

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 descripta 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

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

- Pearl RG, Sibbald WJ. Overview of anemia and blood management in critical care. *Crit Care Med.* 2003;31(12 Suppl):S649-50.
- Harris JW. Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia. *J Lab Clin Med.* 1956;47(5):760-75.
- 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.
- 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.
- Garratty G. Immune cytopenia associated with antibiotics. *Transfus Med Rev.* 1993;7(4):255-67.
- 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.
- 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.
- 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.
- Quagliarello VJ, Scheld WM. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 1997;336(10):708-16.
- 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.
- 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.
- Mandell GL, Sande MA. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other beta-lactam antibiotics. *Op cit.*
- 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.
- Lascari AD, Amyot K. Fatal hemolysis caused by ceftriaxone. *J Pediatr.* 1995;126(5 Pt 1):816-7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.