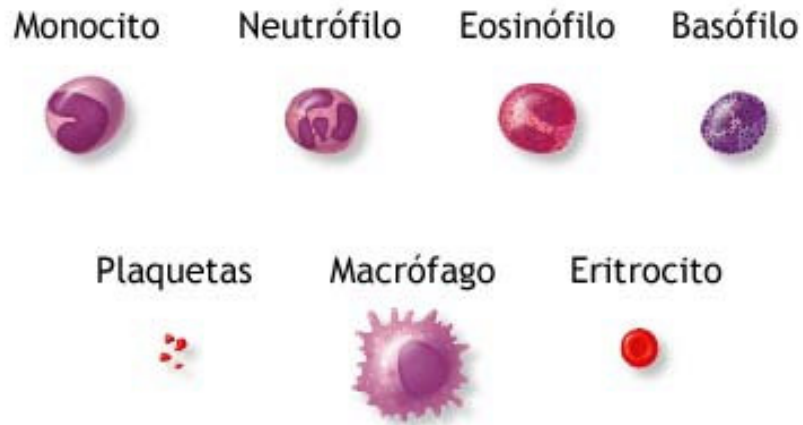
Muestra de sangre humana.



- a: Eritrocito
- b: Neutrófilo
- c: Eosinófilo
- d: Linfocito

Los elementos formes constituyen alrededor de un 45% de la sangre. Tal magnitud porcentual se conoce con el nombre de hematocrito (fracción "celular"), adscribible casi en totalidad a la masa eritrocitaria. El otro 55% está representado por el plasma sanguíneo (fracción acelular).⁴

Células sanguíneas



Los elementos formes de la sangre son variados en tamaño, estructura y función, se agrupan en:

- las células sanguíneas
- los derivados celulares, que no son células estrictamente sino fragmentos celulares, están representados por los eritrocitos y las plaquetas, siendo los únicos componentes sanguíneos que cumplen sus funciones estrictamente dentro del espacio vascular.

Primariamente se describirán los derivados celulares, en segundo lugar los leucocitos, y luego el plasma sanguíneo.

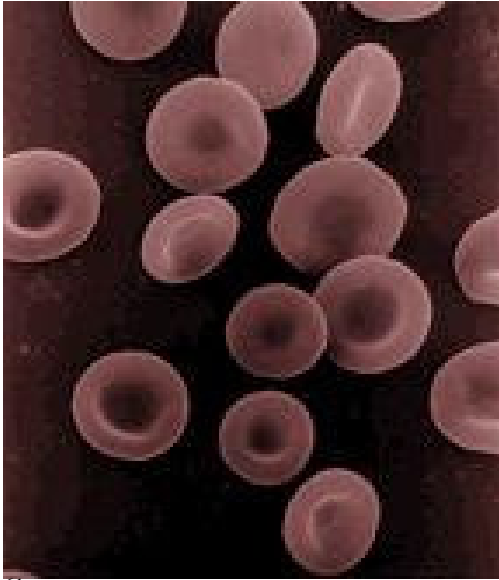
Eritrocito

Los glóbulos rojos, hematíes o eritrocitos constituyen aproximadamente el 96% de los elementos figurados. Su valor normal (conteo) está entre 4,300.000 y 5,900.000 hematíes por mm³ (ó microlitro).

Estos corpúsculos carecen de núcleo y orgánulos, por lo cual no pueden ser considerados estrictamente como células. Contienen algunas vías enzimáticas y su citoplasma está ocupado casi en su totalidad por la hemoglobina, una proteína encargados de transportar oxígeno y dióxido de carbono. En la membrana plasmática de los eritrocitos están las glucoproteínas (CDs) que definen a los distintos grupos sanguíneos y otros identificadores celulares.

Tras una vida de 120 días, los eritrocitos son destruidos y extraídos de la sangre por el bazo, el hígado y la médula ósea, donde la hemoglobina se degrada en bilirrubina y el hierro es reciclado para formar nueva hemoglobina.⁴

Frotis sanguíneo



61

Los eritrocitos tienen forma de disco bicóncavo, deprimido en el centro; esta forma aumenta la superficie efectiva de la membrana. Los glóbulos rojos maduros carecen de núcleo porque lo expulsan en la médula ósea antes de entrar en el torrente sanguíneo (esto no ocurre en aves, anfibios y ciertos animales). Los eritrocitos en humanos adultos se forman en la médula ósea.

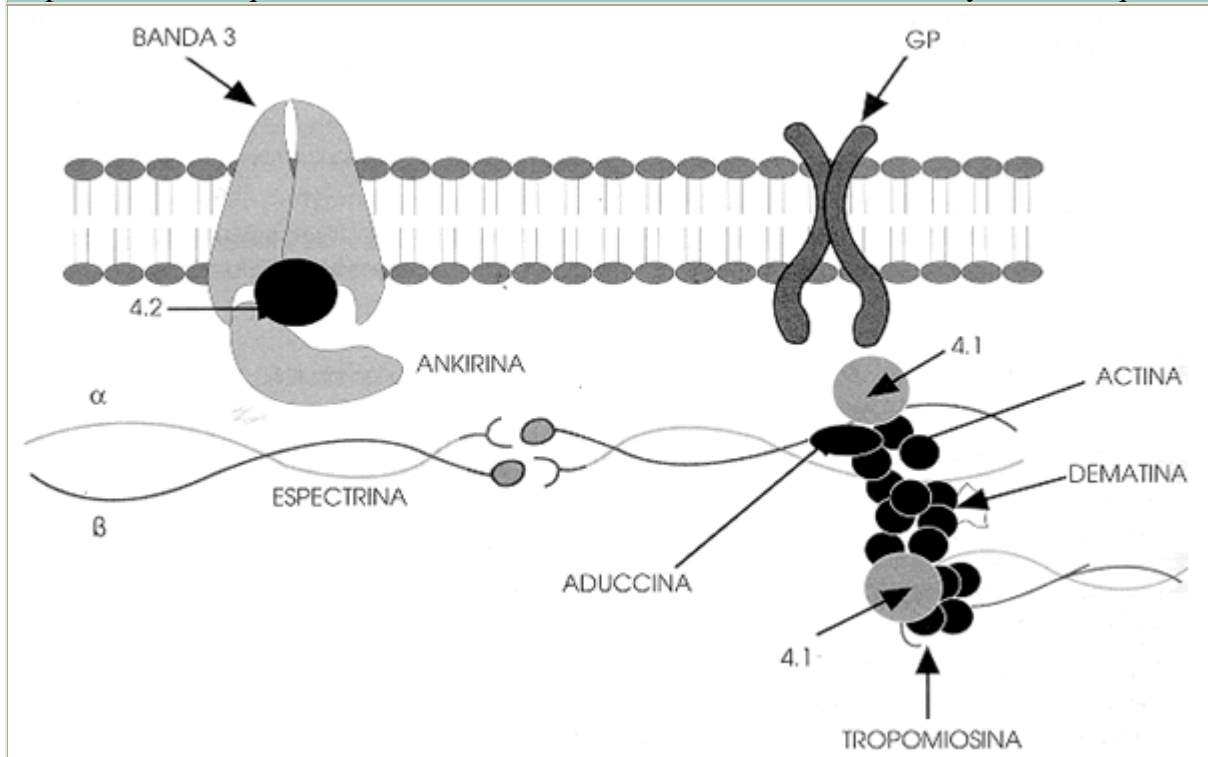
Membrana del eritrocito

Es insoluble al agua y esto se debe a que está integrada en más del 50% por lípidos que forman una bicapa. El esqueleto de la membrana del eritrocito es una red de proteínas en la superficie interna de la membrana y es el responsable del mantenimiento de la forma, estabilidad y de la deformabilidad de estas células.

La membrana plasmática de los eritrocitos contiene mucho menos proteínas que las que se encuentran en la mayor parte de las membranas celulares.¹⁴

Las membranas del eritrocito son esencialmente bolsas de hemoglobina, se pueden lisis con facilidad por cambios simples de fuerzas iónicas o de cambios de pH y liberar su contenido, produciendo fantasmas de membrana, grandes vesículas que corresponden a un preparado casi puro de membrana plasmática de las células.¹⁴

Representación esquemática de las estructuras de la membrana eritrocítica y del citoesqueleto



14

Se muestra una superficie externa casi lisa con solo proteínas integrales e hidratos de carbono unidos a la superficie, mientras que en el interior de la membrana y la superficie interna contienen abundantes partículas proteínicas. Los principales componentes de la membrana son la espectrina, actina, proteína 4.1, aduccina, anquirina, trombosina, tropomodulina, dematina, transportador de aniones (banda 3), la banda 4.2 y el anclaje glucolípido. La espectrina está compuesta por dos subunidades (espectrina alfa y beta) que se unen lado a lado para formar un heterodímero; los heterodímeros de la espectrina se unen en forma término-terminal para constituir tetrámeros.¹⁴

Se ha observado cambios estructurales en la banda 3 y la presencia de anticuerpos naturales antibanda 3 se han asociado con el envejecimiento celular y mecanismos de generación del antígeno de senescencia celular (ASC). Los cambios en la banda 3 relacionados con el envejecimiento incluyen una disminución en la eficiencia del

transporte aniónico, disminución en el transporte de glucosa, un incremento en la degradación de banda 3 y la unión de anticuerpos naturales de la clase de IgG resultando en la remoción celular.¹⁵

Este consenso con relación con que el ASC se deriva de la banda 3 y que la oxidación es el mecanismo de generación del neoantígeno. Anticuerpos naturales anti ASC son parte de un entramado regulatorio que protege al organismo del medio interno y externo, incluyendo lo propio alterado y senescente. Estos anticuerpos se han demostrado en la eliminación de eritrocitos en infecciones virales, en diversas anemias hemolíticas, en eritrocitos infectados con malaria y en la drepanocitosis.¹⁵

En la membrana de los eritrocitos fue detectado el CD47 que es un acoplamiento importante en la interacción entre la banda 3 y el complejo del mantenimiento de la integridad de la membrana del eritrocito. CD47 puede funcionar como un marcador del eritrocito y probablemente también en otras células, atacando al receptor inhibitorio SiRPcx. De esta manera, SiRPcx expresa a las células, como macrófagos y células sensibilizada autoinmune con CD47 y SiPcx .²⁴

Se encuentran también anemias hemolíticas asociadas con defectos de la membrana eritrocítica las cuales pueden ser heredadas y adquiridas además de anemia inducida por alteraciones enzimáticas eritrocitarias.¹⁴

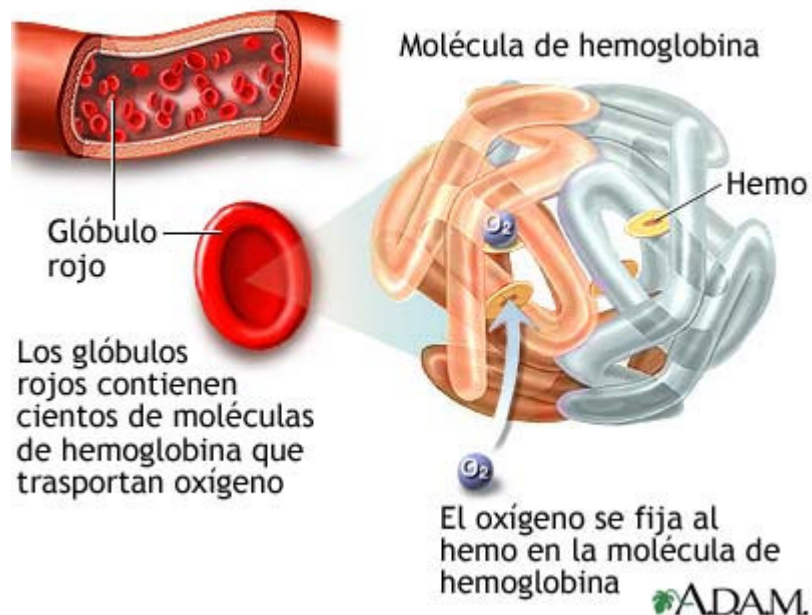
Se han descrito varias alteraciones enzimáticas que se asocian con anemia, las cuales son: piruvatocinasa (PC), hexocinasa (HC) isomerasa de fosfato de glucosa (GPI), aldolasa (A), isomerasa del fosfato de triosa (TPI) y fosfogliceratocinasa.¹⁴

Hemoglobina

La hemoglobina —contenida exclusivamente en los eritrocitos— son proteínas globulares, presentes en los hematíes en altas concentraciones, que fijan oxígeno en los pulmones y lo transportan por la sangre hacia los tejidos y células que rodean el lecho capilar del sistema vascular, contiene el grupo “hemo”. Al volver a los pulmones, desde la red de capilares, la hemoglobina actúa como transportador de CO₂ y de protones.⁹

Constituye el 90% de los eritrocitos y como pigmento otorga su color característico, rojo, aunque esto sólo se da cuando el glóbulo rojo está cargado de oxígeno.

Los niveles normales de hemoglobina son de 130-180 % y 120 -160%¹³, una disminución de hemoglobina produce hipoxia, por lo general un humano puede compensar una reducción del 20% de hemoglobina.



Plaqueta

Las plaquetas (trombocitos) son fragmentos celulares pequeños (2-3 μ m de diámetro), ovales y sin núcleo. Se producen en la médula ósea a partir de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos quedando libres en la circulación sanguínea. Su valor cuantitativo normal se encuentra entre 150.000 y 450.000 plaquetas por mm³.

Leucocito

Los glóbulos blancos o leucocitos forman parte de los efectores celulares del sistema inmunológico, siendo células con capacidad migratoria, utilizan la sangre como vehículo para acceder a diferentes partes del organismo. Los leucocitos son los

encargados de destruir los agentes infecciosos y las células infectadas, y también secretar sustancias protectoras como los anticuerpos, combatiendo las infecciones.

El conteo normal de leucocitos está en un rango entre 4.500 y 11.500 células por mm^3 (o microlitro) de sangre, variable según las condiciones fisiológicas (embarazo, stress, deporte, edad, etc.) y patológicas (infección, cáncer, inmunosupresión, aplasia, etc.). El recuento porcentual de los diferentes tipos de leucocitos se conoce como "fórmula leucocitaria".

Según las características microscópicas de su citoplasma (tintoriales) y su núcleo (morfología) se dividen en:

- los granulocitos o células polimorfonucleares: que son los neutrófilos, basófilos y eosinófilos; poseen un núcleo polimorfo y numerosos gránulos en su citoplasma con tinción diferencial según los tipos celulares; y
- los agranulocitos o células monomorfonucleares: que son los linfocitos y los monocitos; sin gránulos en el citoplasma y con núcleo redondeado.

Granulocitos o células polimorfonucleares

- Neutrófilos: presentes en sangre entre 2.500 y 7.500 células por mm^3 . Son los más numerosos, ocupando un 55% a 70% de los leucocitos. Se tiñen pálidamente, de ahí su nombre. Se encargan de fagocitar sustancias extrañas (bacterias, agentes externos, etc.) que entran en el organismo. En situaciones de infección o inflamación su número aumenta en la sangre.
- Basófilos: se cuentan de 0.1 a 1.5 células por mm^3 en sangre, comprendiendo un 0.2-1.2% de los glóbulos blancos. Presentan una tinción basófila, lo que los define. Segregan sustancias como la heparina, de propiedades anticoagulantes, y la histamina que contribuyen con el proceso de la inflamación.

- Eosinófilos: presentes en la sangre de 50 a 500 células por mm^3 (1-4% de los leucocitos) Aumentan en enfermedades producidas por parásitos, en las alergias y en el asma.

Agranulocitos o células monomorfonucleares

- Monocitos: Conteo normal entre 150 y 900 células por mm^3 (2% a 8% del total de glóbulos blancos). Esta cifra se eleva casi siempre por infecciones originadas por virus o parásitos. También en algunos tumores o leucemias. Son células con núcleo definido y con forma de riñón. En los tejidos se diferencian hacia macrófagos o histiocitos.
- Linfocitos: Valor normal entre 1.300 y 4000 por mm^3 (24% a 32% del total de glóbulos blancos). Su número aumenta sobre todo en infecciones virales, aunque también en enfermedades neoplásicas (cáncer) y pueden disminuir en inmunodeficiencias. Los linfocitos son los efectores específicos del sistema inmunológico, ejerciendo la inmunidad adquirida celular y humoral. Hay dos tipos de linfocitos, los linfocitos B y los linfocitos T.

Los *linfocitos B* están encargados de la inmunidad humoral, esto es, la secreción de anticuerpos (sustancias que reconocen las bacterias y se unen a ellas y permiten su fagocitosis y destrucción). Los granulocitos y los monocitos pueden reconocer mejor y destruir a las bacterias cuando los anticuerpos están unidos a éstas (opsonización). Son también las células responsables de la producción de unos componentes del suero de la sangre, denominados inmunoglobulinas.

Los *linfocitos T* reconocen a las células infectadas por los virus y las destruyen con ayuda de los macrófagos. Estos linfocitos amplifican o suprimen la respuesta inmunológica global, regulando a los otros componentes del sistema inmunológico, y segregan gran variedad de citoquinas. Constituyen el 70% de todos los linfocitos.

Tanto los linfocitos T como los B tienen la capacidad de "recordar" una exposición previa a un antígeno específico, así cuando haya una nueva exposición a él, la acción del sistema inmunológico será más eficaz.

Plasma sanguíneo

El plasma sanguíneo es la porción líquida de la sangre en la que están inmersos los elementos formes. Es salado y de color amarillento translúcido y es más denso que el agua. El volumen plasmático total se considera como de 40-50mL/Kg peso.

El plasma sanguíneo es esencialmente una solución acuosa de composición compleja conteniendo 91% agua, proteínas (6-8 g/dL) y algunos rastros de otros materiales (hormonas, electrolitos, etc). El plasma es una mezcla de proteínas, aminoácidos, glúcidos, lípidos, sales, hormonas, enzimas, anticuerpos, urea, gases en disolución y sustancias inorgánicas como sodio, potasio, cloruro de calcio, carbonato y bicarbonato.

Además de vehiculizar las células de la sangre, también lleva los alimentos y las sustancias de desecho recogidas de las células. El suero sanguíneo es la fracción fluida que queda cuando se coagula la sangre y se consumen los factores de la coagulación.

Los componentes del plasma se forman en el hígado (albúmina y fibrógeno) en las glándulas endocrinas (hormonas).

Tejido hematopoyético

El tejido hematopoyético es un tipo de tejido conjuntivo especializado en la producción de las células de la sangre mediante un proceso llamado hematopoyesis. El tejido hematopoyético junto con el tejido adiposo, son los principales componentes tisulares de la médula ósea.

Aspectos generales de la eritropoyesis

En condiciones normales la serie eritroblástica representa de un 30% a 35% de los elementos nucleados de la médula ósea. La secuencia de maduración se inicia con el proeritroblasto, que paulatinamente disminuye su tamaño celular y nuclear, condensa la cromatina y el citoplasma se satura de hemoglobina, pasando por los estudios de eritroblasto basófilo, policromático y ortocromático. Una vez finalizada la maduración del eritroblasto ortocromático, se expulsa el núcleo, transformándose en un reticulocito, elemento anucleado que posee algunos organelos (mitocondrias, retículo y ribosomas). Los reticulocitos pueden ser identificados por medio de tinciones especiales. A medida que el reticulocito madura va perdiendo el retículo granulofilamentoso hasta transformarse en un eritrocito maduro.¹¹

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En la antigüedad se desarrolló de "La teoría de los 4 fluídos" (sangre, mucosidad, bilis negra y amarilla) según la cual todas las enfermedades tienen su causa en que estos 4 fluidos no guardan el equilibrio.¹

Durante los años que siguieron a la invención del microscopio, varios observadores reportaron la presencia de partículas diminutas en la sangre. El holandés Jan Swammerdam (1637-1680) observó "glóbulos rojos" en muestras de sangre, pero dudaba que estas partículas existieran en la sangre del interior de los vasos. Un año después Malpighi averiguó que después de lavar un coágulo, quedaba una fibra pegajosa. Antonio van Leewenhoeck (1632-1723), al estudiar gotas de sangre descubrió los glóbulos rojos y mencionó otras partículas más pequeñas, de tamaño aproximado de 1/6 del tamaño de los eritrocitos, que se adherían una a la otra, pero no prestó mayor atención ni les asignó algún nombre.¹

Aproximadamente en 1770 W. Hewson describe los componentes sanguíneos blancos como un género diferenciado dentro de la sangre, más tarde en 1818 E. Home hace la primera mención de componentes de pequeño tamaño en la sangre. Estos se identificaron más tarde como Plaquetas.¹

El anatomista J. Müller en 1832 consigue demostrar que la fibra que se descubrió ya en 1666 era Fibrina disuelta anteriormente en la sangre, en el año de 1852 F. Hoppe-Seyler reconoció las conexiones fisiológicas de que la Hemoglobina se une al oxígeno de una manera reversible formando la Oxihemoglobina, produciéndose la posterior oxidación en el tejido¹.

La hemoglobina ha jugado un papel histórico en la Química, la Biología y la Medicina. En 1849 se convirtió en la primera proteína en ser cristalizada y asociada con una función fisiológica específica. La diferencia morfológica entre los cristales de hemoglobina de diferentes organismos proporcionó por primera vez evidencia

contundente acerca de la especificidad en la expresión proteica entre las especies. Además, se encuentra entre las primeras proteínas cuyo peso molecular fue determinado correctamente.⁹

En 1945 Coombs y otros describieron una nueva prueba para diagnosticar la anemia hemolítica autoinmune.¹⁰

En 1947 se analizan 295 casos de anemia hemolítica autoinmune.¹⁰

Max Perutz de la Universidad de Cambridge descifra la estructura molecular de la hemoglobina, la molécula que transporta el oxígeno y les da a los glóbulos rojos su color en 1952.

La estructura de la hemoglobina se estableció en 1960⁹. El ARN mensajero de la globina fue el primer mensajero eucariota en ser aislado y en tener una secuencia nucleotídica determinada⁹.

En 1961 es reconocido el papel de las plaquetas concentradas en reducir la mortalidad por hemorragia en enfermos de cáncer.⁹

En 1977 se estudio los mecanismos de la destrucción de los eritrocitos, la inmunoglobulina G y el papel de los macrófagos en el hígado y en el bazo.¹⁰

CAPÍTULO 3. ANEMIA

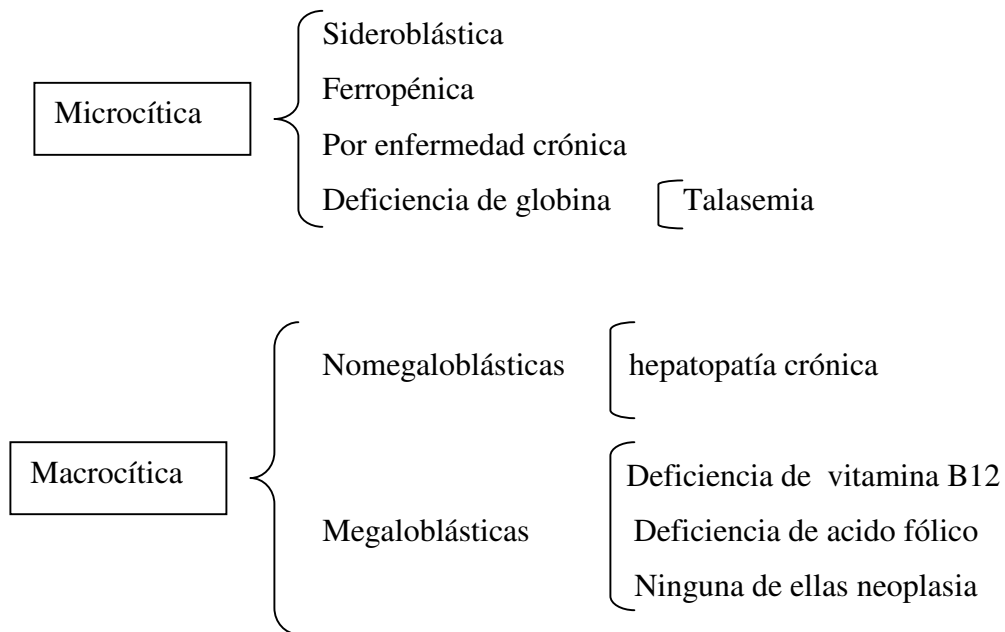
El termino anemia se refiere del griego Anaima de A- privativo y haima sangre es la disminución en la concentración de la hemoglobina o de los eritrocitos a niveles menores de lo normal.²

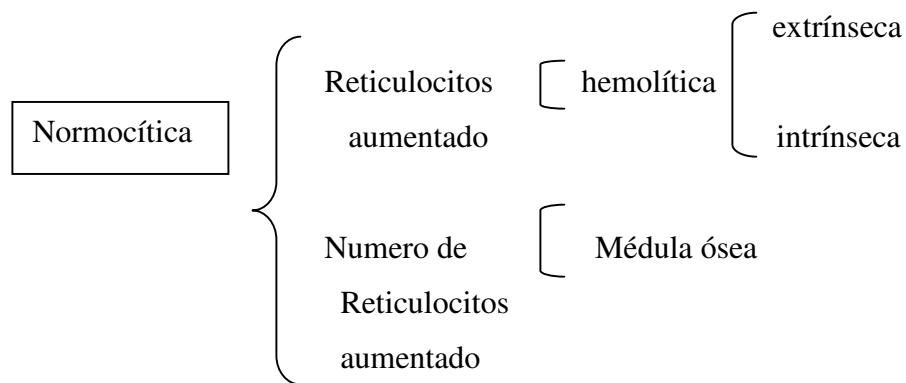
Los parámetros de la medición son; hemoglobina, hematocrito o cantidad de eritrocitos y estos son utilizados para diagnosticar la presencia de anemia.

La anemia se clasifica por la determinación de los índices de tamaño celular y contenido de hemoglobina de los hematíes y el estudio microscópico de un frotis de sangre teñido permite clasificar la anemia en:

- anemia microcítica e hipocrómica (hematíes pequeños con poca hemoglobina; causado por deficiencia de hierro).
- anemia macrocítica (hematíes grandes y escasos en número).
- anemia normocítica y normocrómica (hematíes de tamaño normal pero en menor número, cada uno con un contenido normal de hemoglobulina)
- cuadros mixtos.⁵

Clasificación morfológica de las anemias





Anemia normocítica

Representan una amplia gama de trastornos caracterizados por células de tamaño normal y concentración de hemoglobina también normal. Estas anemias su clasificación es según el grado de respuesta medular a la anemia:

1. anemia relacionada con alteración de la respuesta medular. Las siguientes anemias se caracterizan por números de reticulocitos normales o bajos.
 - a. la anemia hipoplásica o aplásica es una enfermedad medular intrínseca caracterizada por ausencia de células pluripotenciales.
 - b. Los trastornos caracterizados por infiltración de médula ósea (anemias mieloptísicas) son mieloma carcinoma y leucoeritroblastosis.
 - c. La anemia debida a disminución de la secreción de eritroyetina es la que acompaña a la insuficiencia renal crónica.
 - d. Otras anemias relacionadas con hipoproliferación de médula ósea son las relacionadas con hipotiroidismo, hipopituitarismo y hepatopatía⁶
2. Anemias relacionadas con incremento en la producción de glóbulos rojos. Las siguientes anemias se caracterizan por un mayor número de reticulocitos.
 - a. anemia posterior a hemorragia. Un aumento en el recuento de reticulocitos es la respuesta normal de la médula ósea en pacientes con hemorragia obvia o de manera oculta y tienen depósitos de hierro adecuados.
 - b. Las anemias hemolíticas representan trastornos en que la supervivencia de los eritrocitos está acortada. En la mayor parte de los casos, la médula es intrínsecamente normal; así, pueden producirse

nuevos glóbulos rojos y el paciente tiene altos niveles de reticulocitos. Los signos diagnósticos de estas anemias son mayor destrucción de hematíes con signos de actividad medular acelerada.⁶

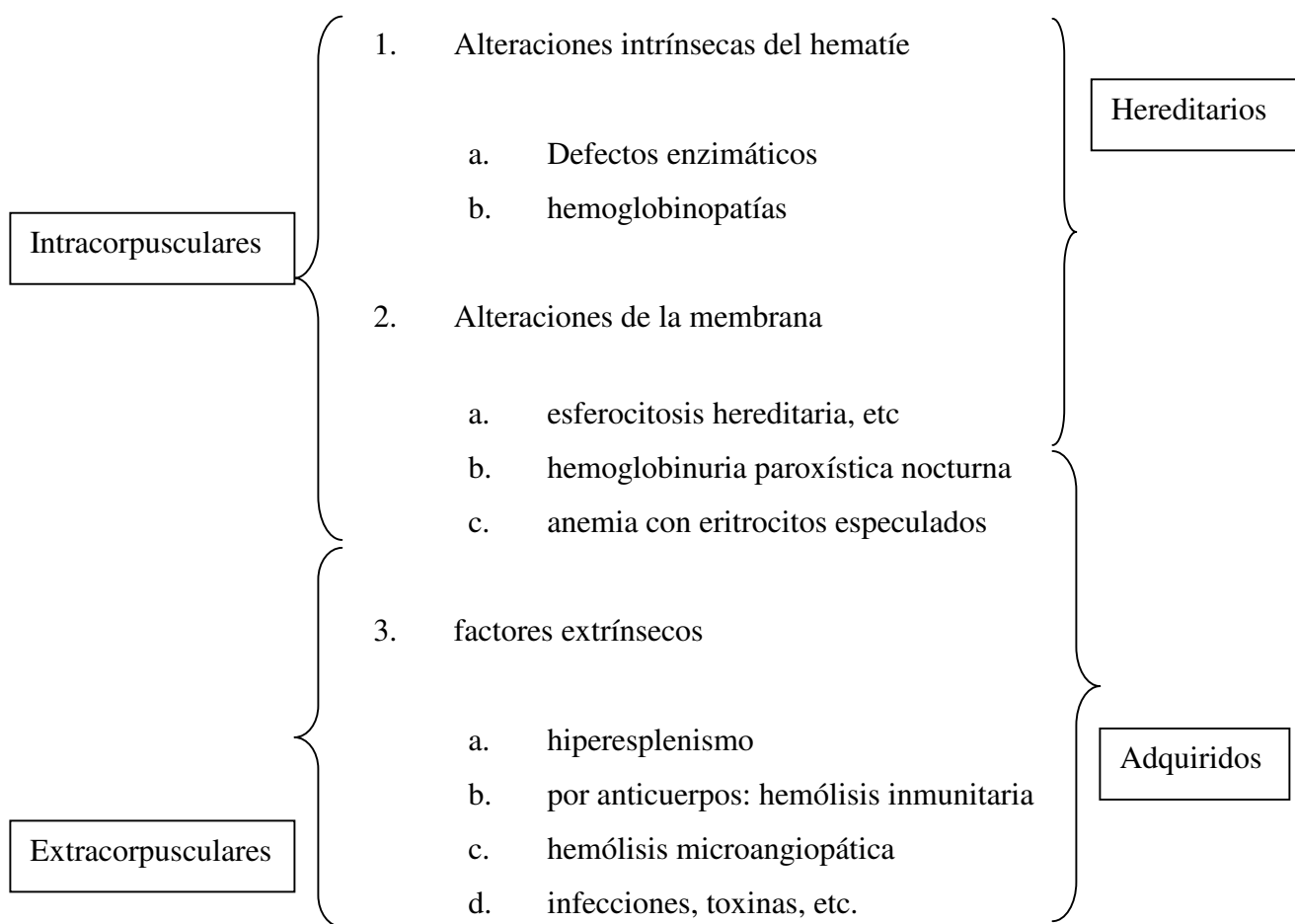
CAPÍTULO 4. ANEMIA HEMOLÍTICA

La anemia hemolítica es debida a la hemólisis que resulta de la supervivencia disminuida del eritrocito ¹², que puede ser asociada con defectos de la membrana eritrocitaria .

Clasificación de la anemia hemolítica

La anemia hemolítica se presenta cuando la médula ósea es incapaz de compensar la destrucción prematura de los eritrocitos por medio del aumento en su producción. ¹⁷

Las anemias hemolíticas se pueden dividir en tres categorías . La causa de la destrucción acelerada de los eritrocitos puede considerarse debida a: 1) un defecto molecular (hemoglobinopatía o enzimopatía) intrínseco al hematíe, 2) una alteración en la estructura y función de la membrana y 3) un factor ambiental con los traumatismos mecánicos o la acción de un anticuerpo. En las formas intracorporales de la hemólisis los eritrocitos del paciente tienen una supervivencia anormalmente breve cuando se transfunden a un receptor normal, mientras que la duración de la vida de un eritrocito normal compatible es normal. Lo contrario ocurre en las formas extracorporales de la hemólisis. Por último los procesos Hemolíticos se pueden clasificar en hereditarios y adquiridos³.



Fisiopatogenia de la anemia hemolítica

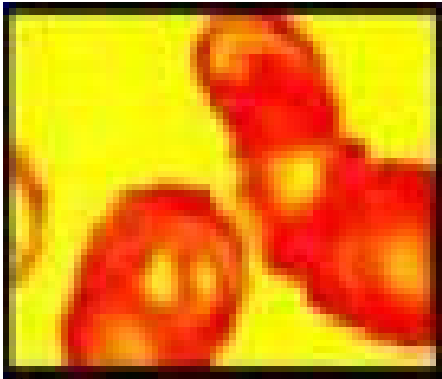
La cantidad de oxígeno transportado a los tejidos por determinado volumen de sangre está en función de la concentración de la hemoglobina, el grado en la cual dicha hemoglobina se encuentra saturada con oxígeno y la tensión del oxígeno tisular³.

Además, el índice cardíaco generalmente se aumenta en los pacientes con anemia. Este incremento en el índice cardíaco obedece, en primer lugar, a una aceleración en la frecuencia cardíaca más que el volumen sistólico. Sin embargo, debe tenerse en mente que la concentración cardíaca puede llegar a ser marginal en los pacientes con

anemia grave, lo que puede favorecer el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva en aquellos pacientes con anemias que son transfundidos.

Hemólisis intravascular.

Eritrocito con anemia hemolitica
autoinmune



61

Durante la hemólisis intravascular los eritrocitos producen lisis dentro de la circulación general, para que la hemoglobina y la enzima puedan ocurrir la hiperbilirrubinemia. La hemoglobina libre en la circulación es un complejo haptoglobina y si la capacidad obligatoria del haptoglobina se excede, la hemoglobina aparece en el plasma donde se degrada y el hemo se libera.¹³

Cuando se saturan las capacidades obligatorias de haptoglobina y haemopexina, la hemoglobina libre aparece en el plasma donde se oxida rápidamente dando metahemoglobulina (MetHb), el heme liga a la albúmina para formar el metahemoalbúmina. El MetHb se filtra en la orina y se reabsorbe en los túbulos renales donde el hierro se extrae.¹³

La hemoglobinuria ocurre cuando la concentración de la Hb excede la capacidad de resorción del tubo renal y es indicativo de hemólisis intravascular.

La hemólisis intravascular con exceso de Hb se filtra a través del glomérulo renal y la pérdida de hemosiderina da como resultado la necrosis de células tubulares.¹³

Hemólisis extravascular

Durante la hemólisis extravascular los eritrocitos se destruyen en los tejidos, por lo cual la hemoglobina escapa al plasma mientras se produce la bilirrubina que es predominante en el plasma. Los eritrocitos dañados están prematuramente alejados de

la circulación por los macrófagos particularmente aquellos del bazo y la médula ósea. Cuando el grado de hemólisis es extenso puede depositarse el hemosiderin en el bazo, riñón, hígado y médula ósea y otros órganos ¹³

Almacenamiento del hierro (heamosiderosis)

El hierro en los tejidos se guarda en un compuesto ferrico-soluble que es una forma no tóxica, esto se puede soltar en la circulación de acuerdo a la demanda o puede aumentar con los depósitos insolubles agregados (heamosiderin).

El almacenamiento de hierro-estaño y la concentración férrica es el mayor afectado en la relación de la distribución del hierro entre el ferritin y heamosiderin

A los niveles del almacenamiento el hierro se guarda como ferritin que se sube principalmente por los hepatocitos y macrófagos del retículo endotelial del bazo, hígado y médula ósea. El hierro del ferritin se degrada al haemosiderina.

En la degradación de la hemoglobina los individuos saludables pueden producir pequeñas cantidades de heamosiderina y aumenta con la edad en el bazo. En condiciones saludables el heamosiderina no está presente en el hígado y riñón

Hay evidencia de que el hierro intracelular causa oxidación que lleva a la toxicidad celular, incluso daño al ADN y fibrosis. Se piensa que la heamosiderin causa la ruptura lysosomal y daño celular.

La hemosiderosis son condiciones clínicas con cargas excesivas férricas que producen cirrosis, desarrollo de tumores, arteriosclerosis y enfermedades crónicas¹³

En algunos estudios se demostró que los depósitos de heamosiderin en el bazo pueden ocasionar fibrosis en la pulpa roja o en regiones subcapsular, normalmente la fibrosis ocurre a los tres meses después de la exposición de las sustancias que producen la anemia hemolítica¹³

Además se observó que en condiciones saludables los hepatocitos tienen una fusión significativa de almacenamiento del hierro, este puede ser fagocitado por las células de Kuffer. En las lesiones avanzadas se presenta necrosis, además de atrofia lobular y el hipetrofia biliar ¹³

Se mostró que los depósitos en los túbulos renales pueden ser reversibles, sólo se observa por células pigmentadas en la orina¹³

Se encontró que la anemia hemolítica induce a la formación de bilirrubina lo que contribuye a la formación de cálculos renales.¹³

La anemia hemolítica puede asociarse con la methaemoglobinemia por consecuencia no hay eficacia en la entrada de oxígeno en los tejidos por lo cual se presentan los síntomas de hipoxia, cianosis, fatiga, dolor de cabeza y vértigo¹³

Los resultados característicos del laboratorio con anemia hemolítica son reticulocitos, hemoglobina disminuida y bilirrubina sin conjugar aumentadas en el suero con las células normocíticas y normocrómicas.¹²

CAPÍTULO 5. ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA.

En muchos pacientes con anemias hemolíticas adquiridas los eritrocitos se forman con normalidad pero se destruyen prematuramente por lesiones adquiridas mientras circulan con la sangre (las excepciones son los raros procesos caracterizados por una displasia adquirida de las células de la médula ósea y la formación de eritrocitos estructural y funcionalmente anormales). La lesión puede estar mediada por anticuerpos o tóxicos, o depender de alguna vicisitud que incita sobre los eritrocitos circulantes, como hiperactividad del sistema mononuclear fagocítico o lisis traumática causada por obstáculos naturales o artificiales a su libre circulación.³

Causas de anemia hemolítica adquirida
Anemia hemolítica traumática <ul style="list-style-type: none">a. Hemólisis por embates en la circulaciónb. Defecto macrovasculares (prótesis)c. Causa microvasculares<ul style="list-style-type: none">1. púrpura trombótica trombocitopénica / síndrome hemolítico-urético2. otras causa de alteraciones de microcirculación3. hemólisis intravascular diseminada
Anemia hemolítica debida a acción tóxica sobre la membrana <ul style="list-style-type: none">a. anemia hemolítica con eritrocitos espiculadosb. toxinas exógenas<ul style="list-style-type: none">1. picadura de animales o de arañas2. metales3. compuestos orgánicos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Inmunitarias <ul style="list-style-type: none">a. por anticuerpos IgG calientes

- b. por anticuerpos IgM fríos
- c. anticuerpos dependientes de fármacos
 - 1. autoinmunitarias
 - 2. de tipo hapteno

CAPÍTULO 6. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

En la anemia hemolítica autoinmunitaria se dan reacciones de hipersensibilidad tipo II , que se caracteriza por la producción de anticuerpos¹⁸ en la autoinmunidad los antígenos son componentes propios o endógenos que forman parte de membranas cruzadas entre antígenos y bacterianos. Las inmunoglobulinas que participan en este mecanismo son la IgG y la IgM.¹⁶

El mecanismo de daño tipo II se presenta en varias modalidades:

Lisis por complemento. El antígeno o hapteno unido a la membrana o formando parte de ésta, origina una respuesta humoral tradicional IgG e IgM. Estos anticuerpos se unen al antígeno en la membrana celular y activan al complemento por vía clásica. Se produce la lisis osmótica de la célula cuando la activación llega hasta la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC).^{16,25}

La hemólisis intravascular, origina hipertensión, hemoglobinuria o hemorragia difusa. En la anemia hemolítica autoinmune se producen anticuerpos contra los eritrocitos del paciente que reaccionan a 37 °C por lo cual se denominan anticuerpos “calientes” con los epitopos en los antígenos del complejo rhesus distintos de los que incitan las reacciones transfusionales.¹⁷

Los eritrocitos recubiertos con estos anticuerpos poseen una vida media acortada en gran parte a su adherencia a las células fagocíticas en el bazo.¹⁶

Se comprobó en un estudio hecho en febrero de 2006 que es indispensable la enzima CSaR para el mecanismo de daño tipo II en humanos, ya que se examinó este mecanismo en ratones, el cual no se pudo desarrollar por la falta de la enzima CSaR¹⁹

En el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba se estudiaron 40 pacientes con anemia hemolítica autoinmune caliente y 15 pacientes con deficiencia de G-6PD se observó la detección de Inmunoglobulinas y subclases de IgG por lo que se utilizaron microplacas de fondo V Greiner, se encontró que la combinación entre subclases IgG se asoció principalmente con la hemólisis grave (69,23%). La subclase

IgG1 simple se encontró predominante en la hemólisis moderada (70,58%) y ligera (70,00%); solo en pocos casos se hallaron combinaciones entre subclases (29,41 y 20,00% respectivamente), estas siempre se asociaron con la subclase IgG3, nunca con la IgG2 o IgG4²⁰

Propiedades biológicas de las subclases de IgG				
Características	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Fijación de complemento	++++	++	++++	+/-
Anafilaxis cutánea	+	-	+	-
Unión a receptores Fc de polimorfonucleares	+	+	+	+
monocitos	+	-	+	-
Transferencia placentaria	+	+	+	+

CAPÍTULO 7. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE INDUCIDA POR FÁRMACOS

Muchos de los casos de la anemia hemolítica autoinmunitaria se han comunicado en la relación con la administración de fármacos, las sustancias que causan tales efectos son clasificados como peligrosos por lo que se le asignó R48 es decir “daño serio a la salud por la exposición prolongada” , dicha clasificación se dio en septiembre de 2004.¹³

Los síntomas de la anemia dependen de tres factores: el desorden, el grado de destrucción del eritrocito y la reducción de oxígeno.¹³

El grupo de personas que se considera de alto riesgo se encuentran: los ancianos, los niños, las mujeres en edad reproductiva, los pacientes con alguna otra anemia y los pacientes inmunodeprimidos.¹³

Hay 3 etapas de la investigación de un paciente con sospecha de anemia hemolítica inducida por fármacos: antecedentes de ingestión del fármaco, confirmación de la hemólisis y pruebas serológicas. Son necesarias las pruebas serológicas detalladas ya que distintos fármacos originan hemólisis por mecanismos diferentes.⁶

Clasificación de la anemia hemolítica inducida por fármacos

La anemia hemolítica relacionada con fármacos puede dividirse en: autoinmunitaria por absorción de fármaco y por neoantígeno. Puede utilizarse los esteroides en caso de hemólisis grave relacionada con un fármaco. La transfusión de eritrocitos agravaría la hemólisis, si el suero del receptor contiene anticuerpos contra los antígenos de los eritrocitos transfundidos⁸.

La Anemia hemolítica autoinmunitaria del tipo de absorción de fármacos se produce cuando el medicamento desencadena la formación de anticuerpos que se unen con los propios antígenos eritrocitarios, lo cual da lugar a un proceso hemolítico sin diferencias serológicas con el cual se observa en la anemia hemolítica tipo caliente.

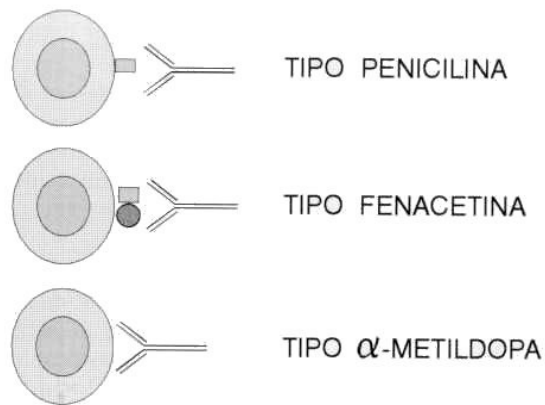
El diagnóstico se comprueba cuando el proceso hemolítico disminuye al retirar el fármaco nocivo. Los fármacos implicados en este trastorno incluyen α metildopa, levodopa, ácido mefenámico, procainamida, diclofenaco, quinidina, fenacetina y cefalosporinas de segunda y tercera generación. Casi siempre se requiere una exposición prolongada al fármaco para que se formen los anticuerpos, una prueba de detección de anticuerpos positiva no indica que haya hemólisis o que el fármaco deba suspenderse. Unos días después de suspender el fármaco causante de la hemólisis casi siempre se detiene, aunque es posible que pasen meses antes de alcanzar la resolución completa del proceso.⁸

Requiere que el medicamento incite la formación de anticuerpos contra la sustancia y que esta se una con los eritrocitos con una afinidad significativa. Los anticuerpos que se forman contra el fármaco reaccionan contra el que está unido a la superficie eritrocitaria lo cual causa hemólisis. Este tipo de hemólisis también se llama dependiente de fármaco, por que la ausencia del compuesto incitante elimina la reacción hemolítica del todo.⁸

Mediante los mecanismos fisopatológicos se puede agrupar la Anemia Hemolítica inducida por fármacos en realidad en tres formas, cuyo único denominador común es que los cuadros hemolíticos ocurren después de la administración de ciertos medicamentos. En el primer caso, se desarrollan anticuerpos contra drogas o metabolitos que directamente se deposita en forma pasiva sobre la membrana eritrocitaria. Los anticuerpos interaccionan con estas sustancias y el eritrocito es destruido en forma inocente. La penicilina y la cefalotina son ejemplos de esta forma de anemia hemolítica adquirida. En el segundo caso, el blanco de los anticuerpos es un complejo formado por la proteína plasmática y un fármaco. Ya sea que este complejo se deposite inicialmente en la membrana eritrocitaria y posteriormente se le una el anticuerpo; o que el complejo proteína-fármaco-anticuerpo se forme en el plasma para luego depositarse sobre la membrana eritrocitaria, el resultado final es la destrucción acelerada de los eritrocitos, una vez más, en forma inocente. La quinidina, la cloropropimida y la fenacetina, inducen anemia hemolítica por este mecanismo. En el tercer caso, el fármaco tiene un papel misterioso, porque no

reacciona con la membrana de los eritrocitos ni con los anticuerpos responsables de la hemólisis en estos casos, existen verdaderos anticuerpos autoinmunes, que reaccionan con antígenos nativos de la membrana eritrocitaria para medir su destrucción. La α -metildopa es el mejor ejemplo de agente inductor de este tipo de anemias hemolíticas. En los dos primeros casos, al dejar de administrar el fármaco el proceso hemolítico se controla pues, aunque no desaparezcan los anticuerpos, estos no pueden causar hemólisis en ausencia del fármaco; sin embargo, en el tercero, la suspensión del medicamento no resulta en la remisión del proceso hemolítico, lo que apoya el concepto de que el trastorno causado por este tipo de fármacos ocurre a nivel central.

Anemias hemolíticas inducidas por fármacos

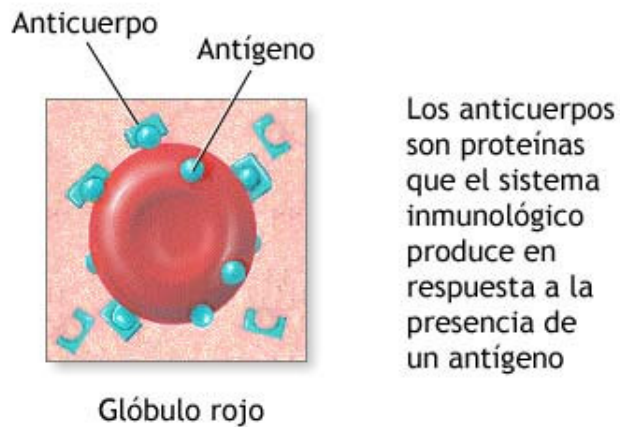


62

Fisiopatogenia de la anemia hemolítica inducida por fármacos

Este tipo de mecanismo inmunopatológico humoral requiere la participación de tres componentes de la respuesta inmune, dos de los cuales poseen características especiales: 1) el anticuerpo debe ser de la variedad que fija al mecanismo citotóxico inmune, por lo que se restringe a IgG1, IgG3 e IgM; 2) el antígeno debe estar fijo a la membrana de la célula blanco, ya sea porque ese es su sitio normal o bien por que se combina en forma irreversible con algún componente intrínseco de la membrana; 3) el sistema del mecanismo Citotóxico Inmune debe estar completo y funcional

Mecanismo inmunopatológico



ADAM.

Implica la unión débil del fármaco nocivo con los eritrocitos normales. El sistema inmunitario del cuerpo percibe el complejo formado como ajeno y genera una respuesta inmunitaria, la cual luego causa la enfermedad hemolítica. El agente causal clásico es la penicilina y hay informes aislados de casos de la vacunación infantil contra difteria-tosferina-tétanos con hemólisis, tal vez mediante este mecanismo de neoantígeno.⁸

Los mecanismos se clasifican como formación de complejos inmunitarios absorción de haptenos, absorción no específica y otros mecanismos desconocidos.

1. Formación de complejos inmunitarios: Los complejos inmunitarios circulantes preformados entre el fármaco y el anticuerpo contra este sensibilizan al eritrocito. Un ejemplo típico es la quinina A dosis bajas.
2. Absorción del fármaco (hapteno): El fármaco actúa como hapteno, pues se fija a la membrana del eritrocito y estimula la producción de un título alto de anticuerpos antifármaco.
3. Absorción no específica: El fármaco afecta los eritrocitos de manera que se absorben varias proteínas no inmunitarias en los eritrocitos y origina la prueba positiva de Coombs¹⁸. Esto casi nunca ocasiona hemólisis marcada.

4. Mecanismos desconocidos: Este tipo se ejemplifica por la prueba positiva de Coombs que se desarrolla dentro de 3 meses en 20 % de los pacientes tratados con metildopa en los cuales la IgG que recubre los eritrocitos no tienen actividad de anticuerpos contra el fármaco y este no se requiere para pruebas invitro.

La hemólisis puede ser aguda y grave pero pocas veces se requiere transfusión sanguínea. El tratamiento principal consiste en detener la administración del fármaco agresor y efectuar seguimiento del paciente para estar seguro de que desaparece la hemólisis. Por lo tanto el pronóstico es excelente.⁶

Resumen de mecanismos inmunopatológicos y datos clínicos y de laboratorio, en trastornos hemolíticos inmunitarios inducidos por fármacos

Mecanismo	Fármaco	Datos clínicos	Prueba directa de antiglobulina	Caracterización del anticuerpo
Formación de complejos inmunitarios (fármacos + anticuerpo antifármaco)	Quinina, Quinidina, fenacetina	Antecedentes de pequeñas dosis de fármacos. Hemólisis intravascular aguda e insuficiencia renal. En ocasiones, se halla trombocitopenia	Complemento(en ocasiones también IgG)	Fármaco + suero del paciente + eritrocitos tratados con enzimas = hemólisis, aglutinación o sensibilización anticuerpo , a menudo IgM fijadora del complejo Fluido generalmente no reactivo
Absorción de fármacos a la membrana del eritrocito (combinación con título alto de anticuerpos séricos contra el fármaco)	Penicilinas, cefalosporinas	Antecedentes de grandes dosis de fármacos Pueden no existir otras características alérgicas	IgG (Muy positiva si se presenta hemólisis) Pocas veces también está presente sensibilización	Eritrocitos recubiertos de fármaco + suero = aglutinación o sensibilización (pocas veces hemólisis)

		Habitualmente hemólisis extravascular subaguda	débil con complemento	Titulo alto de anticuerpo El eluido reacciona solo con eritrocitos recubiertos con antibiótico
Modificación de membranas (absorción no inmunitaria de proteínas a los eritrocitos)	cefalosporinas	Es infrecuente la anemia hemolítica	Positiva con reactivos con anticuerpos contra varias proteínas séricas	Eritrocitos recubiertos de fármaco + suero = sensibilización a antisuero antiglobulina en títulos bajos
Desconocido	Metildopa	Inicio gradual de anemia hemolítica frecuente	IgG (muy positiva si se presenta hemólisis)	El anticuerpo sensibiliza contra eritrocitos normales sin fármaco El anticuerpo en el suero y fluido, identificado al anticuerpo caliente Ninguna prueba in vitro demuestra relaciones con fármaco

Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenada

La deficiencia de G-6-PD es la más común de las deficiencias enzimáticas del eritrocito asociada con cuadros de anemia hemolítica. Se encuentra en todos los organismos. En los mamíferos es citoplasmática y se encuentra en todas las células del cuerpo, pero su deficiencia se manifiesta más en los glóbulos rojos posiblemente por tener éstos una larga vida sin núcleo y por que contienen proteasas que degradan la enzima mutante más que las proteasas de otros tejidos. El monómero de la G6PD

consta de 515 aminoácidos con un peso molecular de 59256 daltons, próximo al gen del factor VIII, cerca del extremo del brazo largo del cromosoma X (Xq28), se encuentra el gen G6PD, que codifica la enzima del mismo nombre. ²⁷Las características bioquímicas de la enzima han sido referencias a través de estudios de movilidad electroforética, de la determinación de la constantes de Michaelis (Km), pH óptimo y termoestabilidad y así se han caracterizado más de 442 variantes de G6PD, algunas asociadas a las formas más severas de la enfermedad. ²³ En 1967, un comité de la Organización Mundial de la Salud categorizó las variantes de G6PD en cinco clases, de las cuales la clase II y III, no tienen anemia hemolítica, salvo que se expongan a drogas u otras formas de estrés.

Las mutaciones pueden deberse a deleciones o a mutaciones puntuales, afectando la transcripción, procesamiento o la estructura primaria misma de la enzima y la sustitución de aminoácidos que estas mutaciones provocan (casi siempre de tan solo 1), alteran la función de la enzima ya sea por disminución de la estabilidad de ella o afectado la función catalítica de la G6PD. ²²

La deficiencia de G6PD es enzimopatía conocida más común, con una incidencia promedio a nivel mundial de alrededor de 1 % estando afectados por esta deficiencia más de 400 millones de personas distribuidos principalmente en la regiones del Mediterráneos, Medio Oriente, India, Indochina, sur de China así como en África. En Suramérica se han realizado estudios en Brasil, encontrando más frecuente las variantes África y Mediterránea; en México donde luego del análisis de 1938 personas observando sólo tres variantes polimórficas A-202A/376G, A-376G/968C y Seattle. ²³

Los eritocitos transportan el oxígeno al cuerpo y la G6PD protege estas células de los productos químicos naturales, los pacientes portadores de esta deficiencia enzimática son susceptibles a la acción de los agentes oxidantes, esto hace que la mayoría de los casos presenten una anemia hemolítica de intensidad variable desencadenada por la ingestión de ciertas drogas, habas, limas o en el transcurso de procesos infecciosos severos. Otra forma de presentarse es la ictericia neonatal. ²¹

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa interviene en la primera reacción de la ruta de las pentosas, catalizando la conversión de glucosa- 6 fosfato proviniendo de la glucólisis anaerobia en 6-fosfoglucono y obteniendo NADPH a partir de la nicotinamida adenina dinucleótico fosfato (NADP). Esta vía es principal fuente de obtención de forma reducida del NADP en los eritrocitos humanos; en esta por cada mol de glucosa que se metaboliza se producen 2 mol de NADPH.

La deficiencia de (G6PD) eritocitaria es un desorden hereditario ligado al cromosoma X, en el cual la disminución de la actividad de la enzima da por resultado una anemia hemolítica.

La deficiencia de esta enzima se considera un error latente, que no se manifiesta a menos que se produzcan determinadas alteraciones en el ambiente, generalmente la ingestión de sustancias o infecciones que hacen que se ponga de manifiesto la existencia del defecto enzimático.^{21,22,23}

Es bien conocido que la deficiencia de G6PD produce un fallo en el metabolismo del GSH y el resultado de esto es la hemólisis. Como un elevado número de variantes deficientes de G6PD no se asocian a hemólisis crónicas, se puede interferir que una pequeña cantidad de actividad residual es suficiente para los requerimientos del eritrocito.²¹

En las variantes deficientes de G6PD con hemólisis crónica asociadas es evidente que la producción de NADPH es inadecuada, aunque se desconoce con exactitud como esto ocasiona la hemólisis. Una explicación razonable es que en estos casos los niveles de GSH son tan bajos que los grupos sulfhídricos críticos en alguna proteína clave no pueden ser mantenidos en su forma reducida y se producen uniones intramoleculares e intermoleculares entre estos grupos. Se ha observado la formación de agregados de las proteínas de citoesqueleto de la membrana del eritrocito, en pacientes con anemia hemolítica por déficit de G6PD. Estos agregados disminuyen la deformabilidad de la célula y pueden alterar la superficie celular, haciéndolas reconocibles por los macrófagos como anormales y dando lugar a la producción de una hemólisis extravascular.

En algunos casos, particularmente en el favismo, la hemólisis aguda se asocia con la formación masiva de cuerpos de Heinz y su presencia sirve de mediador en la destrucción de los eritrocitos.²¹

Los radicales de oxígeno generados por la autooxidación de la hemoglobina también contribuyen a la formación de cuerpos de Heinez, proteólisis intracelular y peroxidación de los lípidos de la membrana. Todos estos hechos indican claramente que la hemólisis aguda en la deficiencia de G6PD resulta de un fallo en el glóbulo rojo, cuando éste es estimulado a incrementar la producción de NADPH necesario para la eliminación del peróxido y los radicales del oxígeno, por lo que se ha denominado hemólisis oxidativa.²¹

Numerosas han sido las drogas reportadas como inductoras de cuadros hemolíticos en personas portadoras de varias deficientes de G6PD entre las cuales se pueden mencionar las siguientes:

- Antipalúdicos: Quinina, Quinacrina, Primaquina, Pamaquina, Pentaquina, Cloroquina.
- Antipiréticos / analgésicos: acetanilida, ácido acetil salicílico, acetaminofén.
- Sulfonamidas: sulfanilamida, sulfacetamida, sulfapiridina, sulfadimina, sulfisoxazol
- Sulfas: sulfametoxazol, dapsona.
- Nitrofuranos: nitrofurantoína
- Otros: ácido nalidíxico, niridazol, azul de metileno, fenazopiridina, ciprofloxacina, cloranfenicol, ácido ascórbico, doxorubicina, probenecid, I-dopa, dimecaprol.²¹

Manifestaciones clínicas de la anemia hemolítica inducida por fármacos

Los pacientes con anemia presentan limitación en el desempeño de sus actividades cotidianas, disnea, palpitaciones u otros signos de la compensación cardiorrespiratoria por la gravedad de la anemia.

Las manifestaciones de la anemia dependen de cinco factores: la reducción en la capacidad transportadora del oxígeno por parte de la sangre; la reducción en el volumen circundante; la rapidez con la que se instalaron los dos factores antes mencionados; la capacidad de compensación de los sistemas cardiovasculares y pulmonar, así como de las manifestaciones de las enfermedades subyacentes.

La cefalea, el vértigo, el síncope, los escotomas, la pérdida de la capacidad de concentración mental, el mareo, la ansiedad y la debilidad muscular, son síntomas comunes de las anemias graves.

Cefalea, mareo⁶³



Los factores específicos responsables de la anemia pueden ser identificados a través de dos vías: la evaluación del paciente mediante la realización de la historia clínica completa, así como la biometría hemática, incluyendo la revisión del frotis sanguíneo.

Para obtener una historia clínica completa es necesario interrogar al paciente, en particular en lo que respecta a dieta, ingestión de fármacos, exposición a productos químicos, profesión, hobbies, viajes, antecedentes de hemorragias, grupo étnico, antecedentes de familiares de enfermedad, síntomas neurológicos, medicación previa, ictericia y diversas enfermedades subyacentes que producen anemia.

Ictericia



64

El examen físico deben evaluarse con cuidado la piel (palidez, ictericia, petequia), los ojos (hemorragias), la boca (sangrado en mucosas) sensibilidad a la palpación de esternón, linfadenopatías, soplos cardiacos, esplenomegalia y hepatomegalia.

Palidez

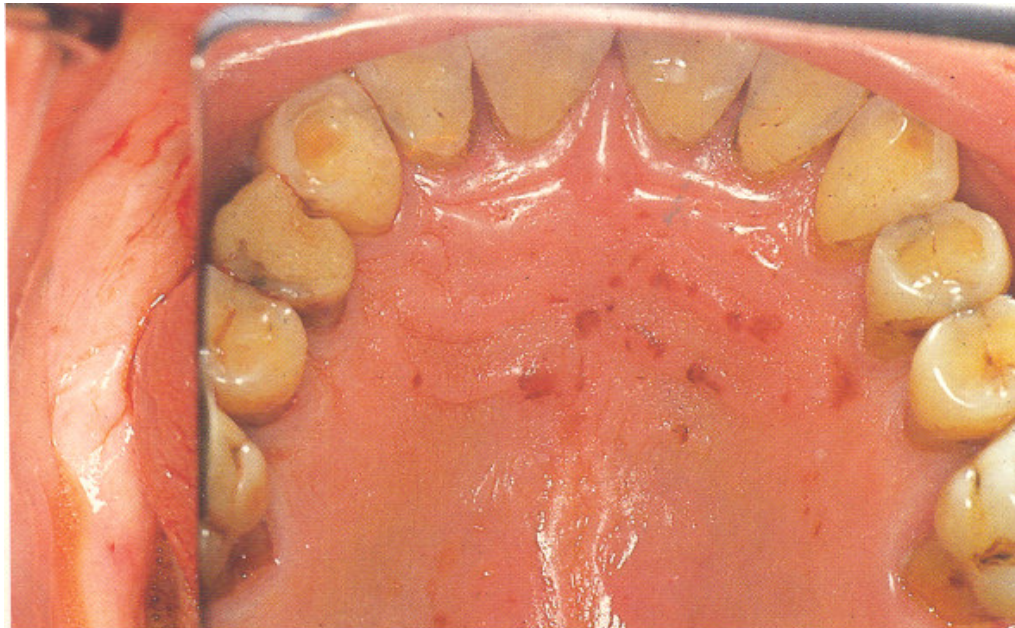


65

Sangrado en mucosas⁶⁵



Petequias



Fármacos inductores de la anemia hemolítica

Se han encontrado mas de 100 drogas asociadas a la anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos en la cual se encuentran: antibióticos, analgésicos, antimicóticos, antihistamínicos, antitiroideo antineoplásico, antipsicóticos, anticonvulsionantes, antiparkinsoniacos, antiprotozoarios, antimigrañosos, antiarrítmicos, antipalúdicos, antituberculosos, diuréticos, ansiolíticos, anfetaminas, vasodilatadores, hipoglucemiante, inmunomoduladores, antagonistas de receptores H2 de histamina, inmunoterapéuticos, retrovirales.²⁶

Antibióticos

Se define antibiótico aquel medicamento que es capaz de interactuar con un sistema biológico, que causa un efecto bacteriostático o bactericida.

Tipo B lactámicos

Los antibióticos de este grupo incluyen las penicilinas, aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), cefalosporinas, carbapenemes (por ejemplo imipenem) y monobactámicos (como el aztreonam.) poseen un anillo b lactámico y cadenas laterales que difieren de acuerdo al compuesto. Las penicilinas están formadas por un anillo b lactámico unido a una tiazolidina (acido 6 amino penicilánico) en las cefalosporinas el anillo b lactámico está unido a un anillo tiazídico.

Hay tres tipos de reacciones inmunológicas a antibióticos b lactámicos, las cuales son; inmediatas (dentro de los primeros 60 minutos de la administración), Aceleradas (1 a 72 horas después de la administración) entre las cuales se encuentra la Anemia Hemolítica y Tardías (más de 72 horas de la administración).²⁸

Los antibióticos b- lactámicos producen efectos que actúan sobre enzimas sintetizadoras de la pared celular y provocan el engrosamiento de esta pared y su lisis posterior del eritrocito.²⁹

Penicilina

Los metabolitos que se derivan de la molécula intacta de penicilina actúan como haptenos a través de su unión tipo covalente, con las proteínas endógenas, preferentemente por ataques a los grupos ϵ -amino de la lisina de esta proteína. El intermediario antigénico de las penicilinas es el ácido peniciloil que se forma al abrirse el anillo b-lactámico⁴⁴.

En contraste con los antígenos convencionales, la penicilina tiene la capacidad de unirse a diferentes tipos celulares independientemente del mecanismo de captura del antígeno, es decir, debido a que se comporta como un hapteno, su representación antigénica a las células T no está restringida a una célula presentadora de antígeno clásica. Se ha sugerido que es precisamente esta presentación no clásica quien conduce a la activación de clones de células T específicas a las penicilinas, lo que da origen a la Anemia hemolítica de 7 a 12 días después de la exposición³⁰.

Numerosos datos sugieren que la penicilina y sus derivados son capaces de unirse a los antígenos del SHP, pero aún no está claro cómo ocurre dicha unión. Esta unión puede identificar un único mecanismo patogénico para las reacciones de hipersensibilidad a los b-lactámicos ya que existe de manera general una analogía en los haplotipos de pacientes sensibles. Estos son: DR52(89,4%) DR3(36,8%) A2(35%) y DR4(10%).

En relación con el análisis fenotípico de las subpoblaciones de células T respondedoras, este indica que hay una gran heterogeneidad (clones CD4+ y CD8+ en niveles variables de acuerdo con la susceptibilidad individual de cada paciente), lo que ésta dado por su capacidad de unirse a diferentes estructuras de las moléculas del SPH, es decir, no existe una restricción definitiva. Esta heterogeneidad clonal refleja la amplia gama de efectos adversos inducidos por la penicilina.²⁹

Las penicilinas que se ha demostrado con mayor capacidad de generar anemia hemolítica son la penicilina G, la ampicilina, amoxicilina, Carbenicilina, Ticarcilina y Piperacilina.²⁶

Cefalosporinas

Se han reportado casos severos de anemia hemolítica inducida por cefalosporinas de segunda y tercera generación desde 1991 por lo que se ha informado una incidencia de un 3% hasta un 80% de pacientes que se han tratado con cefalosporinas han presentado Anemia hemolítica.

El mecanismo que induce las cefalosporinas hacia la lisis de los eritrocitos resulta cuando se forma un complejo inmune que consiste en droga-anticuerpo resultando lazos complejos a la célula causando la activación de la destrucción celular ^{31,32}

La escala de severidad de la OMS clasifica a los casos de anemia hemolítica inducidos por cefalosporinas como graves.

En un estudio de cohorte, publicado en 2002, de Huerta y García se concluye que las cefalosporinas son los antibióticos que actualmente tienen mayor riesgo relativo (13.8, 95%) de causar discrasias sanguíneas, principalmente en los grupos de pacientes de reciente uso (8-30 días) .⁵³

Las cefalosporinas que inducen una hemólisis son:

Cefalosporinas de primera generación:

Cefalexina

Cefalotina

Cefazolina

Cefalosporinas de segunda generación:

Cefamandol

Cefotetán

Cefoxitina

Cefalosporinas de tercera generación

Cefixima

Cefotaxima

Ceftazidima

Ceftizoxima

Ceftriaxona

Los siguientes antibióticos betalactámicos se ha demostrado la inducción de anemia hemolítica:

Meticilina y Nafcilina

Antibióticos betalactámicos resistentes a la β lactamasa estafilocócica

Tazobactam

Es un antibiótico betalactámico, inhibidor de la β lactamasa, tiene poca actividad antibacteriana, puede proteger a las penicilinas hidrolizables de inactivación

Ácido clavulánico

El ácido Clavulánico es producido por la fermentación del *clavuligerus de los Streptomyces*. Es un beta-lactámico relacionado estructural con las penicilinas a excepción del anillo fundido del thiazolidine de las penicilinas que es substituido por un anillo del oxazolidine. El ácido Clavulánico tiene solamente una actividad antibacteriana débil, pero actúa como inhibidor beta-lactamas irreversible potente. Produce complejos inactivos estables con beta-lactamasas y protege los antibióticos contra la degradación.

La concentración máxima del suero se alcanza una hora después de dosificar. El período del ácido clavulánico es 60 - 70 minutos.

Antibióticos macrólidos

Eritromicina

La eritromicina es un antibiótico usado para tratar ciertas infecciones causadas por las bacterias, como bronquitis; difteria; enfermedad de los legionarios; tos ferina; neumonía; fiebre reumática; enfermedades venéreas; y las infecciones del oído, el intestino, el pulmón, las vías urinarias y la piel. También se usa antes de algunos tipos de cirugía o trabajo dental para prevenir infecciones acción antibacteriana que puede ser inhibitoria o bactericida, de manera particular a concentraciones altas, para microorganismos susceptibles. La actividad se incrementa a pH alcalino. La inhibición de la síntesis de proteína ocurre por unión a la subunidad ribosomal 50S del RNA. La síntesis de proteínas se inhibe debido a las reacciones de translocación de aminoacil y la formación de los complejos de iniciación son bloqueados.⁴⁶

Antibiótico aminoglucósido

Estreptomina

Es un aminoglucósido que tiene una actividad antimicrobiana de la estreptomina es característica de todos los demás aminoglucósidos, es utilizada principalmente como un fármaco de segunda línea para el tratamiento de tuberculosis.

Antibiótico tetraciclina

Estructura

Son análogos de naftacenocarboxamida policíclica. Sustituciones en sus cuatro anillos benceno determinan los diferentes compuestos.

En base a su vida media se clasifican en:

- compuestos de vida media corta: clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina.
- compuestos de vida media intermedia: demeclociclina y metaciclina.
- compuestos de vida media larga: doxiciclina y minociclina.

La glicilciclina es un análogo en investigación que tendría actividad sobre *S. aureus* meticilino resistente y *Enterococcus faecalis*.

Sulfamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas

Las sulfamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos de ácido para-aminobenzoico. La bacteriostasis inducida por las sulfamidas es antagonizada en forma competitiva por PABA.

Hay datos de reacciones hematológicas con efectos adversos entre las cuales incluyen varios tipos de anemia (aplásica, hemolítica y macrocítica).³³

El mecanismo del complejo inmune es el complejo de la droga que ataca a la membrana y activa la cascada aguda. Más de un mecanismo puede estar implicado para esta condición, se piensa que los mecanismos de la adsorción del neoantígeno y de la droga fue el responsable de la hemólisis.

Las infecciones bacterianas agudas que causan AIHA en niños incluyen la pulmonía, gripe, meningitis e infección clostridial., puede dar lugar a falta renal a la detención cardiovascular y a la muerte.³³

Se ha demostrado que los pacientes con déficit de G6PD provoca AHAI.

Los compuestos disponibles para seres humanos son 4- quinolonas; todas contienen una fracción de ácido carboxílico en la posición 3 del anillo fundamental. Las nuevas fluoroquinolonas también contienen el sustitutivo flúor en posición 6 y muchos de estos compuestos contienen una fracción piperazínica en la posición 7.

Las quinolonas y fluoroquinolonas suelen tolerarse bien solo que el fabricante de temafloxacin la retiró del mercado después de saber que una de cada 5000 prescripciones ocasionaba hemólisis.⁴⁶

Quinolonas

Fluoroquinolonas

Quinolona importante análogos fluorinados sintético del ácido nalidixico, inhibidor de la DNA girasa.

Se desarrollaron originalmente debido a su excelente actividad contra bacterias gramnegativas aerobias; mostrando una actividad limitada contra microorganismos grampositivos.se relacionan en ocasiones con hepatitis agudas e insuficiencia hepática.

AINEs

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) son sustancias químicas con efecto anti-inflamatorio, analgésico y antipirético.

Aceclofenac

Anti-inflamatorio no esteroideo que actúa impidiendo la formación de prostaglandinas en el organismo, se utiliza en procesos inflamatorios y dolorosos de carácter agudo: lumbalgia, dolor dental, cólico renal, dolor postoperatorio, ataques agudos de gota ciática, dismenorrea y procesos reumáticos crónicos.

En España existen comercializadas formas de administración oral y parenteral.

La dosis oral en adultos es de 100mg cada 12 horas, la dosis parenteral en adultos es de 150mg cada 12 ó 24 horas, durante 2 días como máximo. No se recomienda su uso en niños menores de 14 años ⁴⁵.

Acetaminofén

Es el metabolito activo de la fenacetina y es responsable de su efecto analgésico. Es un inhibidor débil de la COX-1 y COX-2. La evidencia reciente sugiere que el acetaminofén puede inhibir a una tercera enzima, COX-3, en el SNC. La COX-3 parece ser un producto con ligera variación del gen COX-1. La vida media de acetaminofén es de 2 a 3 h y se afecta por la insuficiencia renal. En caso de haber dosis tóxicas o enfermedad hepática, la vida media puede incrementarse dos veces o más.

Es un analgésico y antipirético efectivo, el acetaminofén difiere en que carece de actividad anti-inflamatoria. El medicamento es de utilidad en el tratamiento del dolor leve a moderado, la dosis es de 325 a 500 mg cuatro veces al día y proporcionalmente menores en niños ⁴⁶.

En los seres humanos el 85% a los 95% del acetaminofén es metabolizado en el hígado vía la conjugación del glutatión y del sulfato, ésta se excreta en la orina como las conjugaciones farmacológico inactivas de GSH y del sulfato. La mayor parte de la droga restante experimenta metabolismo oxidante vía isoenzimas del citocromo P-450. ⁴⁷

La ingesta de 15g de acetaminofén puede ser mortal, la muerte es ocasionada por hepatotoxicidad severa con necrosis centrolobulillar, en ocasiones asociada con necrosis tubular aguda. ⁴⁶

Los casos de anemia hemolítica y metahemoglobinemia son raros, este mecanismo responde por la hemólisis oxidativa por lo que se incluye la formación de methemoglobina y la formación de cuerpos de Heinz.

Cuando el acetaminofén ocasiona una hepatotoxicidad se verá afectada la fuente principal de GSH, que es un antioxidante intracelular que es esencial en los eritrocitos para la protección de los enlaces de la hemoglobina y como mecanismo

para el desafío atenuante del oxidante que circula, por lo cual se dará la formación de metahemoglobina, causando una hipoxia de los tejidos.⁴⁷

Este mecanismo se observa en su mayoría en pacientes con déficit de G6PD.⁴⁸

Diclofenaco

Es derivado del ácido fenilacético relativamente no selectivo como inhibidor de ciclooxigenasa. Presenta una vida media de 1.1 h, se recomienda una dosis de 50 a 75 mg cuatro veces al día.⁴⁶

El diclofenaco es una droga anti-inflamatoria no esteroidea ampliamente utilizada que ha recuperado la aceptación que está disponible para su uso oral, intravenosos, intravascular y como supositorios.

El diclofenaco ha estado implicado en muchos casos de AHAI peligrosa, generalmente los casos se sospecha de una enfermedad abdominal o una AHAI de tipo caliente, está asociada a menudo a una falla renal, sin embargo no hay síntomas cardinales y el diagnóstico se debe establecer en investigaciones serológicas sanas del bazo.

La hemólisis que desarrolla la AHAI con el diclofenaco se inicia a las 20, 42 y 72 horas.

Hay una carencia general de conocimiento que el diclofenaco puede causar este efecto adverso por lo cual la muerte por diagnóstico tardío es muy alta.

La hemólisis puede convertirse gradual o precipitadamente. Los síntomas iniciales son generalmente característicos de AHAI son fatiga, ictericia y dolor abdominal, mientras los últimos síntomas se puede caracterizar por complicaciones relacionados con la hemólisis y una falla renal.

El antígeno se expresa en el eritrocito y en las células renales lo cual puede contribuir a la falla renal.^{42,43}

Los metabolitos de esta droga también han estado implicados como causas de trombocitopenia y neutropenia.⁴³

Etodolac

Es un inhibidor no selectivo de COX, es un derivado racémico del ácido con una vida media intermedia. Es ligeramente más activo para la COX – 2 que otros AINES, con

un índice de actividad COX -2 COX-1 cercano a 10. a diferencia de otros AINE racémicos, el etodolac no experimenta inversión quiral en el organismo; alivia el dolor postoperatorio después de cirugías de revascularización aortocoronaria.

Fenacetina

anti-inflamatorio no esteroideo, que ya no se prescribe en EUA y se ha retirado de cualquier combinación analgésica con formulación como producto de venta libre, este fármaco produce insuficiencia renal.

Fenoprofeno

Es un inhibidor no selectivo de COX, derivado del ácido propiónico, es el AINE más estrechamente asociado con el efecto tóxico de nefritis intersticial.

Ibuprofeno

Inhibidor no selectivo, es un derivado simple del ácido fenilpropionico, a menudo se prescribe ibuprofeno por vía oral en dosis bajas (<2400 mg/día), dosis que tiene eficacia analgésica pero no anti-inflamatoria. En ocasiones, los efectos hematológicos consisten en agranulocitosis y anemia.

Tolmetín

Es un inhibidor de la COX no selectivo. Su vida media corta implica que se debe administrar frecuentemente, por lo que no se usa a menudo. Es similar a otros AINE en eficacia, excepto en el tratamiento de la gota.

Dipyrone – metamizol

Posee efectos analgésicos, antipiréticos, antiespasmódicos y anti-inflamatorios: Jarabe, gotas, supositorios y tabletas: Dolor severo, agudo o crónico, como el asociado a enfermedades reumáticas, cefaleas, odontalgias, dolores tumorales, dolores posteriores a traumatismos o intervenciones quirúrgicas. Dolor espasmódico severo, agudo o crónico, asociado a espasmos del músculo liso como cólicos en la región gastrointestinal, tracto biliar, riñones y tracto urinario inferior. Reducción de la fiebre refractaria a otras medidas (por ejemplo: compresas frías). Solución inyectable: Las indicaciones son las mismas que se mencionan para las demás presentaciones. Sin embargo, en virtud de que el metamizol puede ser inyectado por vía intravenosa, es posible obtener una analgesia muy rápida y extremadamente

potente en toda una variedad de condiciones y, por lo tanto, controlar dolores que de otra manera sólo responderían a opiáceos. Aun a dosis elevadas, a diferencia de los opiáceos, no causa adicción ni depresión respiratoria. No interfiere con el peristaltismo intestinal, ni con las contracciones de parto o la expulsión de cálculos. Solución inyectable deberá usarse sólo si no son posibles otras vías de administración. Hay riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD.⁵²

Ácido mefenámico

Inhibe tanto a la COX como fosfolipasa A2. parece ser que tiene efectos adversos similares a los otros AINE

Metotrexato

Anti-inflamatorio no esteroideo de primera elección en el tratamiento de la artritis reumatoide. es frecuente el fenómeno de hepatotoxicidad progresiva

Suprofeno

Anti-inflamatorio no esteroideo, solución oftálmica

Analgésico opiode

Apazona

Es un anti-inflamatorio y analgésico. Estos medicamentos están disponibles en muchos países pero no se comercializan en EUA. La azapropazona (apazona), un derivado de la pirazolona, se relaciona estructuralmente con la fenibutazona. Su vida media es de 12h a 16h. las indicaciones y los efectos adversos de la azapropazona son similares a los otros AINE.⁴⁶

Metadona

Analgésico opiode, ha tenido una drástica reutilización como analgésico potente y útil. Se puede administrar por vía oral, intravenosa, subcutánea y rectal, es útil para aliviar dolor de difícil tratamiento como el neuropático o el dolor por cáncer.⁴⁶

Antimicótico

Anfotericina B

Es un antibiótico antifúngico de uso parenteral y oral obtenido por la fermentación del *Streptomyces nodosus*, un anti actinomiceto del suelo. El anfotericina B está químicamente emparentada con la nistatina, siendo un antibiótico poliénico. La denominación de este antibiótico se debe a sus propiedades anfotóteras, debidas a la presencia de un grupo ácido y un grupo amino, lo que permite que el producto sea relativamente soluble en agua.

La anfotericina B se une a los esteroides de las membranas celulares tanto de hongos como humanas, deteriorando la integridad de las mismas. Esto se traduce en una pérdida de potasio y otros contenidos celulares. La mayor afinidad de la anfotericina B hacia el ergosterol, un esteroide encontrado en las membranas de los hongos es la clave de su acción antifúngica. Sin embargo, como el fármaco se une también al colesterol (esteroide preferente de las membranas de las células humanas) la anfotericina B presenta algunos efectos tóxicos, en particular a nivel renal.

Anfotericina B está indicada en el tratamiento de candidiasis invasiva grave.

La anfotericina puede ser administrada oralmente, por inhalación y por vía intravenosa. Por vía oral sin embargo, se absorbe bastante mal.

Tratamiento de candidiasis orofaríngea y esofágica: Adultos y niños: 100 mg (1ml) cada 6 horas por vía oral. Los pacientes deben retener la suspensión en la boca antes de tragarla tanto tiempo como puedan.

Durante el tratamiento con anfotericina B convencional suele producirse anemia hemolítica en muchos pacientes, se cree que esta es debida a una supresión de la eritropoyetina.⁴⁹

Antihistamínico

Los antihistamínicos son fármacos que bloquean los receptores de la histamina reduciendo o eliminando sus efectos. La histamina es un mediador químico que el cuerpo libera en las reacciones alérgicas. Aunque existen tres tipos de receptores de la

histamina, H1, H2 y H3, se conoce comúnmente como antihistamínicos a los antagonistas de los receptores H1, relacionados con la rinitis o dermatitis alérgica.

Antazoline

Es un antihistamínico. Actúa bloqueando la acción de la histamina que es un producto químico que se lanza cuando ocurre una respuesta alérgica. Estos pueden incluir la inflamación de la piel, vías aéreas, o los tejidos finos Xylometazoline actúa en los receptores en las paredes de los vasos sanguíneos que los hacen engrosar. Consecuentemente, menos sangre viaja a través de los capilares al ojo. Esto trabaja evitando que la histamina entre en la membrana del ojo restringiendo el flujo de la sangre. También ayuda a la disminución que el aspecto del ojo rojo causó por los vasos sanguíneos dilatados. Antazoline y el xylometazoline se utilizan en la combinación mientras que el ojo cae de modo que puedan actuar directamente donde son necesarios. Bloqueando las acciones de la histamina en el ojo, el antazoline previene y releva los síntomas típicos de las alergias del ojo.⁵⁰

Antitiroideo

Carbimazol

Fármaco que disminuye la cantidad de hormonas tiroideas. Actúa bloqueando la peroxidasa tiroidea que es la enzima encargada de incorporar el yodo en la síntesis de la hormona tiroidea.

Sus efectos adversos son náuseas y cefalea; reacciones alérgicas, entre las que figuran erupciones cutáneas; hipotiroidismo y, rara vez, hepatotoxicidad, inhibición de la médula ósea y alopecia.⁵¹

Antineoplásicos

La anemia hemolítica se ha descrito como complicación asociada a un amplio número de agentes quimioterápicos, entre ellos: carboplatino, fludarabina fluropirimidinas, lenalidomida, melfalán, mercaptopurina, oxaplatino y tenipósido.^{26,54}

El tejido más frecuentemente afectado por la quimioterapia es la médula ósea y mielosupresión es el efecto colateral más serio producido por estos fármacos, la

mielosupresión se puede expresar en neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia o linfopenia.

La quimioterapia produce mielotoxicidad por el mismo mecanismo de acción antitumoral, es decir por daño enzimático a los ácidos nucleicos, microtúbulis y receptores.

Los factores determinantes de la severidad de la mielotoxicidad son:

Reserva de la médula ósea

Edad del paciente

Historia de radioterapia o quimioterapia

Médula ósea comprometida con cáncer

Estado nutricional del paciente

Capacidad de metabolizar las drogas normalmente

Tipo de radiación o quimioterapia ^{54,55,56}

Antipsicótico

Un neuroléptico o antipsicótico es un medicamento que actúa en el cerebro y que puede servir en casos de esquizofrenia para, por ejemplo, hacer desaparecer las alucinaciones. Así, el comportamiento del enfermo puede ser "normalizado". Los neurolépticos (leptos-romper) actúan "rompiendo" literalmente una serie de reacciones químicas en cadena que provocan un exceso de dopamina en el cerebro. Se sabe que el exceso del neurotransmisor dopamina, provoca síntomas de manía, euforia, aceleración, incremento de la energía mental, y en casos mucho más acentuados, alucinaciones diversas. Actúan antagonizando (bloqueando) los receptores D dopaminérgicos fundamentalmente, aunque tienen un amplio espectro terapéutico al "modular" muchos tipos de receptores (serotoninérgicos, histamínicos, muscarínicos, adrenérgicos...etc). Al bloquear los receptores dopaminérgicos la dopamina disminuye en el sistema. Actualmente el futuro de este tipo de psicofármacos pasa por el concepto "agonista parcial". Los neurolépticos del futuro de esta manera, no actuarán bloqueando los receptores dopaminérgicos, sino que los "regularán". No serán fármacos represores del sistema dopaminérgico sino que serán

reguladores y estabilizadores del mismo.⁴⁶ Se ha comprobado que el clordiazepóxido produce anemia hemolítica.²⁶

Clordiazepóxido

Se cree que el clordiazepóxido actúa sobre los receptores GABA tipo A, produciendo un efecto inhibitorio similar al de otras benzodiazepinas. El clordiazepóxido bloquea el aumento de actividad eléctrica cerebral proveniente de la estimulación de la formación reticular en el tronco del encéfalo. En estudios animales se ha visto una acción sobre el sistema límbico del cerebro, lo cual tiene que ver con los efectos emocionales de la droga. Estos efectos son fundamentalmente la disminución del miedo y la agresión.⁴⁶

Clorpromazina

Antipsicótico derivado de la fenotiazina.

Anticonvulsiantes

Fenitoína

Es un anticonvulsivo no sedante más antiguo, tiene propiedades sedantes más bajas que los compuestos con sustitutos alquilo en la posición 5. tiene efectos importantes en varios sistemas fisiológicos. Altera las conductancias de Na, K y Ca, los potenciales de membrana y las concentraciones de aminoácidos y de los neurotransmisores (GABA). El fármaco interactúa con los lípidos de la membrana; esta fijación quizá favorezca la estabilidad de la membrana. Se han reportado que induce a bajas concentraciones de folato y origina anemia.⁴⁶

Mefenitoína

Anticonvulsivo derivado de la fenitoína. Es un medicamento tóxico y se usa como último recurso para tratamiento de crisis refractarias.⁴⁶

Antiparkinsoniano

Levodopa

Fármaco utilizado en el manejo del parkinsonismo y otros trastornos del movimiento, es el estereoisómero levorrotatorio de la dopa.

Un efecto adverso pero inusual es que se desarrollan datos de hemólisis.

Antiprotozoario

Mefloquina

Antiprotozoario, es eficaz en la terapia de muchas cepas de *P. falciparum* resistentes a cloroquina y contra otras especies, es una 4-quinolina metanol sintética estructuralmente relacionada con la quinina.

Suramina

Antiprotozoario, es una naftilamina, utilizada en el tratamiento para la tripanosomiasis africana hemolinfática temprana. Las reacciones tardías incluyen fiebre, erupciones cutáneas, cefalea, parestesias, neutropenia, anormalidades renales con proteinuria, diarrea crónica, anemia hemolítica y agranulocitosis.

Antimigrañoso

Metisergida

Es un alcaloide del cornezuelo del centeno, es derivado del subgrupo aminado, eficaz para la profilaxis de la migraña, presenta toxicidad considerable.

Antiarrítmico

Procainamida

Fármaco antiarrítmico con efectos electrofisiológicos similares a los de la quinina. El fármaco puede ser un tanto menos eficaz en la supresión de la actividad de

marcapasos ectópicos anormal, pero de mayor efectividad en el bloqueo de canales de sodio en las células despolarizadas.

Quinidina

Antiarrítmico que enlentece el ascenso del potencial de acción y la conducción y prolonga la duración del complejo QRS en el ECG mediante el bloqueo de los canales de sodio activados. La recuperación del bloqueo ocurre con cinética intermedia y se hace más lenta adicionalmente en las células parcialmente despolarizadas. Las concentraciones de quinina que bloquean el canal de potasio. Esta acción es relativamente inespecífica, dado que la mayor parte de los tipos de canales de potasio se bloquean con concentraciones terapéuticas de quinina, aunque el potencial en reposo no se altere.

Antipalúdico

La malaria o paludismo es la enfermedad más importante entre las transmitidas por vectores en las regiones tropicales del mundo. En América se estima que viven aproximadamente 175 millones de personas en algún riesgo de contraer esta enfermedad, la deficiencia de G6PD es el trastorno metabólico asociado con mayor frecuencia en AHAI.

El uso frecuente de anti-maláricos (cloroquina, sulfadoxina, quinina y primaquina) además de la evolución de la enfermedad mayor de siete días y la automedicación inducen AHAI³⁷

La intensidad de la hemólisis depende de múltiples factores, entre los que se encuentran la dosis y capacidad oxidativa del agente, el nivel de actividad enzimática y la presencia de sepsis, acidosis, hipoglicemia, alteraciones hepáticas y renales.⁴¹

A pesar de su importancia y eficiencia clínicas, el uso del primaquine se ha sabe de su capacidad de inducir anemia hemolítica, se ha divulgado que el 6-methoxy-8-hydroxylaminoquinoline es un agente hemolítico, particularmente, la hidroxilación del primaquine en el anillo de quinolina de la 5 posición, estos son capaces de inducir la tensión oxidante.

Los estudios han demostrado que 5-HPQ es el agente hemolítico de actuación directa y esta actividad se asocia a la formación de methahemoglobina.

Se demostró que los compuestos de la primaquina inducen cambios oxidantes dentro del eritrocito tales como estímulo de la desviación del hexosa monofosfato aparte y agota el GSH dando la oxidación de la hemoglobina.⁴⁰

Sin embargo la formación de hemoglobina está ligada a cambios esqueléticos de la morfología del eritrocito. La actividad hemolítica son resultados del daño al lípido de la membrana del eritrocito y no son dependientes a la oxidación esquelética de la proteína.

Colectivamente, se han observado datos constantes de que el 6-methoxy-8-hydroxylaminoquinoline (MaQ-NOH) puede funcionar por mas de un mecanismo; uno implica la peroxidación del lípido en las presencias normales de GSH y uno que implica la oxidación de la proteína en eritrocitos con los niveles bajos de GSH tal se consideran en individuos con deficiencia de G6PD.

Los mecanismos para establecer la lisis del eritrocito son: 1) El GSH reducido se pierde del eritrocito dando una respuesta hemolítica, 2) la hemoglobina desnaturalizada se une al eritrocito, activando a los cuerpos de Heinz, 3) el metabolito de la primaquina es tóxico.

Se cree que los radicales libres oxidan sitios críticos dentro del eritrocito en la cual se da una señal a la superficie externa de la célula, marcando el retiro de la célula por los macrófagos. La lesión interna exacta responsable del secuestro prematuro de estas células, si es en un lípido o en una proteína no se sabe. Una teoría es que puede surgir la peroxidación radical de un lípido de la membrana, dando la asimétrica de fosfolípidos en la membrana, un segundo postulado sugiere que se causan alteraciones en la banda 3 del eritrocito dando alteraciones en la distribución lateral de las proteínas que conduce al atascamiento de anticuerpos en la superficie de la célula dando una eritrofagocitosis.

Los individuos con deficiente de G6PD son cerca de 20 ó 30 veces más sensibles a la actividad hemolítica del primaquine que los individuos de G6PD normal.^{38,39}

Antituberculoso

Rifampicina

La rifampicina elimina las bacterias que causan tuberculosis. Se usa, por lo general, con otros medicamentos para tratar la tuberculosis o para eliminar la *Neisseria meningitidis* (una bacteria) y para evitar la transmisión de estas infecciones a otros. Sin embargo, la rifampicina no se usa para tratar la infección por *Neisseria meningitidis*.

Isoniazida

Antimicobacteriano, es el fármaco más activo para el tratamiento de la tuberculosis. Entre las reacciones adversas se incluyen trastornos hematológicos, anemia provocada por deficiencia de piridoxina, tinnitus y trastornos gastrointestinales. La isoniazida disminuye el metabolismo de fenitoína, incrementando sus concentraciones sanguíneas y su toxicidad.

Ácido aminosalicílico

Antimicobacteriano, antagonista de la síntesis de folatos, activo casi exclusivamente contra M tuberculosis; su uso es raro debido a lo común de la resistencia primaria ya que existen fármacos mejor tolerados.

Antihipertensivo

Metildopa

Es útil en el tratamiento de la hipertensión que va de leve a moderadamente severa. Reduce la presión arterial principalmente disminuyendo la resistencia vascular periférica, hay un decremento variable en la frecuencia y gasto cardiaco.

Un efecto adverso es el desarrollo de una prueba de Coombs positiva (que se presenta en 10 a 20% de los pacientes en tratamiento por más de 12 meses), la cual, en ocasiones hace difícil la tipificación sanguínea para transfusiones, y en raras ocasiones se relaciona con anemia hemolítica, así como hepatitis y fiebre medicamentosa.

Diurético

Butizida

Agente ahorrador de potasio

Hidroclorotiazida

Antihipertensivo

Triamtereno

Diurético ahorrador de potasio, es antagonista de los efectos de la aldosterona en el túbulo colectos cortical y en la porción terminal del túbulo distal, hay una inhibición del transporte de Na⁺ a través de los canales iónicos en la membrana luminal.

Anfetamina

Fenfluramina

Es un supresor del apetito que se utiliza para el tratamiento a corto plazo de la obesidad.

Vasodilatador

Hidralazina

Vasodilatadores un derivado de la hidracina, dilata las arteriolas pero no las venas.

Nitrito amílico

Es un vasodilatador volátil, tiene usos en el tratamiento de la enfermedad cardíaca tal como angina, también es utilizado para tratar el envenenamiento de cianuro induciendo metahemoglobina. Puede producir anemia hemolítica en la ausencia de G-6-PD dañando la membrana del eritrocito y así no puede transportar oxígeno. El daño oxidante agudo puede llevar a la formación de cuerpos de Heinz, estos se forman después de la inhalación de 30ml.⁵⁹

Hipoglucemiante

Insulina

Promueve el almacenamiento de grasa, así como de glucosa dentro de células blanco especializadas, e influyen en el crecimiento celular y en funciones metabólicas de gran variedad de tejidos.

Las preparaciones comerciales de insulina difieren de varias maneras, incluyendo diferencias en las técnicas de producción con DNA recombinante, secuencia de aminoácidos, concentración, solubilidad, tiempo de inicio de acción y duración de su efecto biológico.

Al menos cinco clases moleculares de anticuerpos anti-insulina se pueden producir durante el curso del tratamiento con insulina en la diabetes: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

Sulfonilureas

Estimulante de la liberación de insulina.

Tolbutamida

Secretagogo de insulina Sulfonilurea de primera generación.

Inmunomodulador

Interferón α

Son proteínas endógenas que ejercen complejas actividades de tipo antiviral, inmunomoduladoras y antiproliferativas a través de procesos metabólicos a nivel celular que comprenden la síntesis de RNA y de proteínas. Parecen funcionar a través de la unión a receptores de membrana específicos de la superficie celular e iniciar una serie de eventos intracelulares que incluyen la inducción de enzimas, supresión de la proliferación celular, actividad inmunomodulatoria e inhibición de la replicación viral. Se clasifican de acuerdo con el tipo celular del cual derivan y cada una de las tres clases inmunológicamente distintas de interferones humanos tienen características fisicoquímicas únicas y diferentes células productoras, inductores y efectos biológicos.⁵⁷

Hay diversas preparaciones de interferon α para tratamientos de infecciones por virus VHB y VHC.

Interleucina-2

Es una proteína producida por el cuerpo. Las células CD4(T-auxiliares), un tipo de células de sangre blanca producen IL-2 cuando ellas son estimuladas por una infección. IL-2 hace mutiplicar y madurar a los linfocitos T y B. Pacientes que toman IL-2 tienen aumentos grandes en sus conteos de células CD4, IL se llama un modulador inmune.⁵⁷

Inmunoterapia

Rituximab

Inmunofármaco. Es una IgG monoclonal de origen murino humano que se une a la molécula CD20 en los linfocitos B malignos y normales y está aprobado como tratamiento para pacientes con linfomas no Hogking de células b foliculares de bajo grado refractario o con recaídas. El mecanismo de acción incluye la lisis mediada por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos e inducción de apoptosis de las células malignas del linfoma.

Retrovirales

Las manifestaciones hematológicas son una causa de morbimortalidad importante en pacientes infectados por VIH y con SIDA. La anemia severa suele ser bastante común. Mas del 80% de las personas con SIDA desarrollan algún grado de anemia. Generalmente la inhibición de la médula ósea producida por la infección por el VIH, causa anemia y neutropenia. Aquellos con enfermedad del VIH más avanzada o con un recuento bajo de células CD4 tienen un riesgo aún mayor, además de carga viral alta, tomar retrovirales, ser afro-americano.

También se relaciona a la anemia con un mayor riesgo de muerte. En la mayoría de los pacientes infectados por VIH la anemia es un proceso multifactorial, que refleja la saciación y el efecto de: infecciones por microbacterias, hongos, virus; infiltrado de la medula ósea por células malignas; deficiencias nutricionales; alteraciones en el metabolismo del hierro; fármacos; supresión de la médula ósea, frecuente asociada al

uso de zidovudina; efecto propio del VIH y hemólisis. En el último tiempo se ha observado un aumento de incidencia de anemia hemolítica autoinmune (AHAI).³⁴

En el boletín de tratamientos experimentales contra el SIDA, por la fundación anti-SIDA de San Francisco. Se reportó que los inhibidores de proteasa como el Indinavir (crixivan), los análogos nucleósidos como el AZT (retrovir), ddC (Hivid), d4T(Zreit) son fármacos que inducen AHAI (dan un decremento de los niveles de hemoglobina 2g/100ml o como una concentración de hemoglobina total por debajo 8.5g/100ml.).³⁵

En pacientes con infección por VIH existe una variedad de mecanismos relacionados que pueden llevar a la anemia hemolítica. Una de las causas más frecuentes de anemia hemolítica adquirida es la destrucción inmunológica de eritrocitos medida por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en la superficie de éstos. Las manifestaciones clínicas en este grupo de enfermos dependen principalmente del tipo de anticuerpo producido anormalmente por el sistema inmune. Estos pueden ser IgG (80%), que reaccionan con antígenos proteicos en la superficie de los eritrocitos a temperatura corporal, por lo que son llamados “anticuerpos calientes”. También puede ser de tipo IgM los cuales generalmente reaccionan con antígeno polisacáridos a temperaturas más bajas que la corporal, por lo cual se denominan “anticuerpos fríos” y con menos frecuencia pueden ser de tipo IgA.

La presencia de anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocitarios es la causa más frecuente de anemia hemolítica en pacientes con VIH- SIDA.

Los anticuerpos más frecuentemente detectados son dirigidos contra los antígenos U. estas alteraciones de laboratorio han sido atribuidas a la hipergamaglobulinemia observada durante la infección por VIH; sin embargo, esta reactividad anti-i puede ser producida por infección activa por CMV o VEB. Aunque poco común, han sido descritos casos de AHAI típica por anticuerpos calientes.

Otras causas de AHAI en pacientes infectados por VIH en pacientes con déficit de G-6PD

Por último la hemólisis puede ser producida por microangiopatía secundaria a sepsis bacteriana o síndrome hemolítico urémico.³⁴

La anemia aumenta la fatiga y provoca malestar. Aumenta el riesgo de avance de enfermedad y muerte.

En lo posible, se recomienda dejar de tomar los medicamentos que están causando la anemia.

Se han informado un caso de AHAI asociada a los componentes del efavirez, en una mujer de 36 años con VIH a la cual se le administró stavudine 30mg cada 12 horas, lamivudine 150mg cada 12 horas y nevirapine 200mg diariamente. Al día catorce presentó hipersensibilidad, todas las drogas fueron detenidas, por lo cual se le administro efavirez 600mg diariamente, la paciente manifestaba fatiga y se presentaba pálida y su orina tenía una coloración rojizo-castaño. Se diagnosticó AHAI, el efavirez se cambió a cada hora al lopinavir/ritonavir 400/100mg, sus hemólisis se resolvieron durante las próximas 2-3 semanas.³⁶

Antagonista de H2 de Histamina

Ranitidina

La ranitidina es un antagonista de la histamina en el receptor H2, similar a la cimetidina y la famotidina, siendo sus propiedades muy parecidas a las de estos fármacos. Sin embargo, la ranitidina es entre 5 y 12 veces más potente que la cimetidina como antagonista en el receptor H2 y muestra una menor afinidad hacia el sistema enzimático hepático del citocromo P450, por lo que presenta un menor número de interacciones con otros fármacos que la cimetidina. La ranitidina está indicada en el tratamiento de desórdenes gastrointestinales en los que la secreción gástrica de ácido está incrementada. Sin embargo, en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, los inhibidores de la bomba de protones parecen ser más efectivos que los antagonistas H2. De igual forma, para erradicar el *Helicobacter pylori* que produce las úlceras pépticas se prefieren los regímenes con inhibidores de la bomba de protones, reservándose la ranitidina y los demás antagonistas H2 para tratar gastritis, ardor de estómago, etc.

Procimético

Probenecid

Es un medicamento uricosúrico y procinética empleado para producir descenso de los depósitos corporales de urato en pacientes con gota tufosa o en aquellos con incremento en la frecuencia de los ataques de gota. En un paciente que excreta grandes cantidades de ácido úrico, los agentes uricosúricos se deben evitar, y no precipitar la formación de cálculos de ácido úrico.

Barbitúrico

Tiopental

Barbitúrico que se usa por vía intravenosa, solo o combinado para lograr una anestesia adecuada, además de contar con propiedades de ansiolítico y anticonvulsivo.²⁶

Fitoterapéutico

Las hojas de la alheña (*inermes de lawsonia*) también conocida como henna y ácido hennotannic, químicamente la molécula es 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone.

Es utilizada como tintura natural para piel y cabello, en la cultura musulmana se utiliza para contusiones, dolor de cabeza y dolor de garganta.

Hay datos que sugieren que es un agente hemolítico de actuación directa, se ha divulgado que interactúa en la agotación de glutatión y así aumentando la formación de metahemoglobina en los eritrocitos de los humanos con déficit de G6PD.⁶⁰

Diagnóstico de la anemia hemolítica inducida por fármacos

Se puede sospechar que una paciente padece de anemia hemolítica a partir de los datos generales obtenidos de los antecedentes médicos y el examen físico y de signos como cansancio injustificado, palidez en la piel o los labios o taquicardia, orina oscura e ictericia particularmente si también aparecen otros síntomas después de tomar un medicamento.

El examen físico puede mostrar un agrandamiento del bazo y otros exámenes pueden indicar la anemia hemolítica inducida por medicamentos.

- Una prueba de Coombs directa es positiva (prueba de aglutinación directa). En el 95% de casos de AHAI por anticuerpos calientes esta prueba es positiva. El 20 a 66% de los casos son únicamente debidos a IgG, del 24 a 63% será tanto IgG como C3, del 7 a 14% será solo C3 y del 1 a 4%, será negativo, dependiendo de la técnica que se emplee. los pacientes con LES se hallan particularmente proclives para presentar hemólisis por completo.

Toma de muestra sanguínea



- Una prueba de Coombs indirecta resulta positiva si se agrega el medicamento causante.
- Los niveles de bilirrubina indirecta se presentan elevados.
- Los niveles de haptoglobina sérica pueden estar disminuidos. Cuando la hemoglobina está presente en el plasma, es capturada por la haptoglobina y el complejo así formado, es removido por los hepatocitos. Lógicamente en casos

de hemólisis sus niveles séricos disminuyen considerablemente. Sin embargo, su interpretación se halla dificultada por el hecho que la haptoglobina es un reactante de fase aguda, por lo que su síntesis se halla incrementada en procesos inflamatorios, infecciosos o enfermedades malignas.

- Puede haber presencia de hemoglobina en la orina.
- Puede haber presencia de hemosiderina en la orina.
- Los niveles de urobilinógeno urinario y fecal están aumentados.
- Se presenta aumento en el conteo de reticulocitos absoluto.
- Un conteo sanguíneo completo muestra que hay disminución en el conteo de glóbulos rojos y de hemoglobina.

Tratamiento de la anemia hemolítica inducida por fármacos

La suspensión del posible medicamento causal puede aliviar o controlar los síntomas. La primera terapia adicional de primera elección es el uso de corticoesteroides. La dosis usual es 40mg/ m²/ día ó 1mg/KG/ día de prednisona o su equivalente. La respuesta debe esperarse en 3 a 4 días, pero es prudente esperar hasta 7 días y alcanzan su mayor efecto en las siguientes 3 a 4 semanas. Los corticoesteroides disminuyen la hemólisis al disminuir el consumo de hematíes por el bazo y por disminuir la cantidad de anticuerpos producidos en el bazo y médula ósea. El tratamiento crónico con corticoides se asocia con una disminución en la producción de anticuerpos.

En caso de desarrollarse síntomas graves, se pueden recomendar las transfusiones sanguíneas de concentrado de eritrocitos cuidadosamente tipificados.

Complicaciones

La muerte causada por anemia severa casi nunca se presenta.

Es posible que se presente una reacción a la transfusión, en la cual se presenta una respuesta inmune contra células de la sangre transfundidas u otros componentes de la transfusión.

Prevención

En caso de presentarse anemia hemolítica inducida por fármacos, el paciente debe evitar el consumo del medicamento causante y de sus análogos medicamentos similares en el futuro.⁵⁸

CONCLUSIONES

La anemia Hemolítica inducida por fármacos es una reacción inmunitaria tardía la cual se manifiesta después de 72 horas, es debida a la hemólisis que resulta de la supervivencia disminuida del eritrocito por una lesión adquirida mientras circula el fármaco en la sangre, es una reacción de hipersensibilidad tipo 2 que se caracteriza por la producción de anticuerpos y inmunoglobulinas IgG y IgM.

Ésta se puede clasificar en 3 mecanismos de acción que son:

1. la autoinmunitaria la cual se da por la formación de anticuerpos.
2. Absorción de fármacos la cual se da mediante una proteína plasmática y el fármaco esto se depositan en la membrana del eritrocito y después se une el anticuerpo, dando como resultado eritrocito-proteína-fármaco-anticuerpo.
3. Ideopatico es una reacción con neoantígenos nativos de la membrana.

La deficiencia enzimática es el principal detonante para la activación de la lisis celular. La deficiencia de G6PD produce un fallo en el metabolismo del GSH que da como resultado la hemólisis. La deficiencia de G6PD clase II Y III no desarrollan anemia hemolítica solo que sean expuestas a drogas.

Aunque la deficiencia de esta enzima principalmente se manifiesta en el mediterráneo y África, se ha encontrado en México tres variedades que son A-202/1376G, A-3766/968C y Seattle las cuales si son expuestas a un periodo prolongado de consumo de fármacos inducen anemia hemolítica.

El cirujano dentista debe tener precaución al medicar ya que es poca la información la que puede obtener de institutos nacionales porque se ha estudiado mas en donde la deficiencia enzimática G6PD es mas común, de igual manera la investigación ha sido

postpuesta ya que con la tecnología que se tiene en la actualidad una clasificación ideopática deja muchas lagunas.

Por otra parte el estudio para la detección de la deficiencia de G6PD no es común en México por lo cual no se puede predeterminar que paciente puede desarrollar hemólisis consecuente con la medicación.

Otro problema al que se encuentra expuesto cualquier especialista en el área de la salud es la automedicación ya que esta es muy frecuente en la población mexicana la cual sin saber a ciencia cierta cual es su padecimiento toma fármacos sin tomar en cuenta el tiempo de exposición o la dosis por lo cual sin saberlo ellos se podrían provocar la hemólisis de los eritrocitos.

Se estableció un mecanismo sistematizado de detección precoz de este trastorno, mediante una correcta historia clínica además de una plena atención en los signos y síntomas que presente el paciente, por lo cual una de las principales funciones del odontólogo será la farmacovigilancia, dando como resultado la reducción o minimización de reacciones adversas, que puede lograrse a través de la difusión de alertas y la actuación directa en el cuidado del paciente, en todo lo referido a los riesgos y beneficios del uso de los medicamentos.

Si el odontólogo detecta en la historia clínica que el paciente presenta una reacción adversa a un fármaco, debe seleccionar para su tratamiento un compuesto distinto y que no esté relacionado químicamente con el primero. Si el individuo está tomando un medicamento y surge en el curso una reacción adversa o desconocida se debe interrumpir su administración y cambiarlo por otro completamente diferente, además de reportarla a las autoridades: a SSA, a COFEPRIS y al laboratorio. En caso de que la hemólisis continúe tendrá la necesidad de administrar corticoides. Además deberá evitar tratamientos largos en pacientes de riesgo.

Conviene señalar finalmente, que la promoción de ventas de las industrias farmacéuticas es una fuente de presión sutil, que sabe recurrir a todos los medios que la psicología conoce para que el odontólogo prescriba los medicamentos de moda, a veces sin el conocimiento de las posibles reacciones adversas que dicho fármaco puede producir. Los visitantes de la industria son a veces la única fuente de información que algunos profesionales reciben acerca de los medicamentos que dicha industria desea introducir. Con gran frecuencia esta información no es la más apropiada porque a menudo se olvidan de mencionar reacciones adversas. Es obligación del odontólogo actualizarse mediante la lectura de material bibliográfico vigente, la consulta vía Internet, la asistencia a cursos, a eventos científicos y conservar la necesaria libertad para calcular el riesgo de una prescripción, manteniéndose al día con la información fidedigna y haciendo caso omiso de toda clase de presiones

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Izaguirre Ávila Raúl. *Historia de la Medicina, el descubrimiento de las plaquetas*. Vol 10. no 1 septiembre 2003. NORTIHEM
2. Navarro Robles José *Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica*. Manual Moderno. México 2006
3. Dennis Lkasper. *Medicina interna*. Interamericana 16 a edición
4. Bernadette f Rodak. *Hematología, fundamentos y aplicaciones clínicas*. Panamericana .2ª edición .Argentina 2005
5. Allen R Myers. *Medicina Interna* .Mc Grae Hill. 4a Edición. 2003
6. Daniel P Stiles M D. *Inmunología básica clínica*. Manual Moderno. México. 1996
7. Samuel Fuentes del Toro. *Nutrición, cirugía y terapia intensiva*. Manual Moderno. 2004.
8. Roger L Humphries. *Diagnósticos y tratamiento de urgencias*. Manual Moderno. 4ª Edición. 2005
9. Óscar Andrés Peñuela. *Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador*. Colomb Med 2005; 36 N° 3: 215-225 (Julio- Septiembre)
10. Michell Lewis. *Blackwell publishing Ltd*, British journal of heamatology, 130, 834-844. 2005
11. Nilson Agustin Contreras Carreto. *Una aproximación al estudio de las anemias parte 1*. Medica Sur, México. Vol 11, núm 4, Octubre – Diciembre 2004
12. Scout S. DeRossi, DMD. *Anemia*. Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology. Volumen 95, No 2. February 2003
13. Andre Muller. *Hazard classification of chemicals inducing haemolytic anaemia: an EU regulatory perspective*. Regulatory Toxicology and pharmacology. 45(2006) 229-241
14. Christopher K Mathews. *Bioquímica*. Addison Wesley. Tercera edición. España. 2002
15. Ada Amalia Arce Hernández. *Organización de la membrana celular: banda 3, estructura y función*. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. diciembre. 2005
16. Ivan MRoitt Meter J Delves. *Inmunología Fundamentos*. Decimal edición. Panamericana. Argentina 2003
17. Catherine García. *Anemia hemolítica autoinmune idiopática*. Indexmedico Journal. Décima edición. Febrero . 2004
18. Maria Christina L. A. Oliveira. *Clinical course of autoinmune hemolytic anemia: an observational study*. Journal de pediatría. Vol. 82, No 1. 2006
19. Vasha Kumar. *Cell-derived anaphylatoxins as key mediators of antibody-dependent type II autoimmunity in mice*. The journal of clinical investigation. Volumen 116. numero 2. february. 2006

20. Yalile Alfonso Valdés. *Micrométodo para la detección de clases y subclases de inmunoglobulinas en el eluido de eritrocitos de pacientes con AHAI*. Revista Cubana Hematología e Inmunología V 18. n. 3 sep-dic. 2002
21. Tatiana Acosta Sánchez. *Anemia Hemolítica por deficiencia de G6PD y estrés oxidativo*. Revista Cubana Investigación Biomédica. Volumen 22 Número 3 julio- septiembre. 2003
22. Patricia Dal Borgo A. *Dos nuevas mutaciones de glucosa 6 fosfato deshidrogenada, G6PD Santiago y G6PD Calvo Mackenna*. Revista Chilena Pediatría Vol. 71. N.5. Septiembre 2000
23. Dora Fonseca. *Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenas*. Acta Médica Colombiana. Vol. 30 No 2. Abril-junio. 2005
24. Per-Arne Oldenborg. *Role of CD47 in erythroid cell in autoimmunity*. Leukemia and Lymphoma. Vol. 45(7) July 2004
25. Esmeralda Salazar de Plaza. *Reacciones alérgicas a los fármacos*. Acta Odontológica Venezolana. V40. N.1. Enero. 2002.
26. G. Garratty. *Review: drug-induced immune hemolytic anaemia- the last decade*. Immunohematology, vol. 20. N 3. 2004
27. Alberto Juan Solari. *Genética Humana Fundamentos y Aplicaciones en Medicina*. 3ª edición. Ed. Panamericana. Buenos Aires. 2004
28. Edgardo J Jares. *Reacciones Alérgicas a antibióticos B lactámicos*. Asociación Argentina de Alergia e Inmunología 2000
29. Yulien Alpízar Olivares. *La penicilina y sus derivados como agentes desencadenantes de la respuesta inmune*. Revista Cubana Hematología e Inmunología. V16. n2. Mayo – Agosto. 2000.
30. Bertram G Katzung. *Farmacología básica y clínica*. Manual Moderno 9ª edición. México. 2005.
31. Collen Ann Malloy. *Cefuroxime – induced immune hemolysis*. The journal of Pediatrics. July 2003
32. Ram Kakaiya. *Acase of acute Hemolysis after Ceftriaxone*. Archives of pathology and laboratory medicine. Agu 2004,128,8
33. Bahri Ermis. *Haemolytic anaemia secondary to trimetoprim sulfamethoxazole use*. Thromb Haemost. March 2003
34. Margarita Enberg G. *Anemia hemolítica Autoinmune en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad de Castleman*. Revista chilena de infectología. V19. n.4. 2002.
35. *Boletín de tratamientos experimentales contra el SIDA*, por la fundación anti-SIDA de San Francisco. 2000
36. Robert. J. Freercks. *Heamolytic anaemia associated with efavirez*. Department of medicine, university of Cape Town, South Africa. 18 january 2006
37. Fabián Méndez. *Defectos eritrocíticos y densidad de la parasitemia en pacientes con malaria por plasmodium faciparumen* Buenaventura, Colombia. Revista Panamerican de salud Vol. 18 (1) july 2005
38. Zachary S. Bowman. *Primaquine- induced Hemolytic Anemia: Role of Membrana Lip Peroxidation and Cytoskeletal Protein Alterations in the*

- Hemotocity of 5-Hydroxyprimaquine*. The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics.Vol 314, No 2. 2005.
39. Laura J. C. Bolchoz. *Primaquine-Induced Hemolytic Anaemia: Effect of 6-Methoxy-8-hydroxylaminoquinoline on rat erythrocyte sulfhydryl status, membrane lipids, cytoskeletal proteins, and morphology*. The journal of pharmacology and experimental therapeutics.Vol 303.No 1. 2002
 40. Zachary S. Bowman. *Primaquine- induced Hemolytic Anemia: Susceptibility of normal versus Glutathione-Depleted Rat Erythrocytes to 5-Hydroxyprimaquine*. The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics.Vol 309. No. 1. 2004
 41. Reinaldo Menéndez Capote. *Hemólisis y tratamiento con primaquina. Informe preliminar*. Revista Cubana de Medicina Tropical V49.N2.1997
 42. Norbert Ahrens. *Misdiagnosis in patients with diclofenac-induced Hemolysis: new cases and concise review*. American Journal of Hematology 81:128-131. 2006
 43. By D Bougie. *Sensitivity to Metabolite of diclofenac as a Cause of Acute Immune Hemolytic Anemia*. Blood. Vol 90 No 1 2001
 44. W.K. HO A. Martinelli. *Severe immune haemolysis after standard doses of penicillin*.
 45. Clínica Universitaria de Navarra
<http://www.cun.es/areadesalud/medicamentos/inflamacion/antiinflamatorios-no-esteroides/antiinflamatorios-no-esteroides-via-sistemica/aceclofenac/>
 46. Bertram. G. Katzung. *Farmacología básica y clínica*. Manual Moderno. 9ª ed. México. 2005
 47. Kelvin P. Wallace. *S-Adenosyl-Methionine for the treatment of acetaminophen*. Journal of American Animal Hospital Association. 2002; 38:246-254.
 48. Anne-Michelle Ruha. *Hemolytic anemia after acetaminophen overdose in patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency*. The American journal of medicine.2001. February 15 volume 110
 49. VADEMECUM. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a042.htm>
 50. UNIVERSITY OF MARYLAND MEDICAL CENTER
<http://translate.google.com/translate?hl=es&sl=en&u=http://www.umm.edu/altnmed/ConsDrugs/NaphazolineandAntazolinecd.html&sa=X&oi=translate&resnum=1&ct=result&prev=/search%3Fq%3DANTAZOLINE%26hl%3Des>
 51. James S. Dawson. *Lo esencial en Farmacología*. El sevier. Segunda edición. España 2004
 52. Aventis pharma.
<http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm2k6/prods/35795.htm>
 53. Calle G, Rousseau M, Lemos N. *farmacovigilancia intensiva: detección de anemia hemolítica inducida por cefalosporinas*. Rev O.F.I.L.2004, 14;1:24-33 argentina
 54. Macia Escalante. *Anemia hemolítica en una paciente en tratamiento con capecitabina. Descripción de un caso y revisión literaria*. 2006. Madrid v23 n3

55. Amy Skorupa. *Cold agglutinin induced autoimmune hemolytic anemia and NK-cell leukemia- a new association*. American journal of hematology 00:000-000 (2007)
56. Michael steurer. *Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis*. Cancer treatment reviews (2006) 32, 377-389.
57. infored SIDA. www.aidsinfont.org
58. revista diagnostico. www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2005/jul-set05/141-144.html
59. Tracey D Graves. *Acute haemolytic anaemia after inhalation of amyl nitre*. *Journal of the royal society of medicine*. V 96 december 2006
60. David C McMillan. Role of oxidant stress in lawsone – induced hemolytic anemia.82. (2004) September.
61. The wikipedia mirror www.netencyclo.com/es/Sangre
62. www.drscope.com/.../inmunopatologia/humoral.htm
63. <http://www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/novedades/anemia2.htm>
64. <http://salud.www.50megs.com/ictericia.htm>
65. <http://www.unimes.br/academico/casos/images/anemia/anemia.jpg>