

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE ASOCIADA A
ALPHA METILDOPA**

(Estudio prospectivo en 50 pacientes hipertensos tratados con
α metildopa en el Hospital General San Juan de Dios)

EDNA FELIZA LEON AYALA

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1985

PLAN DE TESIS

- I INTRODUCCION*
- II DEFINICION Y ANALISIS*
- III REVISION BIBLIOGRAFICA*
- IV MATERIALES Y METODOS*
- V PRESENTACION DE RESULTADOS*
- VI ANALISIS DE RESULTADOS*
- VII CONCLUSIONES*
- VIII RECOMENDACIONES*
- IX RESUMEN*
- X REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS*
- XI APENDICE*

INTRODUCCION

La hipertensión arterial constituye un desorden común que afecta alrededor de un 20% de la población adulta y de éstos una gran mayoría (90%) padecen de hipertensión primaria o esencial que puede ser controlada con terapia de largo término. (5)

Se conoce que la terapia con Alpha-metildopa ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión, obteniéndose resultados bastante satisfactorios, sin embargo se han reportado algunos efectos colaterales como: vértigo, pesadillas, depresión, hipotensión postural, daño hepático reversible, y anemia hemolítica autoinmune. (5, 13)

El propósito de este trabajo, fue de verificar si se presenta en nuestro medio un efecto indeseable como lo es la Anemia Hemolítica Autoinmune secundario al uso de Alpha-metildopa, en los pacientes hipertensos, utilizando como método diagnóstico el test de Coombs directo, así como otros estudios para investigar hemólisis en caso ser positivo éste.

La población objeto de estudio, fue de 50 pacientes adultos de ambos sexos, que consultaron al Hospital General San Juan de Dios por problema de hipertensión arterial primaria, tratados con alpha-metildopa, durante los meses de mayo a julio de 1985.

Al total de pacientes se les tomó muestra de sangre para efectuarles la prueba de Coombs directo.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La enfermedad hipertensiva y el uso de múltiples medicamentos que causan una gran cantidad de efectos adversos es en la actualidad un problema con el cual el clínico se enfrenta día a día.

Uno de estos medicamentos, Alpha-metildopa es una droga antihipertensiva ampliamente usada por ser un potente inhibidor de la dopa decarboxilasa.

En 1966 se reportó por primera vez que más o menos 10 a 36% de pacientes recibiendo esta droga tuvieron una reacción positiva para el test de antiglobulina directa y que menos del 5% de ellos desarrollaron una anemia hemolítica evidente. A pesar de esta baja incidencia el número total de anemias hemolíticas autoinmunes debidas a alpha-metildopa excede al número total de todas las anemias inmunohemolíticas inducidas por otras drogas. El mecanismo preciso por el cual la metildopa conduce hacia una producción de anticuerpos contra el eritrocito del paciente aún no es bien conocido. (2, 6, 8, 10, 16, 19)

Por lo anteriormente expuesto, el presente estudio se basa en la realización de test de Coombs a los pacientes hipertensos tratados con Alpha-metildopa, que acudieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Alpha-metildopa (L-a-metil-3,4-dihidroxi-fenilalanina) es utilizada actualmente en el tratamiento de hipertensión esencial y en algunos casos de Síndrome Carcinoide. Entre sus efectos, inhibe la decarboxilación de ambas, Dopa y 5-hidroxitriptamina, disminuye la concentración de 5-hidroxitriptamina, dopamina y epinefrina en el Sistema Nervioso Central, estimulando los receptores alfa adrenérgicos centrales, inhibiendo así el flujo simpático. El efecto hemodinámico de la metildopa consiste en una reducción significativa de la presión sanguínea y resistencia periférica total, mientras que el gasto cardíaco y el flujo renal son mantenidos. Los cambios en la presión sanguínea son máximos dentro de 4 a 6 horas después de una dosis oral y persiste más o menos 24 horas. Dentro de sus efectos secundarios se han reportado, debilidad progresiva, palpitaciones, ictericia, palidez, pesadillas, además de inducir a una anemia hemolítica de tipo inumne. (7)

Las Anemias Hemolíticas Autoinmunes son causadas por anticuerpos que son producidos por el sistema inmune del propio paciente, estas anemias son clasificadas de acuerdo a propiedades térmicas de los anticuerpos en: Anemia Hemolítica de tipo caliente, en ésta los anticuerpos se fijan al glóbulo rojo a una temperatura de 37°C y Anemia Hemolítica de tipo frío, en la cual los anticuerpos interaccionan con los antígenos eritrocitarios a la temperatura corporal normal, pero tiene mayor afinidad por las células rojas cuando la temperatura desciende por debajo de la temperatura corporal. Los anticuerpos de la anemia hemolítica de tipo caliente son usualmente IgG pero pueden ser de tipo IgM o IgA, mientras que las de tipo frío predominantemente son producidas por anticuerpos de tipo IgM.

No obstante la Anemia Hemolítica inducida por drogas frecuentemente no es causada por anticuerpos con especificidad para antígenos autólogos de los glóbulos rojos, ella es clínicamente indistinguible de las anemias hemolíticas autoinmunes y de allí es clasificada dentro de este grupo.

Generalmente las anemias hemolíticas autoinmunes mediadas por

penicilina y metildopa son comparadas con las anemias hemolíticas de tipo caliente, mientras que la hemólisis mediada por Estibofen y otras drogas es más comúnmente causada por destrucción intravascular de las células rojas por mecanismos dependientes del complemento. (19)

La reacción de antiglobulina fue introducida en la medicina por Coombs y colaboradores, ha sido el mejor test para establecer la naturaleza inmune de algunos tipos de anemia. Un test positivo constituye una fuerte evidencia para una etiología autoinmune o isoimmune. Sólo raramente ocurre una reacción positiva en personas sanas o en pacientes con anemia hemolítica no inmune. La reacción de antiglobulina no solamente confirma la presencia de anticuerpos en las células rojas, sino que también puede ser modificada para darnos más información específica acerca de las clases y subclases de inmunoglobulinas de los anticuerpos involucrados, así como la presencia de componentes específicos del complemento.

Se ha establecido que los reactivos comercialmente disponibles para el uso de rutina producirá una reacción positiva cuando un mínimo de 100 a 500 anticuerpos están adheridos a la superficie de cada eritrocito. (19)

La presentación de Anemia Hemolítica Autoinmune en pacientes que han tomado a-metildopa merece una mención especial. El autoanticuerpo que se desarrolla posee una especificidad de carácter Rh y reacciona con los hematíes del paciente mucho después de que el fármaco ha sido suprimido. El mecanismo por el cual este medicamento da lugar a que un paciente forme un anticuerpo para uno de sus propios antígenos eritrocitarios se desconoce, sin embargo se han propuesto las teorías siguientes:

1. La metildopa puede oxidar las proteínas incluyendo IgG, lo cual resulta en una adherencia no inmune de IgG a la membrana de las células rojas.
2. La metildopa o uno de sus metabolitos pueden combinarse con la membrana de las células rojas y alterar sus antígenos. Especialmente, la metildopa puede alterar el locus Rh durante la primera etapa de maduración temprana, así como incrementar su antigenicidad. Los anticuerpos se producen entonces en contra de las proteínas alteradas. Estos anticuerpos reaccionan cruzados con antígenos Rh sobre las

células rojas normales. Esta hipótesis muestra que los anticuerpos inducidos por metildopa comúnmente muestran especificidad Rh.

3. Creciente evidencia de efectos directos de metildopa sobre el sistema inmune.

Esto sugiere que la metildopa ha producido errores en la proliferación de linfocitos conduciendo a la producción de células anormales pero inmunológicamente competentes para reconocer las células rojas como propias. Los desórdenes de la regulación inmune resultan en una inhibición de la función de las células T-supresoras y con ello la no regulación de la producción de anticuerpos por las células B (13, 14, 19, 20)

Para determinar la incidencia de test de Coombs positivo se realizó un estudio en un grupo de pacientes recibiendo a-metildopa, encontrando que de 65 pacientes tomando 1 g o menos al día, 11% tuvieron una prueba positiva; de 86 tomando entre 1 y 2 g. al día 19% presentaron test positivo, de 51 pacientes tomando más de 2 g. al día 36% fueron test positivo. Observándose de esta manera que el test de Coombs positivo creció con el incremento de la dosis de metildopa. (3)

Se ha reportado que cerca del 10 a 36% de pacientes hipertensos recibiendo tratamiento largo con metildopa desarrollan anticuerpos contra las células rojas y que menos del 1% de ellos desarrollaron anemia hemolítica. (2, 5, 6, 7, 8, 9, 10)

El apareamiento de la hemólisis tiene un rango de 18 semanas a 4 años después de iniciada la terapia. Es invariablemente insidiosa y el curso de la enfermedad es lentamente progresiva, ninguna característica clínica específica ha sido descrita. Los síntomas son primariamente aquellos descritos en la anemia, los hallazgos hematológicos son idénticos a los descritos en la anemia hemolítica de tipo caliente, acelerada producción de células rojas, leve a moderada esferocitosis, un variable incremento de los reticulocitos y leve a moderada hiperbilirrubinemia indirecta. (19)

Muchos pacientes con anemia hemolítica secundaria a metildopa no requieren tratamiento otro más que suprimir la droga, siendo la recuperación generalmente rápida. Cuando la hemólisis es más severa, la terapia con

esteroides puede usarse y ésta es generalmente efectiva. (19)

Varios estudios demostraron que cuando la droga es interrumpida, el cuadro sanguíneo retorna a lo normal dentro de pocas semanas, mientras que los anticuerpos desaparecen más lentamente y el test de Coombs positivo revierte a negativo dentro de varios meses o años. (3, 6, 12, 16, 21)

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 50 pacientes adultos de ambos sexos que acudieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios, que están siendo controlados por Hipertensión Arterial Idiopática, recibiendo tratamiento con Alpha-metildopa durante un tiempo mayor de 2 meses, excluyéndose pacientes que presentaran enfermedades de la colágena o metabólica. Se procedió a interrogar al paciente anotando los datos en una boleta especial, posteriormente se tomó muestra de sangre para efectuar la prueba de Coombs, la cual se realizó de la manera siguiente:

1. Se separaron glóbulos rojos del suero del paciente por centrifugación a 1,000 revoluciones por minuto durante 60 segundos.
2. Se efectuó una suspensión al 5% con solución salina de los glóbulos rojos.
3. Se tomó 1 gota de dicha suspensión y se lavó 3 veces con solución salina.
4. A la tercera lavada se decantó completamente la solución salina y se agregó 2 gotas del suero de Coombs.
5. Se centrifugó y se procedió a leer aglutinación.

Prueba de control de Coombs

Se realizó para mayor confiabilidad de la prueba de Coombs y así descartar que se presentaran falsos negativos.

1. Se tomaron células conocidas (sangre grupo O Rh positivo)
2. Las células (eritrocitos) se lavaron 3 veces con solución salina al 85%.

3. Se efectuó una suspensión al 5% con solución salina de las células control.
4. En un tubo de ensayo se colocaron 10 gotas de suspensión anterior y 10 gotas de antisero Rh, se incubaron durante 30 minutos a 37°C.
5. Las células incubadas se lavaron 4 veces con solución salina y se preparó de nuevo una suspensión al 5%.
6. Se agregó 1 gota de células control de Coombs a la prueba negativa.
7. Se centrifugó y se procedió a leer aglutinación.

Todas las pruebas al agregar las células control de Coombs deben ser positivas. En caso de ser negativo, se procedió a efectuar de nuevo el procedimiento.

Todos los pasos anteriores fueron hechos por mi persona, en el Banco de Sangre del Hospital.

Posteriormente se tabularon los datos y se procedió a su análisis.

CUADRO No. 1

**DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES HIPERTENSOS
DE ACUERDO A GRUPO ETAREO**

Edad en años	No. Pacientes	%
20 - 29	1	2
30 - 39	2	4
40 - 49	8	16
50 - 59	9	18
60 - 69	15	30
70 - 79	14	28
> de 79	1	2
TOTAL	50	100

Fuente Datos recopilados durante la investigación. HGSJD. Mayo - Julio/85.

CUADRO No. 2

**DISTRIBUCION DE PACIENTES HIPERTENSOS
DE ACUERDO A EDAD Y SEXO**

Edad en años	Sexo					
	Femenino	%	Masculino	%	Total	%
20 - 29	1	2	--	--	1	2
30 - 39	2	4	--	--	2	4
40 - 49	7	14	1	2	8	16
50 - 59	5	10	4	8	9	18
60 - 69	11	22	4	8	15	30
70 - 79	8	16	6	12	14	28
> de 79	--	--	1	2	1	2
TOTAL	34	68	16	32	50	100

Fuente: Datos recopilados durante la investigación. HGSJD. Mayo-Julio/85.

CUADRO No. 3

TEST DE COOMBS DIRECTO DE ACUERDO A SEXO

Coombs	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
POSITIVO	0	0	0
NEGATIVO	34	16	50
TOTAL	34	16	50

Fuente: Datos recopilados durante la investigación.
HGSJD. Mayo-Julio/85

CUADRO No. 4

DOSIS DIARIA DE A-METILDOPA

Dosis en miligramos	No. pacientes	%
250	3	6
500	17	34
750	21	42
1000	6	12
1500	3	6
TOTAL	50	100

Fuente: Datos recopilados durante la investigación.
HGSJD. Mayo-Julio/85

CUADRO No. 5

TIEMPO DE TRATAMIENTO CON ALPHA METILDOPA DE LOS PACIENTES HIPERTENSOS

Tiempo en meses	No. Pacientes	%
0 - 10	17	34
11 - 20	5	10
21 - 30	12	24
31 - 40	4	8
41 - 50	2	4
51 - 60	4	8
61 - 70	-	-
71 - 80	-	-
81 - 90	2	4
> de 90	4	8
TOTAL	50	100

Fuente: Datos recopilados durante la investigación.
HGSJD. Mayo-Julio/85

ANALISIS DE RESULTADOS

Se estudiaron un total de 50 pacientes de ambos sexos con problemas de hipertensión arterial, recibiendo tratamiento con Alpha-metildopa, sin ningún otro antihipertensivo asociado, encontrándose que el grupo más afectado por este tipo de patología fue el de 60 a 69 años. Esto coincide con los datos de la literatura internacional, la cual nos reporta que este grupo etareo es el más afectado por hipertensión, debido probablemente a cambios fisiológicos y patológicos ocurridos en el organismo en esta etapa senil. (2) (Cuadro No. 1)

Analizando el cuadro No. 2 se puede observar que el sexo femenino es el mayormente afectado, constituyendo un 68% de la muestra, lo cual no está de acuerdo con la estadística de otros países, la que revela que la hipertensión es más frecuente en el sexo masculino, (1, 18) observándose en este estudio que tanto el sexo femenino como el masculino pueden estar afectados por dicha enfermedad, en un porcentaje alto.

En la presente investigación se comprobó que de la muestra (50 pacientes) recibiendo Alpha-metildopa, ninguno de ellos presentó reacción positiva al test de Coombs directo, no desarrollando así Anemia Hemolítica Autoinmune. (Cuadro No. 3) No obstante lo reportado en la literatura mundial donde el 10 a 36% de pacientes presentan Coombs positivo y que menos del 5% desarrollan problema hemolítico. (2, 6, 8, 10, 16, 19)

A pesar de lo reportado en la literatura revisada la cual menciona la presentación de Coombs positivo en un 11% de pacientes tomando 1 gramo o menos del medicamento, (3) en nuestro estudio podemos observar que el 94% de la muestra se encontraba tomando 1 gramo o menos y un 40% 500 o menos miligramos diarios de metildopa y ninguno de estos pacientes presentó reacción positiva a antglobulina humana. (Cuadro No. 4)

En lo que respecta al tiempo de administración de la droga, no tuvo mayor importancia como lo han establecido algunos autores (2, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 16), ya que en este estudio hubo pacientes con tratamiento de 120 meses, asumiendo que la terapia prolongada no fue un factor influyente para el apareamiento de este trastorno inmune en el grupo estudiado. (Cuadro No. 5)

La causa por la cual en este estudio no hubo presencia de Coombs positivo y Anemia Hemolítica no podemos establecerla, sin embargo consideramos que uno de los factores pudo ser el hecho de que un 40% de la muestra de pacientes utilizaban dosis bajas de alpha-metildopa, 500 a menos miligramos diarios y la incidencia de apareamiento de dicho trastorno se ha visto que es mayor en pacientes tomando arriba de 1 gramo.

CONCLUSIONES

1. El 100% de la población estudiada, no presentó reacción positiva al test de antiglobulina directo.
2. La dosis y duración del tratamiento con Alpha-metildopa, no indujo al desarrollo de Anemia Hemolítica Autoinmune en el grupo estudiado.

RECOMENDACIONES

1. Continuar investigando la participación de Alpha-metildopa en la inducción del proceso hemolítico.
2. A pesar de que en este estudio no se demostró la presencia de ningún caso de Coombs positivo y Anemia Hemolítica, debe tenerse presente esta complicación e investigarse cuando exista sospecha de ésta.

RESUMEN

TITULO:

"ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE ASOCIADA A ALPHA-METILDOPA"

(ESTUDIO PROSPECTIVO EN PACIENTES HIPERTENSOS TRATADOS CON ALPHA-METILDOPA EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS)

OBJETIVOS:

—Determinar la incidencia de Anemia hemolítica autoinmune en los pacientes hipertensos tratados con a-metildopa.

—Demostrar si la dosis y el tiempo de tratamiento influyen en el apareamiento de Anemia hemolítica autoinmune.

METODOLOGIA:

La población, objeto de estudio, fueron 50 pacientes hipertensos de ambos sexos, tratados con a-metildopa que consultaron el Hospital General San Juan de Dios, a quienes se les efectuó la prueba de Coombs directo.

CONCLUSIONES:

—El 100% de la muestra estudiada no presentó reacción positiva al test de Coombs directo.

—La dosis y duración del tratamiento con a-metildopa no indujo al desarrollo de Anemia hemolítica en el grupo estudiado.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beeson, P. y W. McDermott. Trastornos hemolíticos. *En su: Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb*. 14 ed. México, Interamericana, 1977 t.2 (pp. 1706-1738)
2. Bottiger, L.E. *et al.* acquired haemolytic anaemia. *Acta Med Scand* 1973 Mar; 193(5):227-231
3. Carstairs, K.C. *et al.* Incidence of a positive direct coombs test in patients on a-methyldopa. *Lancet* 1966 Jul 16; 2(7455):133-135
4. Chan, C.S. *et al.* Direct coombs test and methyldopa. *Lancet* 1971 Oct 16; 2(7729):881
5. Freitag, J. and L. Miller. Abnormal red blood cell destruction: hemolytic anemias. *Manual of medical therapeutics*. 23 ed. Boston, Little Brown, 1980. 494p. (pp. 286-294)
6. Ghosh, M.L. *et al.* Coombs positive haemolytic anaemia due to methyldopa. *Br J Clin Pract* 1981 Jan; 35(1):54-58
7. Goodman, L. y A. Gilman. Agentes antihipertensivos y farmacoterapia de la hipertensión. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 5.ed. México, Interamericana, 1978. 1412p. (pp. 597-598)
8. Habibi, B. Disappearance of Alpha-methyldopa induced red cel autoantibodies despite continuation of the drug. *Br J Haematol* 1983 Jul; 54(3):493-494
9. Myer, S.L. *et al.* Side effects of drugs cirrhosis and hemolysis complicating methyldopa treatment. *Br Med J* 1977 Apr 2; 1(6065):879

10. Lalezari, P. *et al.* Serologic profile of alpha-methyldopa-induced hemolytic anemia: correlation between cell bound IgM and hemolysis. *Blood* 1982 Jan; 59(1):61-68
11. Lo Buglio, A.F. *et al.* The nature of the alpha-methyldopa red cell antibody. *New Eng J Med* 1967 Mar 23; 276(2):658-665
12. Nelson, R.B. *et al.* Methyldopa-associated intravascular hemolysis. *Arch Intern Med* 1977 Sept; 137(9):1260-1261
13. Rapaport, S.I. *Introducción a la hematología*. Barcelona, Salvat, 1980. 412p. (pp. 118-123;279-282)
14. Rogers, S.B. *et al.* Case study: drug induced hemolytic anemia. *Am J Med Technol* 1981 Mar; 47(3):192-193
15. Rosenfield, R.E. Current treatment of the immune hemolytic anemias. *Sangre* 1980; 25(5):300-301
16. Shalev, O. *et al.* Methyldopa-induced immune hemolytic anemia and chronic active hepatitis. *Arch Intern Med* 1983 Mar; 143(3):592-593
17. Spivack, J.L. and H.V. Barnes. Hemolytic anemia. *Manual of clinical problems in internal medicine*. 2.ed. Boston, Little Brown, 1981. 513p. (pp. 300-302)
18. Thorn, G.W. *et al.* Anemias hemolíticas y hemoglobinopatías. *En su: Medicina interna de Harrison*. 5.ed. México, Prensa Médica, 1982. t.2 (pp. 1990-2017)

19. Wintrobe, M.M. *et al.* Autoimmune hemolytic anemia. *Clinical hematology*. 8.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981. 2021p. (pp. 926-944)
20. Worlledge, S.M. Autoantibody formation associated with methyldopa (Aldomet) therapy. *Brit J Haematol* 1969; 16(5):5-8
21. Worlledge, S.M. *et al.* Autoimmune hemolytic anemia associated with a-methyldopa therapy. *Lancet* 1966 Jul 16; 2(7455):135-139

no Bo
Elvira de la Cruz

Universidad de San Carlos de Guatemala
 FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
 OPCA — UNIDAD DE DOCUMENTACION

BOLETA PARA OBTENCION DE DATOS

Nombre: _____

Hx. Clínica: _____

Edad: _____ Sexo: _____

HIPERTENSION ARTERIAL

Fecha de inicio: _____

ALPHA METILDOPA

Dosis diaria: _____

Duración del tratamiento: _____

TEST DE COOMBS DIRECTO

Positivo: _____ Negativo: _____

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

ME:

Dr. Edgar Leonel Carrera
ASESOR.
Col. No. 3856

Dr. Julio Cáceres Figueroa
ASESOR

SATISFECHO:

Dr. Edgar Axel Oliva

REVISOR.

DR. EDGAR AXEL OLIVA GONZALEZ

ADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRESA:

Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 17 de septiembre de 1985

conceptos expresados en este trabajo:
responsabilidad únicamente del Autor.
lamento de Tesis, Artículo 44.