

Hemólisis grave por ceftriaxona

María del Carmen Adducci, Jorge Alejandro Vázquez, Karina Trench, Rodrigo Gómez Paz, Gerardo Dip, Carlos Coronel, Rubén Pérsico y Jorge Méndez

Paciente de raza blanca caucásica, sexo femenino, de 48 años, con antecedentes de hipotiroidismo, esclerosis múltiple, reconstrucción vesical por microvejiga, hidronefrosis derecha, postrada y poliescarada, que ingresa en el Servicio de terapia intensiva por fiebre, deterioro del sensorio y hematuria. Diez días antes de su ingreso estuvo internada por infección urinaria complicada con bacteriemia por *E. coli* resistente a ciprofloxacina, por lo que fue tratada con ceftazidima con buena respuesta y finalmente enviada a internación domiciliaria en tratamiento con ceftriaxona para completar esquema antibiótico. En su domicilio evolucionó con dolores lumbares, episodios febriles, mareos y malestar general posteriores a la administración del antibiótico. La enferma consultó al Servicio de emergencias en dos oportunidades por hematuria, por lo cual se realizaron lavados vesicales. Finalmente ingresó en el hospital por deterioro del sensorio posterior a una crisis de dolores generalizados luego de una dosis de ceftriaxona. Al ingreso en el Servicio de emergencias, la paciente estaba somnolienta, normotensa, con palidez y livideces generalizadas, caída de la saturación periférica de oxígeno, abdomen distendido, taquicárdica y taquipneica, con hematuria a través de talla vesical. Con diagnóstico de shock séptico de foco urinario ingresa en terapia intensiva donde se realizan hemocultivos y urocultivo y se inicia tratamiento con vancomicina + imipenem. Desde el ingreso se observa una anemia severa con hematocrito de 20.6%, leucocitos de 13 500, plaquetas 205 000, glucosa 206, urea 118, creatinina 0.8, bilirrubina total de 1.2 TGO 138, TGP 52, FAL 46, y LDH de 1547 TP de 36% y KPTT de 38'' ácido láctico 7,4 y gasometría arterial con acidosis metabólica leve sin acidemia. Se constata anemia hemolítica, por lo que se solicita estudio inmunohematológico que informó prueba de Coombs directa positiva para anti-IgG y anti-C3d (los resultados de laboratorio se observan en la tabla 1) y se transfunde una unidad de glóbulos rojos. En las primeras horas, la paciente evoluciona en forma desfavorable con mayor deterioro del sensorio, hipotensión arterial, signos de mala perfusión distal por lo que se mantiene carga con fluidos, vasopresores (noradrenalina) y se inicia asistencia ventilatoria mecánica. Dada la grave caída del hematocrito (8%) y las alteraciones de la coagulación se transfunden

glóbulos rojos y plasma. Luego, la paciente recupera volemia pero evoluciona con insuficiencia renal, por esto se agregó furosemida al plan terapéutico.

A 48 horas del ingreso, la paciente persiste anémica, con trastornos de la coagulación a los que se agregó plaquetopenia que se trató con transfusión de plaquetas, mientras se mantuvo tratamiento agresivo del shock.

Con 72 horas de evolución, la paciente evolucionó con una notable mejoría del estado general. Se retiró tratamiento vasopresor, se redujo la dosis de furosemida ante la mejoría del ritmo diurético y se inició alimentación enteral. Los cultivos al momento eran negativos. Veinticuatro horas más tarde se suspendió furosemida y sedoanalgesia para iniciar proceso de desvinculación del respirador mecánico. Tres días después la paciente finalizó el proceso de desvinculación de la asistencia respiratoria mecánica y no requirió más transfusiones. Los cultivos se informaron como negativos, por lo que se suspendió tratamiento antibiótico. Ocho días después de su ingreso la paciente fue dada de alta de la unidad.

Previamente al alta del Servicio de terapia intensiva se realizaron las pruebas directas para detectar anticuerpos anticeftriaxona. Las pruebas consistieron en los procedimientos que se detallan a continuación.

Luego de centrifugar una muestra de sangre de la paciente se lavaron los hematíes con solución fisiológica 4 veces y se obtuvo una suspensión globular que fue utilizada para las pruebas. La suspensión globular descrita se confrontó con suero del paciente y de un control sano compatible pero no se halló aglutinación (Fig. 1-A); en cambio, cuando los hematíes se confrontaron con suero de la paciente y el fármaco problemático se observó aglutinación de los hematíes. Lo mismo ocurrió cuando se confrontó suero de la paciente con ceftriaxona y hematíes del grupo 0 de un control sano (Fig. 1-B). Las pruebas realizadas se resumen en la tabla 2.

DISCUSIÓN

Las crisis hemolíticas inmunes son una rara causa de ingreso en terapia intensiva. Por lo regular, provocan anemia severa pero no suelen ser graves, salvo en casos de pacientes portadores de cardiopatía coronaria.¹ Aunque son

TABLA 1. Valores de laboratorio de la paciente durante la estadía en terapia intensiva

	23 mar	23 mar	24 mar	25 mar	26 mar	27 mar	28 mar	29 mar	30 mar	02 abr
Hemoglobina									8.9	9.1
Hematocrito	20.3	8	8	22	24	24.7	25.6	29.3	26.4	27.3
Leucocitos		13 500	14 600		8000	6000	5300	6700	9400	11 800
Plaquetas		205 000	475 000	30 000	45 000	37 000	49 000	393 000	105 000	277 000
Glucemia		206	218	140	110		138		122	108
Urea		118	130	134	147	154	150	95	78	39
Creatinina		0.8	1.27	1.39	1.54	1.4	1.19	0.56	0.49	0.5
Tiempo de protrombina	73	36		43	59	59	59	58		62
A.P.T.T.	32	38	246	38	32	32	29	22	30	32
R.I.N.		2.16		1.86	1.4				1.21	
pH		7.34	7.34	7.47	7.52	7.54				
CO ₂		36.4	34.5	33	35.2	33.8				
E.B.		-4.2	-5.3	1.2	7.3	7				
CHO ₃		20.2	19	27.3	29	29.2				
PO ₂										
Saturación de O ₂										
Na	135	144	146	144	144	142	145	150	149	142
K	5.3	4.6	5.1	3.9	3.6	2.8	2.4	2.8	2.8	5.4
Cl	102	116	117	108	104	104	105	113	114	116
Bilirrubina total		1.2	1	1.8	1.7		1.4		1	0.8
Bilirrubina directa		0.5		0.7	0.4		0.3			
GOT		138	146	84			21			19
GPT		52	49	18			5			
Fosfatasa alcalina		46	30				48			67
Proteínas		2.2	3.56				1.9			
Ácido láctico		7.4	5.4		4.7					
Láctico deshidrogenasa			1117		470	269				

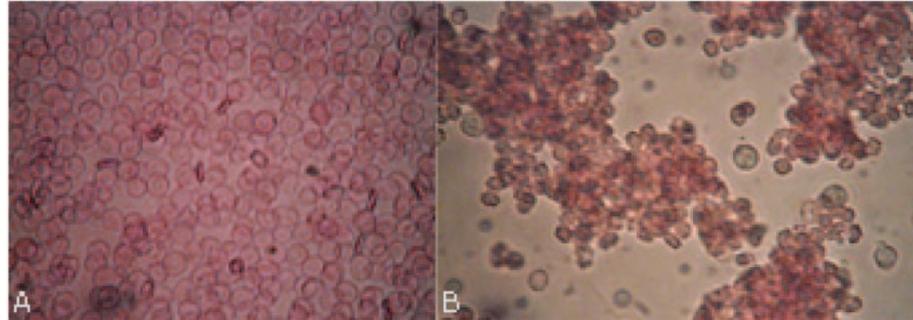
A.P.T.T, tiempo de tromboplastina parcial activado; R.I.N., razón normalizada internacional; E.B., exceso de base; GOT, transaminasa glutámico oxalacética; GPT, transaminasa glutámico pirúvica.

TABLA 2. Combinaciones realizadas entre suero control, glóbulos rojos del grupo cero, así como glóbulos rojos y suero del paciente en estudio con ceftriaxona y sin ella, para evaluar la presencia de aglutinación como marcador de la presencia de anticuerpos anticeftriaxona

Glóbulos rojos	Suero	Fármaco	Agglutinación
Paciente	Paciente	No	No
Paciente	Paciente	Sí	Sí
Paciente	Control	No	No
Paciente	Control	Sí	No
Cero	Paciente	Sí	Sí
Cero	Paciente	No	No
Cero	Control	Sí	No
Cero	Control	No	No

muchas las causas de anemia hemolítica, desde 1954 los fármacos utilizados en la terapéutica han sido implicados de manera creciente en la etiología de este trastorno.^{2,3} En este marco, las cefalosporinas se constituyeron en una causa conocida de anemia hemolítica autoinmune (AHAI),^{4,5} pero los mecanismos de producción varían según se trate de cefalosporinas de primera o de segunda/tercera generación. En el primer caso, el mecanismo de producción suele ser la adsorción del hapteno/fármaco a la membrana de los eritrocitos. El anticuerpo antifármaco (por lo general IgG no activadora de complemento) se fija al fármaco unido a la membrana y lo opsoniza, lo que favorece la destrucción de dicha célula por parte de los macrófagos esplénicos.^{4,6} Es decir, provoca una hemólisis adquirida extracorpúscular extravascular. En el resto, el mecanismo es el del llamado *complejo ternario* que

Figura 1. Frotis de sangre periférica: A) previa a la exposición a ceftriaxona, B) posterior a la exposición a ceftriaxona.



se caracteriza por la formación de un complejo inmune trimolecular constituido por el fármaco en cuestión, el antígeno unido a la membrana del glóbulo rojo y el anticuerpo que reconoce al neoantígeno. En este caso, los anticuerpos involucrados suelen ser de tipo IgG e IgM activador de complemento.^{4,5,7} Se genera, entonces, una hemólisis adquirida extracorpúscular e intravascular. En ambos casos se requiere la presencia del fármaco en el suero para que la hemólisis pueda producirse tanto *in vivo* como *in vitro*.^{4,6,7}

La ceftriaxona es un antibiótico ampliamente utilizado en todo el mundo debido a su amplio espectro contra gérmenes grampositivos y gramnegativos y a sus características farmacocinéticas, entre las cuales su vida media de eliminación de 6-8 horas provee una protección bactericida por más de 24 horas y permite la cómoda administración de una vez al día.⁸⁻¹⁰

Paralelamente, la ceftriaxona es una droga muy segura, ya que se asocia con escasos efectos adversos que se describen como hipersensibilidad, diarrea, eosinofilia, trombocitosis, leucocitopenia, elevación transitoria de las transaminasas, barro biliar y, en raras ocasiones, falla renal aguda.^{11,12} Esta mayor exposición sin duda favorece la observación de efectos adversos infrecuentes, como el presentado en este caso. Una concisa revisión de la literatura, sin embargo, nos permitió observar que esta entidad se diagnostica cada vez con más frecuencia desde que Garratty y cols.¹³ la describieron por primera vez en 1991. La hemólisis fatal ha sido descrita tanto en pacientes adultos como en pediátricos.^{6,13-16}

Tanto los casos que resultaron fatales como los no fatales^{6,11,17,18} presentaron ciertas características clínicas comunes que conviene resaltar. En primer lugar, la aparición de dolor lumbar, con palidez y episodio febril, es casi constante en la bibliografía. La aparición de hematuria y/o hemoglobinuria también es un hecho altamente frecuente. Estos signos y síntomas surgen inmediatamente o hasta una hora después de la inyección del fármaco. Por otro lado, el cuadro clínico en cuestión puede aparecer

inmediatamente luego de la primera dosis del antibiótico, pero los informes indican que la exposición puede ser más prolongada, de manera que el tiempo entre la reacción y la aplicación de la primera dosis de ceftriaxona varía desde 5 minutos a 35 días y, en algunos casos, los pacientes habían recibido previamente cursos de tratamiento con cefalosporinas de tercera generación sin presentar efectos adversos.^{6,7,11,13-15,17,18} Por otro lado, aun cuando el cuadro se ha descrito en personas previamente sanas,^{6,17,18} los enfermos portadores de trastornos que conllevan inmunocompromiso y patologías hematológicas crónicas son los que parecen estar en mayor riesgo.^{11,16,19}

Una interesante revisión llevada a cabo por Seltsam y Salama⁶ de 11 casos de anemia hemolítica inducida por ceftriaxona mostró que el test directo de antiglobulina fue positivo para anticuerpos anti-C3d, anti-IgG, o para ambos en muchos casos. Ello se repitió en otros informes tanto de pacientes adultos como pediátricos^{11,18} así como en nuestra paciente, que presentó ambos; esto último solo fue observado en 4 de los 16 casos analizados por nosotros. En cuanto a los mecanismos de hemólisis comentados creemos que, en nuestro caso, la paciente sufrió un proceso de AHAI por formación de un complejo ternario fármaco-anticuerpo-célula diana. Los puntos que refuerzan esta hipótesis son: la presencia de una hemólisis intravascular con aparición de hemoglobinemia y hemoglobinuria, la presencia de un autoanticuerpo de tipo IgM (dado que es el único anticuerpo que produce aglutinación visible sin presencia de suero de Coombs), la presencia de autoanticuerpos tipos IgG y anti-C3d, así como la presencia necesaria del fármaco para que la aglutinación se produzca^{2,4,5,7} (véase Fig. 1).

CONCLUSIÓN

Aunque se han informado pocos casos de hemólisis inducida por ceftriaxona, es probable que esta sea infrecuente aunque no excepcional, pudiendo ocurrir como intuyen Stankievich y cols.¹¹ que esté siendo subdiagnosticada. Dado que las características clínicas descritas en nues-

tro caso coinciden con descripciones de la literatura, creemos que el dolor lumbar, la fiebre y hemoglobinuria asociados con signos de hemólisis en el marco de uso de la ceftriaxona debe alertarnos acerca de esta posibilidad.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la invalorable ayuda del Dr. Claudio Parisi en el aporte de bibliografía para la discusión del presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Pearl RG, Sibbald WJ. Overview of anemia and blood management in critical care. *Crit Care Med.* 2003;31(12 Suppl):S649-50.
2. Harris JW. Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia. *J Lab Clin Med.* 1956;47(5):760-75.
3. 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.
4. Packman CH. Anemia hemolítica inmune relacionada con fármacos. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, eds., et al. *Williams Hematología.* Madrid: Marbán; 2007. Sec. V, Cap. 57, p. 503-8.
5. Garratty G. Immune cytopenia associated with antibiotics. *Transfus Med Rev.* 1993;7(4):255-67.
6. Seltsam A, Salama A. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature. *Intensive Care Med.* 2000;26(9):1390-4.
7. Shulman IA, Arndt PA, McGehee W, et al. Cefotaxime-induced immune hemolytic anemia due to antibodies reacting in vitro by more than one mechanism. *Transfusion.* 1990;30(3):263-6.
8. Mandell GL, Sande MA. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other beta-lactam antibiotics. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, eds., et al. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. Sec. XI, Cap. 46, p. 1065-97.
9. Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 1997;336(10):708-16.
10. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1525-31.
11. Stankievich E, García Arrigoni P, Rodríguez de Schiavi S. Crisis hemolítica no fatal asociada a ceftriaxone en un niño con SIDA. *Arch Argent Pediatr.* 2001;99(1):49-51.
12. Mandell GL, Sande MA. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other beta-lactam antibiotics. *Op cit.*
13. Garratty G, Postoway N, Schwellenbach J, et al. A fatal case of ceftriaxone (Rocephin)-induced hemolytic anemia associated with intravascular immune hemolysis. *Transfusion.* 1991;31(2):176-9.
14. Lascari AD, Amyot K. Fatal hemolysis caused by ceftriaxone. *J Pediatr.* 1995;126(5 Pt 1):816-7.
15. Meyer O, Hackstein H, Hoppe B, Göbel FJ, Bein G, Salama A. Fatal immune haemolysis due to a degradation product of ceftriaxone. *Br J Haematol.* 1999;105(4):1084-5.
16. Borgna-Pignatti C, Bezzi TM, Reverberi R. Fatal ceftriaxone-induced hemolysis in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(12):1116-7.
17. Ye W, Liu CW. A case of ceftriaxone-induced haemolysis complicated by acute portal vein thrombosis. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(1):152-4.
18. Dinesh D, Dugan N, Carter J. Intravascular haemolysis in a patient on ceftriaxone with demonstration of anticeftriaxone antibodies. *Intern Med J.* 2008;38(6):438-41.
19. Bernini JC, Mustafa MM, Sutor LJ, Buchanan GR. Fatal hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 1995;126(5 Pt 1):813-5.