

Anemia hemolítica secundaria a metildopa

Hemolytic secondary anemia to methyldopa

Dr. Rafael Pila Pérez^I; Dr. Rafael Pila Peláez^{II}; Dr. Miguel Paulino Basulto^{III}

^I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey, Cuba.

^{II} Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor.

^{III} Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

RESUMEN

Se presentó el caso de una paciente de sesenta y dos años, hipertensa esencial desde hace veinte años. Después de recibir tratamiento con metildopa, dos gramos diarios durante cuatro meses, presenta anemia hemolítica y trombocitopenia, con prueba de Coombs directa positiva. Se discutieron los mecanismos fisiopatológicos posibles y se reseñan las drogas capaces de producir esta enfermedad, así como los mecanismos de acción de la metildopa y los efectos hematológicos adversos.

Palabras clave: drogas, anemia hemolítica, metildopa.

ABSTRACT

A case of a sixty two year-old patient, essential hypertensive for twenty years is presented. After receiving treatment with methyldopa, two daily grams during four months, showed hemolytic anemia and thrombocytopenia, with the positive direct Coombs' test. Possible physiopathologic mechanisms were discussed, the drugs able to produce this disease, the action mechanisms of methyldopa and the hematologic side effects were pointed out.

Key words: drugs, hemolytic anemia, methyldopa.

INTRODUCCIÓN

La metildopa es un eficaz agente anti-hipertensivo que reduce la presión arterial tanto en decúbito como de pie, puede provocar síntomas de hipotensión postural o de esfuerzo, o variaciones de la presión arterial en el transcurso del día.¹ Ajustando la dosis se puede evitar la hipotensión matutina sin menoscabo del control de la presión arterial vespertina. Este medicamento no tiene ningún efecto directo sobre la función cardíaca y generalmente no reduce el índice de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal, ni la fracción de filtración, manteniendo el gasto cardíaco sin producir taquicardia y en algunos pacientes disminuye la frecuencia cardíaca.²

Debido a la relativa falta de efectos adversos sobre la función renal, este medicamento se puede emplear para controlar la presión arterial aún en presencia de deterioro renal. Durante el tratamiento con metildopa puede disminuir la actividad normal o elevada de la renina plasmática.²

La capacidad de inhibir la Dopa-carboxilasa y reducir la norepinefrina de los tejidos animales radica exclusivamente en el L-isómero (metildopa). En el hombre la actividad anti-hipertensiva parece ser debida únicamente al L-isómero.³

En la clínica, este medicamento está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa, como hepatitis aguda o cirrosis activa, o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto; incluyendo trastornos hepáticos asociados con la administración previa de la droga y en enfermos que consuman inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO).⁴ Aunque los efectos colaterales importantes de la metildopa han sido poco frecuentes, ya que el medicamento es bien tolerado, se han observado reacciones a nivel del sistema nervioso central, cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticas, alérgicas, cutáneas, endocrinas y hematológicas. Dentro de estas últimas, depresión de la médula ósea, anemia hemolítica, prueba de Coombs positiva, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia al igual que resultados positivos en la prueba de anticuerpos antinucleares de células LE y de factor reumatoide.^{3,4}

El hecho de haber estudiado a una paciente tratada con metildopa, la cual presentó anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva y trombocitopenia, ha motivado la presentación de este manuscrito.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 62 años, blanca, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA)

desde los 40 años, para la cual ha llevado tratamiento con diferentes medicamentos y que desde hace dos años tenía un tratamiento impuesto con captopril 50mg cada doce horas y diuréticos tiazídicos 50mg diarios, encontrándose relativamente controlada, pues en ocasiones la tensión arterial se elevaba, teniendo que acudir al servicio de urgencias.

Al faltar los inhibidores de la enzima convertidora acude a su médico de asistencia, el cual le indica metildopa 250mg, dos tabletas cada seis horas (2gr), asociado a hidroclorotiazida 25mg, dos tabletas diarias (50mg) La paciente se mantuvo estable durante tres o cuatro meses, hasta hace quince días en que comienza a presentar decaimiento, malestar, anorexia marcada y palidez cutáneo mucosa, por lo cual fue ingresada.

Examen físico

Paciente con sobrepeso aparente, buen estado general, palidez de piel y mucosa con tinte icterico de conjuntiva. [Figura 1](#)

Aparato cardiopulmonar: normal. TA 160/100mmhg, frecuencia central: 88 latidos por minuto.

Abdomen: globuloso, no doloroso a la palpación sin visceromegalia.

Neurológico: consciente, sin signos de focalización.

Fondo de ojo: Retinopatía hipertensiva grado II, no hemorragias ni papiledema.

Exámenes complementarios

Hemoglobina 7gr/L, hematocrito 21%, leucograma con diferencial, eritrosedimentación, glucemia, creatinina, lipidograma, ácido úrico, iones, enzimas, cituria, conteo de Addis (2 horas): normales.

Lámina periférica: hipocromía moderada, leucocitos normales, plaquetas disminuidas.

Conteo de plaquetas $80.000 \times 10^9/L$.

Coagulación, sangramiento, tiempo de protrombina: normales.

Conteo de reticulocitos $42 \times 10^{-3}/L$, constantes corpusculares: normales.

Transaminasa glutámico pirúvico 52U/L, fosfatasa alcalina 115U/L, bilirrubina total 25mmol/L, directa 5mmol/l, indirecta 20mmol/L, células LE.

Factor reumatoide: negativo. Cuantificación de C3, C4, CH50: normales.

Inmunocomplejos circulantes (<0.060).

Ecografía abdominal: hígado rebasa el reborde costal 2cm de ecogenicidad difusa e irregular por esteatosis grado II.

Bazo y riñones: normales.

Útero atrófico.

Prueba de Coombs directa: positiva (***)).

Se suspende al ingreso la metildopa. Se impone tratamiento con esteroides (prednisona 1mg/Kg./día, no pasando de 60mg diarios) al mismo tiempo se le indican dos transfusiones y para controlar la HTA se prescribe verapamilo 80mg dos tabletas cada 8 horas. La paciente mejora totalmente otorgándole el alta hospitalaria a los 31 días de su ingreso.

DISCUSIÓN

Los agentes de acción central son anti-hipertensivos tradicionales, tales como la clonidina, guanabenz y la metildopa.⁵ Éste último es el más utilizado en nuestro medio, sin embargo, en los últimos años su uso se ha limitado por una alta frecuencia de efectos secundarios y la necesidad de dosis frecuentes.⁵ A pesar de esto dicho fármaco se ha utilizado con seguridad y éxito, combinado con todas las otras clases mayores de anti-hipertensivos, incluyendo diuréticos.

En el 10 al 20% de pacientes que recibe metildopa se observa una reacción de Coombs directa positiva, como fue observado en esta paciente, pero sólo un porcentaje muy pequeño (menos del 1%) presenta anemia hemolítica^{6,7} por lo que se pudo apreciar en la enferma.

Muchos medicamentos son responsables de efectos secundarios, incluyendo anemia hemolítica. Estos medicamentos son una lista muy larga, pero en realidad se han señalado en treinta diferentes tipos de drogas.⁸ La metildopa y los antibióticos fueron los primeros en inducir anemia hemolítica autoinmune, pero recientemente se han citado también el diclofenaco, cefalosporinas de la segunda y tercera generación, fludarabine en el uso de las leucemias linfocíticas crónicas; la levodopa, anti-inflamatorios no esteroideos, interferón-alfa, ciclosporina, quinidina y las antiguamente conocidas como la penicilina y la hidralazina.⁹

En la anemia hemolítica inducida por la metildopa deben tenerse presentes los siguientes parámetros:¹⁰

1. La patogenia de autoinmunidad teniendo en cuenta la dosis de la droga.
2. El período de inducción de autoinmunidad.
3. El período de actividad de la autohemólisis.
4. El período de la remisión hematológica.
5. El período de la remisión inmunológica.

Según Schuboth y cols¹⁰ todos los parámetros anteriormente mencionados tienden a resolverse en un período de tres semanas a cuatro meses, como se evidenció en esta

paciente.

En el 1 a 2% de los pacientes que reciben terapéutica con metildopa presentan anticuerpos Ig G contra los hematíes, pero casi todas no cursan con hemólisis.^{6,7} La razón no se ha aclarado, lo que sí se sabe es que esta alteración se presenta en un período alrededor de los cuatro meses de ingerir la droga,¹¹ pero hay autores¹² que la señalaron nueve años después del tratamiento con metildopa. La paciente comenzó a ingerir el metildopa tres o cuatro meses antes.

Miura¹³ indica que la anemia hemolítica por este medicamento es producida por mecanismos inmunes o lesión microvascular. Puede ser por haptenos o mecanismos de adsorción, por anticuerpos, inmunocomplejos o auto anticuerpos. Cuando la anemia hemolítica es por haptenos o auto anticuerpos y son estos los mecanismos señalados, los síntomas son ligeros y desaparecen al suspender la metildopa.

Los anticuerpos generalmente aparecen alrededor de los seis meses de recibir el medicamento.⁶ Fagiolo y cols¹⁴ indican que los niveles altos de citoquinas se producen en las anemias hemolíticas en el curso de los linfomas, carcinomas, drogas como la metildopa, lupus eritematoso y en las drogas inmunosupresoras, pero cuesta mucho trabajo realizar esta técnica que orienta el diagnóstico cuando se piensa en algunas de estas entidades.

Se observa una prueba de Coombs directa positiva hasta en un 10% de los pacientes que toman metildopa en dosis de 2gr diarios o más,¹⁵ como se apreció en la enferma. Una escasa minoría de estas pacientes presenta plaquetopenia, esferocitosis y hemólisis que pueden ser intensas.¹¹ Este medicamento altera las proteínas del complejo Rh de modo que la proteína se vuelve inmunógena, los anticuerpos formados presentan entonces una reacción cruzada con la proteína normal.¹⁶

Una vez suspendido el tratamiento, la hemólisis va cediendo a lo largo de unas semanas, aunque la prueba de Coombs puede seguir siendo positiva durante más de un año.⁵⁻⁷ La hemólisis puede ser intensa, produciendo a veces signos de hemólisis intravascular, pero la resolución puede ser rápida después de suspender la droga.¹³

El tratamiento en estos casos,^{8,9,12} el cual fue empleado por el equipo médico que atendió a la enferma, es suspender el medicamento, emplear esteroides, por lo regular prednisona 1mgr/Kg./día y reducir el mismo 5mg por semana, y emplear transfusiones de sangre para restablecer el correcto estado funcional del enfermo. La paciente fue dada de alta, es atendida hace ya un año y se encuentra asintomática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wood J. The safety of new medicine: the importance of asking the right questions. *JAMA* 1999;281:1253-9.
2. Lazarou J. Incidence of adverse drugs reactions in hospitalized patients. A metaanalysis of prospective studies, *Br J Clinpharmacol*, 1999; 46:445-50.
3. Feldmaan U: Design and analysis of drugs safety studies, with special reference to sporadic drug use acute adverse reactions.*J Clinepidemiol*, 1999;52:237-9.
4. Prisant L, Carr A, Hawkins D. Treating hypertensive emergencies. Controlled reduction of blood pressure protection of target organs. *Posgrad Med*, 1998;98:92-8.
5. Wautier J, Rouger P. Drug induced hemolytic anemia.*Tranfus Clin Biol*,2001;8:377-80.
6. Homberg J. Drug induced autoimmune hemolytic anemia. *Presse Med* 1999;28:703-8.
7. Baier J, Poehlau D. Is alfa-methyldopa-type autoimmune hemolytic anemia mediated by interferon-gamma? *Ann hematol* 1997;69:149-51.
8. Ahmad S. Lymphoma and methyldopa therapy.*J Am Geriat Soc* 1995; 43:941-2.
9. Mitchell J, Gilliam E, Stanley L, Sim E. Inmunotoxic side-effects of drug therapy. *Drug Saf* 1990;5:168-78.
10. Schubothe H, Maas D, Weber S, Raif W, Marsousky E, Herberg D. Methyldopa induced autoimmune hemolytic anemia.Course and long-term observactions on 11 patients.*Inmun Infekt*, 2002;30:230-9.
11. Murphy W, Kelton J. Methyldopa induced autoantibodies against red blood cells. *Blood Rev* 2000;14:36-42.
12. Terol M, Cervantes F, Pereira A, Rozman C. Autoimmune hemolytic anemia alter 9 years of treatment with alfa_mehyldopa. *Med Clin* 2003;111: 598-604.
13. Miura A. Drug induced hemolytic anemia. *Nippon Rinsho* 1999;57:2534-8
14. Fagiolo E, Vigevani F, Pozzetto U.High cytokine serum levels in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Inmunol Invest* 1998,27:449-56.
15. Sakurai Y, Kurihara R,Takeuciti M, Suga S, Owadak, Yoneshima H et al.A case of SLE-like syndrome and severe hemolytic anemia caused by methyldopa. *Nippon Naika Gailkai Zasshi*, 1995;84:2069-71.
16. Green F, Jung C, Rampol A, Lorosso D.L alfa_methyldopa and the erythrocyte

membrane. Clin Exp Immunol 2000;60:554-60.

Recibido: 4 de noviembre de 2004

Aprobado: 11 de octubre de 2005

Dr. Rafael Pila Pérez