

Comunicación Breve

Crisis hemolítica no fatal asociada a ceftriaxona en un niño con SIDA

Dras. Erica Stankievich*, Patricia García Arrigoni* y Susana Rodríguez de Schiavi*

Resumen

La ceftriaxona es un antibiótico ampliamente usado en nuestro medio, más frecuentemente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) u otras inmunodeficiencias. Es una droga relativamente segura, con escasos efectos adversos, pero en determinadas ocasiones puede producir anemia hemolítica que, en general, es seguida de muerte. Con el objetivo de incrementar la sospecha diagnóstica de efectos adversos graves presentamos a un niño de seis años de edad con SIDA, que desarrolló una crisis hemolítica no fatal como reacción adversa no habitual producida por la administración de ceftriaxona endovenosa. Analizamos los datos clínicos sugerentes de tal efecto secundario, así como los datos de laboratorio que permitieron arribar al diagnóstico. Concluimos que, haciendo un uso racional de este antibiótico y teniendo un conocimiento profundo de las formas de presentación de sus efectos adversos severos, podríamos evitar desenlaces fatales.

Palabras clave: *pediatría, ceftriaxona, efectos adversos, hemólisis, SIDA.*

Summary

Ceftriaxone is a widely used antibiotic, especially among patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other immunodeficiencies. It is relatively safe with few side effects, one of which is usually lethal: hemolytic anemia. The case of a six years old boy with AIDS who presented a non-lethal hemolytic crisis, secondary to intravenous (IV) ceftriaxone is reported. This clinical history is presented in order to alert about the occurrence of severe side effects and to describe relevant clinical and laboratory data. We conclude that rational use of ceftriaxone and a deep knowledge about the clinical manifestations would help to prevent fatal cases.

Key words: *pediatrics, ceftriaxone, side effects, hemolysis, AIDS.*

INTRODUCCION

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que, gracias a su efecto bactericida sobre los patógenos más comunes en la edad pediátrica (incluidos los que con mayor frecuencia causan bacteriemia oculta),⁵ su larga vida media que permite su administración una vez al día y sus relativos esca-

sos efectos adversos,^{2,4} ha ganado considerable popularidad desde su introducción en 1984. Estas características, hacen que la ceftriaxona sea una droga frecuentemente elegida para el tratamiento antimicrobiano empírico en hospitales, salas de emergencias y en cuidados ambulatorios.⁷

En los últimos diez años se han informado cinco casos pediátricos de hemólisis fatal asociada a la administración de ceftriaxona por vía endovenosa. Dos de ellos, correspondieron a pacientes pediátricos con inmunodeficiencia adquirida por transmisión vertical;^{2,5} los tres restantes eran niños con algún otro tipo de inmunocompromiso secundario a su patología de base.^{3,4,6}

En este caso informamos un niño con inmunodeficiencia adquirida, que presentó anemia hemolítica asociada a la administración de ceftriaxona endovenosa; a diferencia de los casos descriptos hasta la fecha, nuestro paciente no tuvo un desenlace fatal.

HISTORIA CLINICA

El paciente era un niño de seis años y cinco meses de edad, infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), adquirido por transmisión vertical, que debió ser internado en junio de 1999 en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" por presentar compromiso del estado general, pérdida de peso, hipertermia y diarrea.

De sus antecedentes patológicos podemos destacar que a los veintidós meses de vida presentó un episodio de neutropenia asociado a una sepsis por *Escherichia coli* enteropatógena. Con posterioridad a ello, se realizó el diagnóstico de infección por VIH, adquirido en forma vertical. De acuerdo a su estado clínico e inmunológico, el niño se encontraba en estadio

* Hospital Nacional de Pediatría
"Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:
Dra. Erica Stankievich.
11 Kaye Plaza Apt: F2.
Hamden, C.T. 06514.
EE.UU.

C3 de la clasificación del Centers for Disease Control and Prevention (CDC).¹ En esta internación se inició un tratamiento antirretroviral y se indicó profilaxis antibiótica para infecciones oportunistas.

En su evolución clínica padeció en reiteradas ocasiones episodios de diarrea crónica, desnutrición, neumonitis con hipoxemia, neumonía bacteriana y episodios de otitis media aguda supurada, por lo cual recibió diferentes tipos de antibióticos en varias oportunidades, incluidas cefalosporinas de tercera generación, sin presentar reacciones adversas de relevancia. Dada la persistencia de una alteración hematológica que incluía anemia y neutropenia, se efectuó una punción de médula ósea obteniéndose del examen microscópico un resultado normal. Se diagnosticó infección sistémica por micobacterias atípicas, por lo cual se inició el tratamiento correspondiente para la infección en curso. A pesar del tratamiento antirretroviral combinado persistió el ascenso de la carga viral y el severo compromiso inmunológico, por lo cual se indicó un nuevo esquema antirretroviral con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), nelfinavir, saquinavir y nevirapina, a partir del cual mejoró su cuadro clínico y presentó un buen progreso de peso.

El niño continuó recibiendo el último esquema antirretroviral mencionado hasta la actualidad, además de trimetoprima sulfametoxazol, etambutol y claritromicina en dosis profilácticas.

A los seis años y cinco meses de vida, el paciente consultó por compromiso del estado general e hipertermia. Al examen físico, se observó un franco deterioro clínico, con adelgazamiento, palidez, fiebre, facies afilada por consunción de la grasa subcutánea (probablemente como efecto adverso de los antirretrovirales), candidiasis oral, rales crepitantes en ambas bases pulmonares, abdomen distendido y hepatoesplenomegalia. En los exámenes de laboratorio se encontraron los siguientes hallazgos patológicos: en el hemograma presentaba leucopenia, mostrando un recuento de glóbulos blancos (GB) de $2.300/\text{mm}^3$, con 65% de GB segmentados (recuento total de $1.495/\text{mm}^3$); 27% de linfocitos y 8% de monocitos. La concentración de hemoglobina (Hb) era de 12,5 g%, el recuento de

plaquetas era de $232.000/\text{mm}^3$ y se aisló en dos de los hemocultivos *Streptococcus pneumoniae*. Se decidió medicar al paciente con ceftriaxona endovenosa (EV) a una dosis de 80 mg/kg/día, en una dosis diaria y con fluconazol por vía oral (VO), sin suspender ninguno de los medicamentos que tenía previamente indicados. El niño evolucionó favorablemente, con remisión de la temperatura, mejoría franca del estado clínico y recuperación paulatina de peso. Al sexto día de internación, el paciente presentó un episodio de dolor agudo en la zona lumbosacra, acompañado de palidez mucocutánea. El episodio duró aproximadamente 1-2 minutos. Se indicó al paciente decúbito dorsal, con lo cual cedió el dolor. Este mismo episodio, con iguales características, se repitió a las 24 y 48 horas siguientes, acompañado en estas oportunidades de hematuria e hipertermia.

Se solicitaron análisis de laboratorio que mostraron un descenso en la concentración de la hemoglobina de 11,2 g% a 7,7 g%, presencia de esferocitos y policromatofilia y un recuento de reticulocitos del 10%. Se realizó una reacción de Coombs directa que arrojó un resultado positivo; la enzima láctico deshidrogenasa (LDH) se encontró elevada: 859 U/I (valor normal: 0-300).

Se caracterizaron los episodios como crisis hemolíticas y se estableció una relación temporal con la administración de ceftriaxona (el primero ocurrió 40 minutos después de la administración del fármaco y los siguientes, en forma inmediata). La sintomatología desapareció al suspender ese antibiótico.

Se realizó una prueba inmunohematológica donde se observó: prueba de Coombs directa positiva: poliespecífica, positiva ++; monoespecífica: anti-inmoglobulina G: negativo, anti-factor del complemento 3d-3b (C3d-C3b): positivo++. Se detectaron por técnica con buffer PBS y SBB, anticuerpos anti-cefalosporina-ceftriaxona.⁴ De esta manera se confirmó la hipótesis diagnóstica, no considerándose necesario en esa oportunidad realizar una punción de médula ósea.

DISCUSION

En los últimos años se ha incrementado el uso de ceftriaxona en los pacientes

pediátricos debido a su amplio espectro bactericida, a la posibilidad de administrarla sólo una vez al día y a sus escasos efectos adversos, que se describen como hipersensibilidad (2%), diarrea (2%), eosinofilia (6%), trombocitosis (5%), leucocitopenia (2%), elevación transitoria de las transaminasas y barro biliar (más frecuente en niños pequeños y dependiente de la dosis) y en raras ocasiones, fallo renal agudo.⁷ La hemólisis fatal ha sido descrita en adultos² y en cinco pacientes pediátricos.

Existe una amplia lista de fármacos capaces de inducir hemólisis en niños. Las cefalosporinas de primera generación raramente la producen pero, con el incremento de la utilización de cefalosporinas de segunda y tercera generación, la incidencia de este efecto adverso ha aumentado.

Los mecanismos inmunes descriptos para las cefalosporinas de primera generación difieren de los desarrollados para los de segunda y tercera.⁵ En estas últimas se detecta la presencia de complejos inmunes de anticuerpos inmunoglobulina M-droga que se unen a la membrana del eritrocito y activan la cascada del complemento causando hemólisis intravascular.⁷

En nuestro paciente, con diagnóstico de SIDA y neumonía con bacteriemia, se sospechó intolerancia a la ceftriaxona luego del tercer episodio de dolor lumbar y palidez, presentándose éstos a partir del sexto día de iniciado el tratamiento con ceftriaxona endovenosa.² Nuestro paciente, al igual que los otros informados, ya había recibido anteriormente otras series de tratamientos con cefalosporinas de tercera generación sin presentar efectos adversos.⁴

El niño presentó evidencias de hemólisis intravascular caracterizada por palidez, hematuria, disminución de la hemoglobina, reticulocitosis, esferocitosis, elevación de la LDH y prueba de Coombs directa positiva. La presencia de anemia hemolítica inmune (AHI) asociada a la ceftriaxona fue confirmada por una prueba inmunohematológica que reveló anticuerpos anti-ceftriaxona.

La incidencia de AHI inducida por ceftriaxona u otras cefalosporinas de terce-

ra generación podría estar siendo subdiagnosticada y algunos casos probablemente no hayan sido informados.

Nuestro paciente y la revisión bibliográfica realizada nos alertan acerca de los potenciales efectos hemolíticos fatales y no fatales que pueden ocurrir luego de la administración endovenosa de la ceftriaxona. Los pacientes que se consideran de mayor riesgo son aquellos que presentan alguna enfermedad con inmunocompromiso,^{2,7} patologías crónicas hematológicas,³ como anemia hemolítica, en los cuales se debería usar este fármaco con precaución o considerar su administración intramuscular y así minimizar el riesgo de hemólisis.⁴ También se debe estar atento a los síntomas referidos por el paciente para poder interrumpir la administración del antibiótico. El dolor lumbar fue el hallazgo clínico más constante, acompañado de palidez brusca. Es de destacar que los síntomas pueden comenzar en forma inmediata a la administración de la droga o luego de 45 minutos de completada la dosis.^{4,7} Consideramos necesario en esta ocasión hacer mención del uso racional de antibióticos, especialmente de la ceftriaxona. ■

BIBLIOGRAFIA

1. CDC, 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 N° RR.12.
2. Moallem HJ, Garratty G, Wakeban M, Dial Sh et al. Ceftriaxone-related fatal hemolysis in an adolescent with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1998; 133: 279-281.
3. Scimeca P, Weinblatt M, Boxer R et al. Hemolysis after treatment with ceftriaxone. *J Pediatr* 1996; 128: 163.
4. Lascari A, Amyot K. Fatal hemolysis caused by ceftriaxone. *J Pediatr* 1995; 126: 816-17.
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: 1116-17.
6. Bernini JC, Mustafa MN, Sutor LJ, Buchanan GR. Fatal hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1996; 128: 163.
7. Adu A, Congeni BL, Yogev R, Mustafa MM, Banerjy A. Ceftriaxone: use in children pediatric pharmacotherapy. *Monthly Review Health Care Professionals Children's Medical Center* 1997; 3: 1-7.