

# Anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos, como efecto adverso a vacuna frente a COVID-19, descripción de 1 caso y revisión de la bibliografía

*Drug-induced autoimmune hemolytic anemia, as an adverse effect to a vaccine against COVID-19, description of 1 case and review of the literature*

Alejandra Canoa Rico<sup>1</sup>, Antonio García Ferreiro<sup>1</sup>, Samuel Roriguez Zorilla<sup>2</sup>, Angel Martínez González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ribera Poviisa, Vigo. <sup>2</sup>Universidad de Santiago de Compostela

## RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) inducida por fármacos es un trastorno hematológico en cual se produce una destrucción inmunitaria de los glóbulos rojos por anticuerpos. Los agentes más asociados son antibióticos y algunos quimioterápicos, pero también se han comunicado casos asociados con diferentes vacunas, incluido tras las vacunas frente a la COVID 19. Presentamos un caso de AHA cuyo probable desencadenante fue la vacuna COVID 19 Vaxzevria.

**Palabras clave:** Anemia hemolítica autoinmune, Vacuna covid-19, Vaxzevria

## ABSTRACT

Drug-induced autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is a hematological disorder in which an immune destruction of red blood cells by antibodies occurs. Frequent agents that produce this disorder are antibiotics and chemotherapeutic agents; cases associated with different vaccines have been reported, including COVID-19 vaccines. We report a AHA probably induced by the COVID-19 Vaxzevria vaccine.

**Keywords:** Autoimmune hemolytic anemia, Covid-19 vaccine, Vaxzevria

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) inducida por fármacos es un trastorno hematológico en el cual se produce una destrucción inmunitaria de los glóbulos rojos generalmente mediada por anticuerpos. En la mayoría de los casos, los eritrocitos unidos a anticuerpos son fagocitados por macrófagos reticuloendoteliales en el bazo y/o hígado, lo que produce una hemólisis extravascular. Los fármacos más asociados a este proceso son algunos antibióticos (cefalosporinas o penicilinas), AINES y agentes quimioterápicos<sup>1,2</sup>. La presentación típica de AHA inducida por medicamentos suele ser un proceso agudo producido en las siguientes horas o días tras la administración del fármaco. No existe evidencia de una asociación causal entre vacunas y la anemia hemolítica autoinmune, aunque sí se han reportado casos de AHA tras la administración de ciertas vacunas<sup>3,4</sup>.

Desde el inicio de la vacunación para SARS-CoV2 se han ido registrando casos con diferentes efectos adversos. Entre los que han tenido mayor repercusión se encuentra la trombosis trombopéncainmune<sup>5,6</sup>. Hasta el momento, se han reportado varios casos de anemia hemolítica autoinmune relacionada con la vacunación<sup>7,8</sup>, que resumimos en la tabla 1.

Se han encontrado anticuerpos dirigidos contra la membrana eritrocitaria en la infección por SARS-CoV-2 y existen estudios que describen la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la anemia hemolítica autoinmune<sup>9</sup>.

Presentamos el 1º caso de anemia hemolítica autoinmune con antecedente de vacunación para COVID-19 con la vacuna vaxzevria como posible evento desencadenante.

## CASO 1

Varón de 63 años como único antecedente de interés destaca ser fumador de 1 paquete/día desde los 44 años.

Acude a Urgencias por cuadro de 2 semanas de evolución de as-tenia progresiva, ictericia, orina anaranjada, pérdida de apetito y

Tabla 1

Variables	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Varón	Varón	Varón
Edad al diagnóstico (años)	63	88	84
Tipo de vacuna Covid-19	Vaxzevria	Cominarty	Cominarty
1º 2º dosis vacuna Covid-19	1º dosis	2º dosis	1º dosis
Relación temporal con vacuna Covid-19	4 días después	2 días después	19 días después
Signos/síntomas clínicos	Ictericia Coluria Astenia Anorexia Pérdida ponderal	Ictericia Coluria Insomnio	Ansiedad Vértigo Anorexia Ictericia Coluria Dolor torácico. Palpitaciones
Estudio inmunológico	IgG positivo C3 d negativo	IgG positivo C3 d positivo	IgG positivo C3 d negativo

pérdida ponderal (5 kgs aproximadamente). Cuatro días antes del inicio de los síntomas recibió la primera dosis de Vaxzevria. En las pruebas complementarias realizadas al ingreso destacó una anemia hemolítica autoinmune (Hb 6.2 g/dL, LDH 485 U/L, Bilirrubina total 4.56 mg/dL (Bilirrubina indirecta 3.27 mg/dL), test de COOMBS ++++) con reticulocitos disminuidos (0.2%) y perfil férrico alterado

(hierro y ferritina elevados, transferrina disminuida). Ingresó para estudio donde se completaron estudios analíticos presentando una proteína C reactiva elevada (2.9 mg/dL) y una IgG e IgM disminuidas; el resto de los resultados fueron anodinos (leucocitos, creatinina, enzimas hepáticas, ácido fólico, vitamina B12, ANAs, complemento, IgG, proteinograma, Mantoux, serologías de Parvovirus, VHB, VHC y VIH negativos). Se realizó una TC toraco-abdomino-pélvica que descartó la presencia de un proceso tumoral asociado.

Se inició tratamiento con corticoterapia a dosis altas (1 mg/Kg/día), Rituximab semanal (4 dosis) e inmunoglobulinas IV con respuesta favorable. Actualmente tiene cifras de Hb en torno a 15 g/dL. El diagnóstico fue de anemia hemolítica autoinmune probablemente secundaria a vacuna Vaxzevria.

## CONCLUSIONES

Las vacunas frente a la COVID 19 han demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de la enfermedad, así como en la reducción de la morbimortalidad<sup>10-12</sup>. En comparación con los beneficios, son mínimos los efectos adversos descritos, pero deben ser tenidos en cuenta de cara a un diagnóstico acertado que disminuya la morbimortalidad de estos.

Aunque la mayoría de las anemias hemolíticas autoinmunes acaban siendo catalogadas como idiopáticas, el hecho de que el virus SARS-CoV-2 se haya asociado con AHA1 hacen pensar que en este caso el proceso podría tener relación con la vacunación recibida 4 días antes, por lo que consideramos que debería de ser incluida en ficha técnica.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Johnson ST, Fueger JT, Gottschall JL. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia—a new paradigm. *Transfusion*. 2007;47(4):697-702.
3. Shizuma T. Autoimmune hemolytic anemia following influenza virus infection or administration of influenza vaccine. *J Blood Disorders Transf*. 2014;5(3):1000200.
4. Montagnani S, Tuccori M, Lombardo G, Testi A, Mantarro S, Ruggiero E, et al. Autoimmune hemolytic anemia following MF59-adjuvanted influenza vaccine administration: a report of two cases. *Ann Pharmacother*. 2011;45(1):e8.
5. Marcucci R, Marietta M. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia: the elusive link between thrombosis and adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccines. *Internal and Emergency Medicine*. 2021:1-7.
6. Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2021;138(4):350-353.
7. Brito S, Ferreira N, Mateus S, Bernardo M, Pinto B, Lourenço A, et al. A Case of Autoimmune Hemolytic Anemia Following COVID-19 Messenger Ribonucleic Acid Vaccination. *Cureus*. 2021;13(5).
8. Murdych TM. A case of severe autoimmune hemolytic anemia after a receipt of a first dose of SARS-CoV-2 vaccine. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2021;10.1111/ijlh.13653.
9. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol*. 2021;100(1):37-43.
10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615.
11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416.
12. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *TheLancet*. 2021;397(10269):99-111.