

Beatriz Díaz-Pollán¹
José Alberto Peña-Pedrosa²
M^a José Nuñez-Orantos¹
Gabriel Sotres-Fernández¹

Anemia hemolítica secundaria a rifampicina en paciente diagnosticado de reinfección por tuberculosis pulmonar

¹Medicina Interna III. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

²Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Sr. Editor: se conocen casos de anemia hemolítica por inmunocomplejos en relación con el uso de rifampicina desde hace décadas¹, si bien este efecto adverso es poco frecuente, sobre todo cuando ya se ha recibido el fármaco. Presentamos a continuación el caso de una mujer con reinfección pulmonar por micobacteria tuberculosa, que en el segundo episodio de la enfermedad desarrolló la mencionada complicación.

Se trata de una mujer de 25 años, nacida en España, diagnosticada de tuberculosis pulmonar en marzo 2012, esputo con más 50 bacilos/línea y radiografía de tórax sugerente (infiltrado micro-nodular en campos pulmonares superiores, junto con adenopatías mediastínicas); se pautó tratamiento convencional con cuatro fármacos (isoniacida 5 mg/kg, rifampicina 10 mg/kg, pirazinamida 25 mg/kg y etambutol 15 mg/kg), a dosis ajustada a peso (48 kg). La paciente no presentaba antecedentes médicos de interés (no consumo de drogas de abuso, alcohol ni tabaco) salvo dos hechos que pasamos a describir. El primero, que había debutado tres meses antes con la aparición de lesiones purpúricas en miembros inferiores, anatomopatológicamente sugerentes de vasculitis leucocitoclástica. Se relacionaron con un posible síndrome de Sjögren primario, por la presencia de anticuerpos Anti-nucleares 1/320 con patrón moteado, Anti-RO 655 UA/ml (vista en consultas de Reumatología); esta serología no varió a lo largo del seguimiento, no llegándose a pautar medicación corticoidea hasta el momento del ingreso. El segundo hecho hace relación a que se trata de una posible tuberculosis por reinfección; en enero 2008 fue diagnosticada de tuberculosis pulmonar y siguió tratamiento con cuatro fármacos de primera línea (isoniacida, pirazinamida, etambutol y rifampicina en las mismas dosis estándar que en el tratamiento actual), al finalizar el tratamiento a los seis meses su radiografía de tórax estaba normalizada. Por este motivo, en el segundo ingreso se repitió la serología VIH y estudio inmunológico (auto-anticuerpos, complemento, inmu-

nidad humoral y poblaciones linfocitarias), que resultaron sin alteraciones. Se reinterrogó sobre antecedentes epidemiológicos socio-ambientales, sin encontrarse ningún factor de riesgo para la reinfección.

A las 48 horas del alta hospitalaria (7 días después del inicio del tratamiento con tuberculostáticos) comienza con dolor abdominal tipo cólico en hipogastrio, asociado a náuseas y T^a 37,5°C. Dos días más tarde consulta por vómitos, fiebre > 38,5°C y debilidad generalizada, junto con orinas oscuras en la mañana de su ingreso. En la exploración física las constantes eran normales, destacando importante palidez cutáneo-mucosa, con una discreta ictericia conjuntival. En el resto de la exploración no se encontraron datos semiológicos de interés. En las pruebas complementarias destacaba Hb: 6,9 g/dl (rango de normalidad 12,0 a 16,0 g/dl), Htto: 16,3% (rango de normalidad 35,0- 47,0 %), VCM: 86 fL (rango de normalidad 78,0 a 100,0 fL) con unos reticulocitos: 3,65% (rango de normalidad 0,5 a 2,0 %). En la bioquímica: Haptoglobina 39,6 mg/dl (rango de normalidad de 30 a 200 mg/dl), LDH: 1418 U/l (rango 240-480 U/l), BT: 6,5 mg/dl (rango de 0,2 a 1,2 mg/dl), BD: 3,45 mg/dl (rango de 0,1 a 0,3 mg/dl), el resto de la bioquímica y el estudio de coagulación fue normal. Ante la presencia de anemia que sugiere origen hemolítico se retiraron todos los fármacos tuberculostáticos. En los estudios posteriores confirmaron esta etiología (anemia hemolítica por inmunocomplejos) siendo identificado su origen (rifampicina). En el frotis sanguíneo se confirma la aglutinación de los hematíes y la médula ósea es compatible con destrucción periférica por hemólisis. Se realizó un test de Coombs directo, que fue positivo 3+, IgG negativo, C3d positivo 2+. Anticuerpos irregulares negativos en tarjeta iiss/coombs. Crioaglutininas negativas. El estudio en relación con la medicación resultó positivo para rifampicina por el mecanismo de inmunocomplejos tipo IgG (siendo negativo el resto el estudio de inmunocomplejos para los otros fármacos). Al finalizar el estudio y una vez que ya se había recuperado la paciente, Hb 10,3 g/dl, siete días más tarde, se reinstauró el tratamiento con etambutol, pirazinamida e isoniacida a la dosis previamente pautada y levofloxacino (1000 mg al día) siendo dada de alta sin incidencias con recuperación de la hemoglobina hasta valores previos 10,6 g/dl.

Correspondencia:
Beatriz Díaz Pollán
Hospital Clínico San Carlos. Prof. Martín Lagos s/n. 28040. Madrid.
E-mail: bdiazp.hcsc@salud.madrid.org.

Rifampicina es un antibiótico del grupo de las rifamicinas, que se utiliza como primera línea en combinación con otros en el tratamiento de la tuberculosis, así como en otras patologías infecciosas. Tiene una buena tolerancia, aunque la presencia de trastornos gastrointestinales son frecuentes al inicio de las tomas; menos del 4% de los pacientes presentan reacciones adversas que obliguen a la retirada del fármaco, siendo la más frecuente la toxicidad hepática². Se han notificado casos de anemia hemolítica inmune acompañada CID, trombocitopenia, fallo renal agudo³, necrosis tubular, o nefritis intersticial,

El mecanismo de la reacción inmune se sabe que es producido por la formación de autoanticuerpos⁴. En la mayor parte de los casos parecen ser de la clase IgM, aunque pueden ser IgG⁵ o IgE⁶, éstos últimos con reacción de hipersensibilidad inmediata. La hemólisis puede ser intra o extravascular, dependiendo en parte de la capacidad de adhesión del fármaco a la membrana eritrocitaria. En los de alta capacidad la destrucción es en el bazo (hemólisis extravascular). Si no tienen buena capacidad de adhesión, forman inmunocomplejos en el plasma que se adhieren entonces a la membrana eritrocitaria, reconocidos por la fracción C3 del complemento, activándose el complemento produciendo lisis celular intravascular.

El desencadenante se ha relacionado con altas dosis en regímenes intermitentes⁷, o por discontinuación⁸, existiendo mucha variabilidad en relación con el tiempo⁹. La retirada antes de la confirmación es crucial para evitar un desenlace fatal⁴. En algunos casos de hipersensibilidad inmediata a rifampicina por IgE se han ensayado distintas pautas de desensibilización con éxito¹⁰. Evitar una nueva exposición al antígeno es la medida más eficaz, debido a la similitud estructural de las rifamicinas se desaconseja cualquier otra.

En nuestro caso se demostró que había presentado una anemia hemolítica por inmunocomplejos por rifampicina. Tras la retirada se resolvió la hemólisis de forma precoz. Finalmente aunque la terapia es más prolongada se ha optado por una pauta larga con régimen de isoniazida, pirazinamida, etambutol y levofloxacino por 18 meses¹¹. Se confirmó la ausencia de resistencias a pesar el tratamiento previo, dado el episodio anterior de tuberculosis, no habiéndose encontrado causa desencadenante para la reinfección y tras haber tenido que retirar uno de los fármacos de primera línea.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores expresan que no hay conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Girling DJ, Hitze KL. Adverse reactions to rifampicin. *Bull World Health Organ* 1979; 57:45-9.
2. González-Martín J, García-García JM, Aníbarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, Moreno S, Ruiz-Manzano J. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:297.e1-20.
3. Mediavilla García JD, López-Gómez M, Arrebola Nacle JP, Oyonarte S, Jiménez-Alonso J. Hemolytic anemia and acute renal failure caused by rifampicin. *An Med Interna (Madrid)* 1992; 9:259.
4. Ahrens N, Genth R, Salama A. Belated diagnosis in three patients with rifampicin-induced immune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2002; 117:441-3.
5. Diamond JR, Tahan SR. IgG-mediated intravascular hemolysis and nonoliguric acute renal failure complicating discontinuous rifampicin administration. *Nephron* 1984; 38:62-4.
6. Buegrina S, Schererb K, Häusermann P, Biercherb AJ. Immediate hypersensitivity to Rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140:20-6.
7. Lakshmarayan S. Massive haemolysis caused by rifampicin. *Br Med J* 1973; 2:282.
8. Carro B, Rozas P, Esteban J, Otero A. Acute kidney failure and hemolysis secondary to accidental discontinuous treatment with rifampicin. *An Med Interna (Madrid)* 1991; 8: 521.
9. Guzzini F, Angiolini F, Cazzaniga L, Gasparini P, Milvio E, Mosconi L. Immune hemolytic anemia and acute kidney failure due to rifampicin. *Recenti Prog Med* 1994; 85:182-5.
10. Arrizabalaga J, Casas A, Camino X. Utilidad de la desensibilización a rifampicina en el tratamiento de enfermedades producidas por micobacterias en pacientes con sida. *Med Clin* 1998; 111:103-4.
11. Ortega M, Soriano A, García S, Almela M, Álvarez JL, Tomás X, Mensa J, Soriano E. Tolerability and safety of levofloxacin long-term treatment. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13:263-6.