

Hernández Martínez, Alejandro*
 Roldán Tabares, Mabel Dahiana*
 Herrera Almanza, Laura*
 Martínez Sánchez, Lina María*

Anemia hemolítica asociada a fármacos antimicrobianos

Hemolytic anemia associated with antimicrobial drugs

Fecha de aceptación: mayo 2018

Resumen

La anemia hemolítica es un efecto secundario, poco frecuente y fatal, que se puede producir por el consumo de medicamentos que causan la inmunización contra éstos y/o los glóbulos rojos. Hay más de 130 fármacos implicados, entre los que sobresalen los antibióticos, con mayor frecuencia las cefalosporinas.

Se puede manifestar con los signos y síntomas típicos de la anemia, e incluso es posible que se llegue a comprometer el estado mental. El tiempo de inicio de los síntomas varía si con anterioridad el paciente se ha expuesto al fármaco. Al tratarse de una entidad potencialmente fatal, el medicamento debe suspenderse de inmediato.

Su diagnóstico representa un reto, por lo que se debe realizar un análisis estructurado que comprenda los posibles fármacos implicados, el orden cronológico de los mismos, el cuadro clínico desarrollado por el paciente y los hallazgos de laboratorio, generalmente deben ser compatibles con una anemia normocítica normocrómica con presencia de hemoglobinuria, hiperreticulocitosis, hiperbilirrubinemia o disminución de la haptoglobina. Otros estudios que pueden ser útiles son la prueba de la antiglobulina (Coombs) y la detección de anticuerpos antifármacos. No obstante, el resultado negativo de estas pruebas no excluye el diagnóstico.

Palabras clave: *anemia, anemia hemolítica, agentes antimicrobianos, efectos secundarios.*

Abstract

Hemolytic anemia is a rare and fatal side effect that can be generated by the administration of drugs that cause immunization against this and/or red blood cells. There are more than 130 drugs involved, among which antibiotics stand out, most often cephalosporins. Being a potential fatal entity, the drug should be immediately discontinued. It can manifest with the signs and symptoms typical of anemia and can even compromise the mental state. The time of onset of symptoms varies if the patient has been previously exposed to the drug.

Its diagnosis represents a challenge, for this a structured analysis must be carried out that includes the possible drugs involved, the chronological order of the same, the clinical picture developed by the patient and the laboratory findings, generally, must be compatible with a normochromic normocytic anemia, with presence of hemoglobi-nuria, hyper-reticulocytosis, hyper-bilirubinemia or decreased haptoglobin. Other tests that may be useful are the antiglobulin test (Coombs) and the detection of antidrug antibodies; however, the negativity of these tests does not exclude the diagnosis.

Keywords: *anemia, hemolytic anemia, antimicrobial agents, side effects.*

Introducción

El consumo de medicamentos puede generar diversos efectos secundarios, incluida la anemia hemolítica, efecto adverso grave que produce la inmunización contra el medicamento y/o los glóbulos rojos.¹ Es un evento poco común, con una incidencia de aproximadamente un caso por millón de habitantes por año.² Puede alcanzar una mortalidad del 23

al 40%, por ello, cuando se sospecha este evento es de vital importancia suspender de inmediato el fármaco.³⁻⁵

La lista de medicamentos que pueden asociarse con la hemólisis es larga, pero la responsabilidad real sólo se ha establecido para unas 30 clases diferentes de fármacos, que actualmente conforman una lista de alrededor de 130

* Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.

Correspondencia: Dr. Alejandro Hernández Martínez
 Correo: alejandro.hernandez@upb.edu.co

Universidad Pontificia Bolivariana. Calle 78 B, núm. 72 a 109, Medellín, Colombia

Teléfono: +57(4) 4488388

de éstos.^{3,6} Entre los medicamentos asociados con esta reacción adversa se encuentran los antimicrobianos, en especial los antibióticos, de los cuales los más comúnmente implicados son las cefalosporinas.^{2,3}

Su diagnóstico es un reto debido a que puede generar cuadros clínicos muy heterogéneos que varían entre un paciente totalmente asintomático a un paciente con alteración del estado mental.⁷ El tiempo de inicio de los síntomas puede variar de una persona a otra, y se ve modificado si el paciente ha tenido o no exposición previa a dicho fármaco.⁸ Por ello se hace imprescindible que ante la sospecha de esta patología se realice un análisis estructurado que comprenda los posibles fármacos implicados, el orden cronológico de los mismos, del cuadro clínico desarrollado por el paciente y los hallazgos en estudios de laboratorio. Generalmente produce anemia normocítica normocrómica con presencia de hemoglobinuria, hiperreticulocitosis, hiperbilirrubinemia o disminución de la haptoglobina.^{9,10}

Otros estudios que ayudan en esta tarea son la prueba de Coombs, también llamada prueba de la antiglobulina, y la detección de anticuerpos antifármacos;¹¹ sin embargo, para su confirmación se pueden llegar a requerir pruebas moleculares y de laboratorio más especializadas. No obstante, el resultado negativo de estas pruebas no excluye el diagnóstico.¹²

Epidemiología

La incidencia de la anemia hemolítica inmune asociada al uso de fármacos es de aproximadamente uno a dos casos por millón al año;¹²⁻¹⁴ es posible que esté subdiagnosticada a pesar de que tiene altas tasas de letalidad.^{5,15} En lo que se refiere a fármacos, la anemia hemolítica inmune se ha asociado en 30% de los casos a medicamentos antiinfecciosos, seguido por 22 y 20% a medicinas musculoesqueléticas y cardiovasculares, respectivamente.¹⁶

De acuerdo con los reportados en la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia de las agencias médicas italianas), 1.74% de las reacciones adversas a medicamentos reportadas entre 2001 y 2013 corresponden a anemias inducidas por fármacos.¹⁷

Aunque hasta 2014 medicamentos como la levofloxacina o la ceftazidima contaban con muy pocos reportes en la literatura, los autores insisten en que esta reacción es poco considerada. A causa de la falta de sospecha, la anemia hemolítica inmune asociada al uso de fármacos raramente se identifica y reporta.^{18,19}

Fisiopatología

La hemólisis y la anemia hemolítica se pueden clasificar de varias maneras que son muy útiles a la hora de la evaluación y el manejo del paciente.²⁰

La hemólisis puede estar causada por una propiedad intrínseca del glóbulo rojo, por ejemplo un defecto de la membrana, que lo hace más susceptible a la misma, en la mayoría de los casos los defectos intrínsecos se heredan, mientras que la hemólisis extrínseca es adquirida y provocada por un factor externo, como un anticuerpo.²¹ Cuando es inducida por medicamentos se considera una forma extrínseca, sin embargo, en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), la hemólisis se debe a un defecto intrínseco en el glóbulo rojo, pero la exposición al

medicamento puede aumentarla drásticamente.²²

De acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos pueden agruparse de manera general en dos grandes grupos: anemia hemolítica por medicamentos inmune y no inmune.⁹ La anemia hemolítica por medicamentos no inmune se produce cuando los glóbulos rojos susceptibles al estrés encuentran fármacos como la primaquina y la nitrofurantoína que causan daño oxidativo, ya sea por sí mismos o a través de metabolitos o debido a un metabolismo que produce radicales libres de oxígeno (ROS).²³ En el mundo, aproximadamente 400 millones de personas presentan deficiencia de G6PD, enzima capaz de reducir el nicotinamida adenina dinucleótido (NADP) a nicotinamida adenina dinucleótido reducida (NADPH), proceso indispensable para proteger a los glóbulos rojos del daño oxidativo de estos radicales.²⁴ La deficiencia de esta enzima y la consecuente acumulación de ROS alteran la superficie celular, haciendo que los macrófagos reconozcan estas células como anormales, dando lugar a la producción de una hemólisis extravascular.^{9,23}

Por otro lado, la anemia hemolítica inmune se clasifica en la escala de reacciones de hipersensibilidad de Gell y Coombs como tipo II, es decir, una reacción citotóxica dependiente de anticuerpos, mediada por inmunoglobulina (Ig) G o M, o por activación del complemento.⁹ Actualmente se proponen tres posibles hipótesis que explican la anemia hemolítica por medicamentos de este tipo, sin embargo, éstos aún no están bien descritos debido al complejo funcionamiento del sistema inmune.²⁵

La mayoría de los medicamentos por sí solos son moléculas no inmunogénicas debido a su bajo peso molecular (<100 000 daltons), sin embargo, su unión a macromoléculas como proteínas transportadoras o de membrana les confieren la capacidad de generar anticuerpos contra el mismo medicamento o contra el complejo proteína-medicamento, comúnmente a este mecanismo se le llama hapteno y el medicamento prototipo es la penicilina, ya que hace referencia al tamaño de la molécula y su capacidad de generar anticuerpos.^{1,26}

El mecanismo autoinmune aún no está bien descrito, a pesar de esto, la hipótesis plantea que el medicamento o alguno de sus metabolitos interactúa de manera directa con el sistema inmune, provocando la síntesis de anticuerpos dirigidos contra la membrana del glóbulo rojo.¹³ El mecanismo íntimo por el que el fármaco y este sistema se relacionan todavía se desconoce.²⁶

Recientemente fue descrito el mecanismo neoantigénico a través del cual algunos medicamentos parecen ser capaces de modificar la membrana de los hematíes, provocando que las proteínas se adhieran de forma no inmunológica a la membrana y formando un antígeno nuevo, contra el cual se generan autoanticuerpos de tipo IgG o IgM, que actúan mediando la activación del complemento, por lo que dosis altas del medicamento pueden provocar hemólisis intensas y significativas.¹³ Los medicamentos típicos que cumplen con este mecanismo son la quinina y la rifampicina.¹³

Etiología

El primer ejemplo de anemia hemolítica inmune relacionada con la ingesta de un medicamento se describió en 1954 con un antimicrobiano, la fuadina, un fármaco antiesquistosomal.²⁷

Sin embargo, durante los últimos 40 años la cantidad de medicamentos implicados en el desarrollo de anemia hemolítica ha ido aumentando hasta más de 130, y con ellos el número de antimicrobianos que la provocan.³ Hay varios estudios que reportan la incidencia de ciertos medicamentos que causan anemia hemolítica, no obstante, estos datos no sólo han cambiado drásticamente durante las últimas décadas, sino que se ha encontrado que varían entre países.²⁸ Como ejemplo, durante la segunda mitad del siglo pasado, la penicilina era la principal responsable de los casos de anemia hemolítica por medicamentos.²⁹ Actualmente, las cefalosporinas de segunda y tercera generación son los fármacos implicados en la gran mayoría de los casos.³⁰ Sumado a esto, en una serie de casos de anemia hemolítica inducida por medicamentos realizada hace poco tiempo, se observaron proporciones significativamente más altas en el desarrollo de anemia hemolítica con antibióticos betalactámicos, cotrimoxazol y ciprofloxacina.³¹ De la misma manera, uno de los últimos reportes de los Servicios de Sangre de la Cruz Roja de Estados Unidos enumeró el cefotetán, la ceftriaxona, la piperacilina y los inhibidores de betalactamasa (en ese orden) como los medicamentos más implicados en el desarrollo de anemia hemolítica desde 1999, incluso han descrito casos con el uso de rifampicina y trimetoprim-sulfametoxazol.²⁹

Actualmente los estudios notifican los antimicrobianos como los medicamentos más asociados a la anemia hemolítica, que representan hasta 76% de los casos.^{20,28-30} Muchos de estos fármacos han sido implicados en el desarrollo de anemia hemolítica³⁰⁻³⁵ (cuadro 1).

Cuadro 1
Antimicrobianos asociados al desarrollo de anemia hemolítica

Antimicrobianos	
Penicilina	Trimetoprim/sulfametoxazol
Amoxicilina	Cloranfenicol
Piperacilina	Eritromicina
Ampicilina	Estreptomina
Cefazolina	Rifampicina
Cefotaxime	Isoniacida
Cefoxitin	Ciprofloxacina
Ceftazidime	Levofloxacina
Ceftriaxona	Ciprofloxacina
Cefuroxime	Quinidina
Cefalexina	Quinina
Cefalotina	Teicoplanina
Tetraciclina	Temafloxacina
Pyrimetamina	Anfotericina B
Nitrofurantoina	

Manifestaciones clínicas

La anemia hemolítica asociada a fármacos presenta cuadros clínicos muy heterogéneos, los cuales generalmente inician entre siete y 14 días luego de la primera exposición a la terapia antimicrobiana.³⁶ Si el paciente ya se había expuesto a dicho fármaco, la aparición de síntomas ocurre rápidamente, es decir, en menos de 24 horas luego de haber consumido el medicamento.^{9,10} Estos anticuerpos pueden persistir durante semanas, incluso meses, después de suspenderlo.¹

Debido a que se trata de un proceso agudo, comúnmente los pacientes desarrollan signos y síntomas de anemia como fatiga, astenia, taquicardia, palidez, disnea, fiebre, escalofríos, dolor torácico y lumbar; sin embargo, no todos los pacientes presentan síntomas, además la intensidad de los mismos varía según la edad del paciente y el fármaco.^{3,7,10}

Existen otras manifestaciones clínicas que pueden orientar al examinador a considerar anemia hemolítica, como la aparición de ictericia, orina de color oscuro, fiebre, vómito, diarrea, dolor abdominal y compromiso del estado mental.⁷

Diagnóstico

El diagnóstico de esta complicación es difícil debido a la similitud que puede presentar con anemias hemolíticas de otras etiologías, por esto es de vital importancia que se haga una historia clínica completa y un cauteloso examen clínico e interrogatorio, en el cual se indaguen antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunes, cambios en el color de la orina o las heces, trauma, sangrado reciente, fiebre, viajes en el último mes, presencia de infección e iniciación de alguna nueva terapia farmacológica.⁷

Para llegar al diagnóstico se debe tener en cuenta que la anemia hemolítica se caracteriza porque es una anemia normocítica normocrómica, regenerativa, y se asocia con al menos dos de los siguientes criterios:

- Manifestaciones clínicas sugestivas
- Hemoglobinuria
- Hiperreticulocitosis, hiperbilirrubinemia o disminución de la haptoglobina.¹⁰

Fisiológicamente, el eritrocito se destruye y libera al torrente sanguíneo la hemoglobina, ésta se une a la haptoglobina y la hemopexina formando un complejo que después va al hígado, en donde se conjuga con la bilirrubina, y luego es excretada.⁷ En la anemia hemolítica el proceso de destrucción de glóbulos rojos es mucho mayor, por tanto, se satura este sistema de excreción de hemoglobina y ésta se acumula en sangre y orina originando hemoglobinemia y hemoglobinuria.⁷ Por ello en las pruebas de laboratorio se va a presentar un aumento de bilirrubina indirecta, de lactato deshidrogenasa y bajos niveles de haptoglobina.⁷ Adicionalmente, la médula ósea intenta compensar aumentando la producción de glóbulos rojos, por lo cual empieza a liberar reticulocitos de manera significativa, por ello el paciente presenta una reticulocitosis.⁷

Otros estudios de gran utilidad para el diagnóstico de esta entidad son la prueba de Coombs, también llamada prueba de la antiglobulina directa, y pruebas de detección de anticuerpos antifármacos, sin embargo, el resultado negativo de estas pruebas no excluye el diagnóstico de anemia

hemolítica.¹¹ Esto se debe a que no todos los fármacos o sus metabolitos inducen la síntesis de anticuerpos contra ellos, adicionalmente, el fármaco puede iniciar la destrucción del glóbulo rojo al unirse a los anticuerpos de dicha célula.¹¹ Un ejemplo claro de esta situación son las cefalosporinas, las cuales pueden unirse a la membrana eritrocitaria y captar Igg del plasma de forma inespecífica.¹¹

No existe una manera para diferenciar con toda certeza la anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos, de la forma primaria.¹¹ Por otra parte, tanto el paciente como el clínico sólo sospechan la presencia de esta patología cuando el enfermo está consumiendo medicamentos nuevos, dejando a un lado los que ya ha utilizado por largos periodos y han sido bien tolerados.¹

Biología molecular y genética de la anemia hemolítica por antibióticos

La anemia hemolítica por antibióticos ocurre a través de la unión de anticuerpos dependientes de drogas a los glóbulos rojos, por absorción de proteínas no inmunológicas en la superficie del eritrocito o mediante la inducción de un autoanticuerpo independiente del fármaco.³⁷⁻³⁹ Este mecanismo se ha utilizado *in vitro* para identificar casos de anemia hemolítica por antibióticos, exponiendo glóbulos rojos sin tratar el medicamento desencadenante y el plasma del paciente.¹⁴ Debido a la poca frecuencia de este efecto adverso, se suelen necesitar pruebas serológicas de laboratorio especializadas para confirmar el diagnóstico.⁴⁰

Las principales cefalosporinas de segunda y tercera generación que pueden ocasionar anemia hemolítica son el cefotetán y la ceftriaxona.^{15,40} En el caso de la ceftriaxona, es una complicación rara pero potencialmente mortal, secundaria a la formación de anticuerpos a través del complejo inmune que causa hemólisis intravascular.⁵ Esta hemólisis se hace evidente por la hemoglobinuria secundaria a la fuerte activación del complemento con los anticuerpos dependientes del fármaco que se unen de acuerdo con el tipo de inmunocomplejo.⁴¹

Si un anticuerpo dependiente de fármaco se une a un antígeno del grupo sanguíneo sensible a proteasa, su reactividad será destruida al pretratar glóbulos rojos con una enzima proteasa.³⁷

Se ha descrito la presencia de Igg y fracción c3d del complemento en pacientes con anemia hemolítica por antibióticos tratados con ceftazidima con hemólisis intravascular asociada.¹⁹ Igualmente puede encontrarse presente la fracción c3c del complemento asociado a la activación de este sistema.⁴¹ En el caso de las penicilinas, como la oxacilina y la piperacilina, los anticuerpos suelen ser de tipo Igg y generan una hemólisis extravascular moderada.¹⁰

Se ha reportado la presencia de anticuerpos anticeftriaxona hasta en 68% de los pacientes con sospecha clínica de anemia hemolítica por este antibiótico.⁴⁰ Estos anticuerpos son principalmente de tipo Igm, lo que puede asociarse con una mayor severidad cuando esta cefalosporina induce la reacción.³ En un paciente con anemia hemolítica por ceftriaxona se encontraron anticuerpos anti-E y anti-C asociados al Rh, los cuales aparecieron luego de la ingesta del fármaco y se mantuvieron hasta ocho meses después.¹⁴

La anemia de células falciformes puede predisponer a la anemia hemolítica por ceftriaxona debido a la forma anormal que tienen los glóbulos rojos, además de la exposición recurrente al antibiótico.⁵ En pacientes pediátricos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y anemia de células falciformes se ha reportado una prevalencia de anticuerpos anticeftriaxona en 12.5%.¹⁶

De manera similar, se ha informado cierta asociación de la fibrosis quística con la anemia hemolítica por piperacilina, donde hasta 63% de los pacientes con hallazgos clínicos y serológicos de anemia hemolítica por este fármaco tenían antecedente de fibrosis quística.³ La presencia de Igg y la fracción c3 del complemento también se ha descrito en estos casos.⁴²

Los mecanismos y factores de riesgo para desarrollar anemia hemolítica por antibióticos no están claramente definidos, y es difícil predecir qué pacientes desarrollarán anticuerpos con reacciones hemolíticas graves, por lo que establecer el momento de la inmunización primaria a estos agentes es complicado.³⁹ Cierta componente genético podría estar asociado, González-Aldaco y colaboradores reportaron en población mexicana una alta prevalencia de polimorfismos del gen de la inosina trifosfatasa (ITPA) relacionados con un alto riesgo de anemia hemolítica asociada a rivabirina.⁴³

Referencias

- Salama, A., "Drug-induced immune hemolytic anemia", *Expert Opin Drug Saf*, 2009, 8 (1): 73-79.
- Yong, J., Frost, F., Nazareth, D. y Walshaw, M., "Case report: haemolytic anaemia with ceftazidime use in a patient with cystic fibrosis", *F1000Res*, 2018, 7: 475.
- Mayer, B., Bartolmäs, T., Yürek, S. y Salama, A., "Variability of findings in drug-induced immune haemolytic anaemia: experience over 20 years in a single centre", *Transfus Med Hemother*, 2015, 42 (5): 333-339.
- Tasch, J. y González-Zayaz, P., "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a Jehovah's witness", *Am J Case Rep*, 2017, 18: 431-435.
- Neuman, G., Boodhan, S., Wurman, I., Koren, G., Bitnun, A., Kirby-Allen, M. et al., "Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia", *Ann Pharmacother*, 2014, 48 (12): 1594-1604.
- Wautier, J.L. y Rouger, P., "Drug-induced hemolytic anemia", *Transfus Clin Biol*, 2001, 8 (4): 377-380.
- Robertson, J.J., Brem, E. y Koyfman, A., "The acute hemolytic anemias: the importance of emergency diagnosis and management", *J Emerg Med*, 2017, 53 (2): 202-211.
- Sarkar, R.S., Philip, J., Mallhi, R.S. y Jain, N., "Drug-induced immune hemolytic anemia (Direct Antiglobulin Test positive)", *Med J Armed Forces India*, 2013, 69 (2): 190-192.
- Renard, D. y Rosselet, A., "Drug-induced hemolytic anemia: pharmacological aspects", *Transfus Clin Biol*, 2017, 24 (3): 110-114.

10. Bollotte, A., Vial, T., Bricca, P., Bernard, C., Broussolle, C. y Sève, P., "Drug-induced immune hemolytic anemia: a retrospective study of 10 cases", *Rev Med Interne*, 2014, 35 (12): 779-789.
11. Michel, M., "Anemias hemolíticas autoinmunitarias e intravasculares", en Goldman-Cecil, *Tratado de medicina interna*, 25ª ed., Elsevier, Madrid, 2017, pp. 1073-1080.
12. Betensky, M., Witmer, C., Fisher, M.J., Nance, S., Weiss, M.J. y Sesok-Pizzini, D.A., "Immune hemolytic anemia with drug-induced antibodies to carboplatin and vincristine in a pediatric patient with an optic pathway glioma", *Transfusion*, 2014, 54 (11): 2901-2905.
13. Arndt, P.A., Leger, R.M. y Garratty, G., "Serologic characteristics of ceftriaxone antibodies in 25 patients with drug-induced immune hemolytic anemia", *Transfusion*, 2012, 52 (3): 602-612.
14. Pecker, L.H., Timsar, A., Pary, P.P., Denomme, G.A., Criss, V.R., Luban, N.L. et al., "Unusual serological findings associated with ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia in a child with disseminated low-grade glioma", *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63 (10): 1852-1855.
15. Tasch, J. y González-Zayaz, P., "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a Jehovah's witness", *Am J Case Rep*, 2017, 18: 431-435.
16. Northrop, M.S. y Agarwal, H.S., "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia: case report and review of literature", *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37 (1): e63-e66.
17. Carnovale, C., Brusadelli, T., Casini, M.L., Renda, F., Ruggieri, S., Pimpinella, G. et al., "Drug-induced anaemia: a decade review of reporting to the Italian pharmacovigilance data-base", *Int J Clin Pharm*, 2015, 37 (1): 23-26.
18. Sukhal, S. y Gupta, S., "Drug-induced immune haemolytic anaemia caused by levofloxacin", *Singapore Medical Journal*, 2014, 55 (8): e136-e138.
19. Chen, F. y Zhan, Z., "Severe drug-induced immune haemolytic anaemia due to ceftazidime", *Blood Transfusion*, 2014, 12 (3): 435-437.
20. Johnson, S.T., Fueger, J.T. y Gottschall, J.L., "One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia: a new paradigm", *Transfusion*, 2007, 47 (4): 697-702.
21. Schrier, S.L., "Hemolytic anemia due to drugs and toxins", en Mentzer, W.C. (ed.), *UpToDate*, Waltham, MA, 2017.
22. Harris, J.W., "Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia", *J Lab Clin Med*, 1956, 47 (5): 760-775.
23. Bubb, J., Jen, M. y Matuszewski, K., "Caring for glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient patients: implications for pharmacy", *P T*, 2015, 40 (9): 572-574.
24. Nkhoma, E.T., Poole, C., Vannappagari, V., Hall, S.A. y Beutler, E., "The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis", *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 42 (3): 267-278.
25. Wu, Y.Y. y Snyder, E.L., "Transfusion reactions", en Hoffman, R., Benz, E.J. y Shattil, S.J. (eds.), *Hematology: basic principles and practice*, 4ª ed., Filadelfia, Elsevier, 2005, pp. 2515-2526.
26. Rodrigo, E., Morado, M., Viejo, A. y Hernández Navarro, F., "Anemias hemolíticas adquiridas", *Medicine*, 2008, 10 (20): 1334-1343.
27. Harris, J.W., "Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia", *J Lab Clin Med*, 1956, 47 (5): 760-775.
28. Garratty, G., "Immune hemolytic anemia caused by drugs", *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11 (4): 635-642.
29. Garratty, G., "Drug-induced immune hemolytic anemia", *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 73-79.
30. Pierce, A. y Nester, T., "Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on drug-induced hemolytic anemia", *Am J Clin Pathol*, 2011, 136 (1): 7-12.
31. Garbe, E., Andersohn, F., Bronder, E., Klimpel, A., Thomae, M., Schrezenmeier, H. et al., "Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study", *Br J Haematol*, 2011, 154 (5): 644-653.
32. Linnik, Y.A., Tsui, E.W., Martin, I.W., Szczepiorkowski, Z.M., Denomme, G.A., Gottschall, J.L. et al., "The first reported case of concurrent trimethoprim-sulfamethoxazole-induced immune hemolytic anemia and thrombocytopenia", *Transfusion*, 2017, 57 (12): 2937-2941.
33. Bandara, M., Seder, D.B., Garratty, G., Leger, R.M. y Zuckerman, J.B., "Piperacillin-induced immune hemolytic anemia in an adult with cystic fibrosis", *Case Rep Med*, 2010, 2010: 161454.
34. Leaf, D.E., Langer, N.B., Markowski, M., Garratty, G. y Diuguid, D.L., "A severe case of ceftioxin-induced immune hemolytic anemia", *Acta Haematol*, 2010, 124 (4): 197-199.
35. Seltsam, A. y Salama, A., "Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature", *Intensive Care Med*, 2000, 26 (9): 1390-1394.
36. Sarkar, R.S., Philip, J., Mallhi, R.S. y Jain, N., "Drug-induced immune hemolytic anemia (Direct Antiglobulin Test positive)", *Med J Armed Forces India*, 2013, 69 (2): 190-192.
37. Gniadek, T.J., Arndt, P.A., Leger, R.M., Zydowicz, D., Cheng, E.Y. y Zantek, N.D., "Drug-induced immune hemolytic anemia associated with anti-vancomycin complicated by a paraben antibody", *Transfusion*, 2018, 58 (1): 181-188.
38. Frieder, J., Mouabbi, J.A., Zein, R. y Hadid, T., "Auto-immune hemolytic anemia associated with trimethoprim-sulfamethoxazole use", *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74 (12): 894-897.
39. Betensky, M., Witmer, C., Fisher, M.J., Nance, S., Weiss, M.J. y Sesok-Pizzini, D.A., "Immune hemolytic anemia with drug-induced antibodies to carboplatin and vincristine in a pediatric patient with an optic pathway glioma", *Transfusion*, 2014, 54 (11): 2901-2905.
40. Vehapoğlu, A., Göknaç, N., Tuna, R. y Çakır, F.B., "Ceftriaxone-induced hemolytic anemia in a child successfully managed with intravenous immunoglobulin", *Türk J Pediatr*, 2016, 58 (2): 216-219.
41. De Wilde, M., Speeckaert, M., Callens, R. y Van Biesen, W., "Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of 'chronic Lyme disease'", *Acta Clin Belg*, 2017, 72 (2): 133-137.
42. Kerkhoff, A.D., Patrick, L., Cornett, P., Kleinhenz, M.E. y Brondfield, S., "Severe piperacillin-tazobactam-induced hemolysis in a cystic fibrosis patient", *Clin Case Rep*, 2017, 5 (12): 2059-2061.
43. González-Aldaco, K., Rebello, Pinho, J.O., Panduro, A., Martínez-López, E., Gleyzer, K. et al., "High prevalence of ITPA alleles associated with ribavirin-induced hemolytic anemia among Mexican population", *Ann Hepatol*, 2017, 16 (2): 221-229.