

Choque anafiláctico asociado a ceftriaxona, caso clínico y revisión bibliográfica

Luis del Carpio-Orantes,^a Hugo Alberto Azuara-Trujillo^b

Anaphylactic shock associated with ceftriaxone, case report and literature review

This study presents a case of anaphylactic shock in a senile patient, who had a biphasic event associated with the administration of a beta-lactam cephalosporin (ceftriaxone), needing stay in the intensive care unit and support with vasoactive amines, which it is rare to see in this issue, already being in itself a difficult diagnosis and often undervalued by rejecting causes of shock in a senile patient other than cardiogenic or septic. Also, a case review is made based on epidemiological issues, clinical and paraclinical diagnosis, and current treatment implications based on current international guidelines and a review of the topic.

Keywords	Palabras clave
Ceftriaxone	Ceftriaxona
Anaphylaxis	Anafilaxia
Histamine	Histamina
Epinephrine	Epinefrina

Paciente femenina de 88 años de edad, con historial de cardiopatía mixta, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca crónica compensada, taquiarritmia tipo fibrilación auricular controlada y EPOC (figuras 1 y 2). Cuadros de infección respiratoria y urinaria frecuentes, en tratamiento con ceftriaxona 1 gr intramuscular (IM) semanal por 6 meses (a manera de profilaxis de infecciones recurrentes, indicado por facultativo); asimismo había recibido un curso con amikacina 500 mg IM diarios por 7 días. Sin alergias documentadas previamente.

Ingresa a sala de choque, tras administración de dosis de ceftriaxona 1 gr IM (30 minutos postaplicación, al parecer se cambió de una marca comercial a otra y se administró en su domicilio hidrocortisona 100 mg IM), presentando obnubilación, palidez, angioedema importante afectando párpados, región labial y lengua; sin insuficiencia respiratoria.

Se identifica obnubilación, con edema palpebral importante así como labial y lingual, eritema generalizado; hipotensión marcada a su llegada, con presión arterial (T/A) 60/40 mmHg, taquiarritmia con 105 lpm, por monitor en ritmo de fibrilación auricular, crépitos infraescapulares bilaterales sin espasmo, saturación por oximetría de pulso de 95 %, sin compromiso abdominal ni distal. Temperatura de 36 °C.

El manejo inicial consistió de forma simultánea:

Líquidos intravenosos

- Solución salina 0.9 % 1000 cc en bolo dosis única
- Almidón 500 cc en bolo dosis única
- Se deja solución salina 1000 cc para 12 h de base

Manejo farmacológico

- Adrenalina, 1 mg subcutáneo (SC) dosis única
- Metilprednisolona 500 mg intravenoso (IV) en bolo, seguido de 125 mg IV cada 8 h
- Difenhidramina 30 mg IV cada 8 h
- Norepinefrina en infusión a dosis de 0.05 mcg/kg/min (0.3 mg/h)
- Se agregó manejo cardiovascular y tromboprofilaxis (digoxina, furosemide, enoxaparina)

^aUnidad de Cuidados Intensivos, Hospital D' María, Veracruz, Veracruz, México

^bDepartamento de Alergología e Inmunología, Hospital General de Zona 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hermosillo, Sonora, México

Comunicación con: Luis del Carpio-Orantes

Teléfono: 923 1440, 931 3626, 932 2124

Correo electrónico: neurona23@hotmail.com

Recibido: 22/09/2014

Aceptado: 12/02/2015

En el presente trabajo se presenta el caso de un choque anafiláctico en una paciente senil, quien tuvo un evento bifásico asociado a la administración de un betalactámico cefalosporínico (ceftriaxona), ameritando estancia en la unidad de cuidados intensivos y con soporte de aminas vasoactivas; lo cual es raro de apreciar respecto de este tema, siendo ya, de por sí, el

diagnostico difícil y muchas veces infravalorado al descartar causas de choque diferentes del cardiogénico o séptico en un paciente senil. Asimismo, se hace una revisión del caso desde cuestiones epidemiológicas, del diagnostico clínico y paraclínico, así como de las implicaciones actuales del tratamiento basándose en guías internacionales actuales y una revisión del tema.

Resumen

Se ingresó a la unidad de cuidados intensivos para vigilancia, ya con signos vitales dentro de la normalidad (T/A 120/50 mmHg, TAM 73 mmHg, FC 85 lpm, FR 18 rpm, temperatura de 36 °C). Afortunadamente no requirió manejo invasivo de la vía aérea, ameritando la infusión de norepinefrina por espacio de 24 horas; así como de manejo esteroideo y antihistamínico parenterales por 5 días, durante este lapso de tiempo destacó presencia de falla cardíaca crónica agudizada, así como elevación de procalcitonina y dímero D, por proceso séptico respiratorio y urinario el primero, y el segundo asociado a falla cardíaca, ya que se descartó componente tromboembólico, llamando la atención la elevación exagerada de la procalcitonina en ausencia de una neumonía grave o datos de sepsis severa franca, probablemente se asoció a la reacción de hipersensibilidad (cuadro I).

Fue vista por el servicio de Cardiología, quien realiza ecocardiograma encontrando FEVI 60 % y movilidad segmentaria conservada, sin disfunción valvular. También fue revisada por Neumología, quien concluyó una bronquitis crónica agudizada (exacerbación infecciosa de bronquitis crónica, sin criterio para neumonía comunitaria).

Por la infección respiratoria, se optó por iniciar levofloxacin 750 mg IV/día, 6 horas posteriores al evento, presentando de nueva cuenta angioedema en menor grado sin datos de hipotensión, que revirtió a dosis extra de difenhidramina (20 mg), se mantuvo en vigilancia y se realizó determinación de IgE sérica así como degranulación de basófilos específica; se intentó prueba con macrólidos orales a dosis baja, con adecuada tolerancia, se egresó por mejoría clínica sin evidencia de reacción alérgica alguna.

Se concluyó reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE a ceftriaxona, llamando la atención que la paciente ya había estado en contacto con dicho fármaco por 6 meses previos, y pese a ello, la reacción fue de choque anafiláctico, asimismo destacó la gran

elevación de procalcitonina sin correlación clínica con sepsis severa, y el dímero D que se asocio a la falla cardíaca, la cual era crónica agudizada por el mismo proceso de la anafilaxia. Consideramos que no hubo criterio para choque séptico ni cardiogénico, ya que el primero se asocia a una franca sepsis severa previa y a un proceso de respuesta inflamatoria sistémica inicial, la cual no fue patente en esta paciente; asimismo, el ecocardiograma descarta una disfunción ventricular severa, con una FEVI aceptable, lo cual descarta un choque cardiogénico.

Llama la atención la segunda reacción a la administración de levofloxacin, la cual inicialmente se pensó también como una reacción de hipersensibilidad secundaria a dicho fármaco, sin embargo la degranulación de basófilos a levofloxacin fue negativa, lo cual hace pensar que coincidieron la administración del segundo antimicrobiano con una probable res-

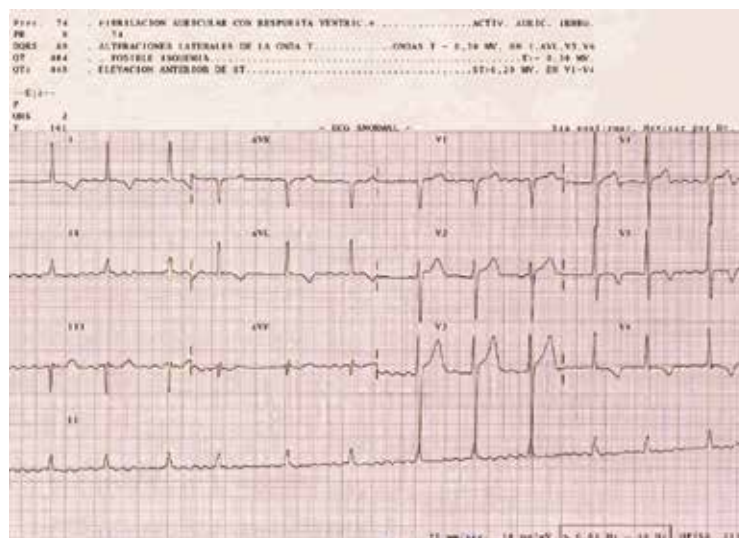


Figura 1 Electrocardiograma que demuestra taquiarritmia tipo fibrilación auricular

puesta bifásica, presentando sintomatología alérgica de nueva cuenta, a 6 horas del evento inicial.

Choque anafiláctico

El choque anafiláctico, o anafilaxia propiamente dicha, se trata de una injuria generalizada asociada a una respuesta de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE (tipo I), de inicio súbito en la que hay severo compromiso hemodinámico y multiorgánico de no recibir un adecuado tratamiento, que puede causar la muerte.

Prevalencia

Su prevalencia es de 2 %, aunque esta es variable, y parece incrementarse conforme más jóvenes son los afectados. En Dinamarca reportó una prevalencia de 3.2 casos por cada 100 000 habitantes al año, mientras que en los Estados Unidos fue de 7.6 casos por cada 100 000 habitantes, la cual fue inducida por alimentos en un 30 a 50 % de los casos. En México no hay estadísticas precisas.

En el mes de junio del año 2014 se realizó el congreso de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica, donde se presentó un cartel titulado: Anafilaxia drogoinducida en Latinoamérica, con la participación de médicos latinoamericanos, incluidos mexicanos, los cuales concluyen que el grupo farmacológico de mayor riesgo son los antiinflamatorios no esteroideos, seguidos de los antibióticos betalactámicos y no betalactámicos. Con una prevalencia de anafilaxia de 28.8 % (y de estos casos, 47 % con anafilaxia severa, reportándose choque asociado en el 28 % y recibiendo epinefrina 23 %), siendo los síntomas respiratorios y gastrointestinales los de mayor incidencia.¹



Figura 2 Radiografía de tórax que demuestra patrón bronquítico crónico con bronquiectasias hiliares y basales (EPOC)

Etiología

Dentro de las etiologías, teóricamente cualquier agente capaz de activar los basófilos o mastocitos puede desencadenar anafilaxia. Casi siempre se asocia a alergias medicamentosas (principalmente antibióticos, de entre los que destacan las penicilinas y sus relacionados) y a los alimentos (hasta un 30 a 50 % de los casos, siendo los más frecuentes: semillas, tales como nueces y cacahuates; mariscos y pescados, leche, huevo), picaduras de insectos, e inmunoterapia subcutánea; son raras las reacciones asociadas a ejercicio (que se relacionan con ingesta de alimentos) y la anafilaxia idiopática.^{3,4}

Factores de riesgo

Se han identificado factores de riesgo, el asma (incluso controlada), la EPOC y el embarazo tienen alta incidencia; así como algunas enfermedades cardiovasculares, rinitis alérgica, eccema y mastocitosis. El consumo de algunos medicamentos: antihistamínicos como la difenhidramina, clorfeniramina (paradójicamente), y alguna medicación cardiovascular como los IECA y los betabloqueadores (que pueden enmascarar muchos síntomas cardiovasculares), se han asociado con anafilaxia mortal.³

Fisiopatología

La fisiopatología destaca una reacción mediada por IgE, en la cual un alérgeno diverso activa los mastocitos y basófilos a través de su unión con la IgE específica y por su receptor de alta afinidad (FcεR1) en la superficie celular, estimulando que las sustancias previamente formadas y acumuladas en gránulos de dichas células (principalmente histamina, triptasa, heparina, quimasa y citocinas), inicien el proceso de degranulación celular, con lo que se liberan, siendo la histamina la de mayor proporción, que inicia sus efectos a nivel cardiopulmonar, a través de los receptores H1, produciendo prurito, rinorrea, taquicardia y broncospasmo; y la activación simultánea de los receptores H1 y H2, cefalea, rubor e hipotensión. Asimismo, la unión de la histamina a los receptores H1, condiciona activación de las células endoteliales con lo que se produce transformación de L-Arginina en óxido nítrico, con la subsecuente vasodilatación, iniciando el estado de choque. A su vez se produce liberación de otros mediadores, como la prostaglandina PGD2 que favorece el broncospasmo y la vasodilatación generalizada. Los cisteinil leucotrienos actúan en la respuesta inflamatoria, el leucotrieno C4 estimula la formación de LTD4 y LTE4 que conllevan a hipotensión arterial, broncospasmo y producción de moco durante la anafilaxia. Otras vías que se activan de manera secundaria son el sistema calicreína-cinina, la

cascada de la coagulación y el sistema fibrinolítico, que finalmente conllevarán a disfunción orgánica múltiple y muerte, algo similar a lo ocurrido en otros estados de choque, como el séptico. La triptasa es la única proteína que se concentra en los gránulos de los mastocitos, sus concentraciones plasmáticas se relacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia.^{3,4}

Diagnóstico

El diagnóstico debe ser clínico, y casi siempre se asocia un alérgeno (fármacos o alimentos) que desencadena la respuesta inmune e inflamatoria, con el subsecuente cuadro clínico, el cual puede iniciar en segundos u horas, siendo lo más frecuente en la primera hora de exposición al alérgeno, que inicialmente afecta las mucosas y la piel (angioedema, dermatitis maculopapular generalizada), extendiéndose al aparato respiratorio (siendo el órgano de choque principal, con broncoespasmo severo, en ocasiones irreversible), así como alteraciones hemodinámicas que conducen al estado de choque, siendo los datos cardinales de las complicaciones cardiovasculares, la hipotensión (secundaria a la extravasación de líquidos) y la vasodilatación, las cuales producen un estado de choque mixto (distributivo e hipovolémico), donde el volumen sanguíneo puede disminuir un 35 % en los primeros diez minutos. La disminución del gasto cardiaco se debe al pobre retorno

venoso y a la isquemia miocárdica, en este factor la hipoxemia es concomitante con anafilaxia grave.^{2,3,4}

Se han enlistado criterios diagnósticos precisos, todos sobre una base clínica

- Comienzo agudo, súbito del cuadro, con afectación a piel y mucosas (80 a 90 % de los pacientes) además de alguno de las siguientes:
 - Compromiso pulmonar (disnea, sibilancias o broncoespasmo, estridor, hipoxemia)
 - Hipotensión arterial y/o compromiso de órganos diana relacionados a hipotensión (síncope, oliguria, etc.)
- Dos o más de los siguientes datos, que se producen posteriores al contacto con un alérgeno:
 - Afectación de piel y/o mucosas en forma de rash, urticaria generalizada, angioedema
 - Compromiso pulmonar
 - Hipotensión y síntomas asociados (síncope, hipotonía, incontinencia)
 - Síntomas gastrointestinales (nauseas, vomito, cólico, calambres abdominales)
- Hipotensión arterial posterior a la exposición al alérgeno:
 - Población pediátrica: hipotensión según grupo etáreo y/o disminución del 30 % de la tensión arterial sistólica (TAS) basal
 - Adultos: TAS < 90 mmHg o disminución del 30 % de la TAS basal

Cuadro I Evolución clínica y bioquímica en la unidad de cuidados intensivos

	11 enero Ingreso UCI	13 enero Egreso UCI	15 enero	17 enero Egreso hospital
Hemoglobina	13.3 g	11.8 g	12 g	12.1 g
Leucocitos	14 400	11 500	8 400	7 500
Plaquetas	260 000	236 000	220 000	255 000
Glucosa	226 mg	149 mg	89 mg	93 mg
Creatinina	1.3 mg	1.3 mg	1.1 mg	1.0 mg
BUN	22.75 mg	23 mg	22 mg	23 mg
Na/K	136/3.9 mmol	134/4.3 mmol	138/4.0 mmol	140/4.5 mmol
CPK	128 UI			
CKMB	19 UI			
Pro BNP	1616 pg		400 pg	130 pg
Procalcitonina	12.23 ng	11.05 ng	2 ng	0.2 ng
Dímero D	1.5 ug	0.9 ug	0.2 ug	0.1 ug
IgE sérica (positiva +87 UI)				143 UI/ml
Degranulación de basófilos específica (Positiva: + 30 %)				Ceftriaxona 34.6 % Amikacina 27.7 % Levofloxacin 25.4 %

Casi siempre las reacciones anafilácticas son monofásicas, sin embargo en un 20 % de los pacientes, especialmente en población adulta, hay ciclos bifásicos, que se caracterizan por un cuadro inicial de choque anafiláctico, el cual remite y que al cabo de 1 a 8 horas (12 horas para algunos autores) de la primera exposición, se presenta nuevamente, siendo importante la vigilancia hospitalaria en quienes han presentado un choque anafiláctico por esta razón.

Como pruebas confirmatorias se pueden medir algunas sustancias que en condiciones agudas muestran elevación importante y están, casi siempre, relacionadas al contexto agudo, concluyentes para el diagnóstico:

- Triptasa total, debiéndose obtener la muestra entre los 15 minutos y las 3 primeras horas de iniciado el cuadro agudo. Debe tomarse en cuenta que los niveles de triptasa también se incrementan con el infarto miocárdico, la embolia de líquido amniótico, politrauma, etc. Los niveles séricos muy elevados (mayores a 11.4 ng/mL, se relacionan con mastocitosis o desórdenes clonales de las células mastoideas (debiéndose optar por la medición de triptasa alfa y beta, esta última relacionada a la degranulación de basófilos).
- Histamina sérica y urinarias, obteniendo la muestra entre los primeros 15 minutos a 1 hora de haber iniciado el cuadro agudo, tienen mayor sensibilidad y especificidad para apoyar el diagnóstico clínico. Debe tomarse en cuenta que esta se puede elevar en escombroidosis (consumo de peces de carne roja ricos en histamina).
- Existen otras sustancias poco usuales o en vías de experimentación, tales como el factor activador de plaquetas, carboxipeptidasa A3 de mastocitos, triptasa B madura, quimasas, etc.
- La IgE sérica y la degranulación de basófilos tienen baja sensibilidad y especificidad, sirven para determinar el componente alérgico no específico y algunas alergias específicas a fármacos, respectivamente.

Tratamiento

Una vez identificado el estado de choque, el tratamiento precoz es de suma importancia ya que de desencadenarse lesión multiorgánica, el pronóstico es sombrío.

Todas las guías de tratamiento marcan como el fármaco de primera elección la adrenalina (epinefrina), principalmente por vía intramuscular y con la recomendación de ser aplicada sobre la cara externa del muslo para una mejor absorción (recomendación clase A). La dosis es de 0.01 mg/kg de una solución al 1:1000 (1 mg/ml), siendo la dosis máxima en adultos

de 0.5mg y en niños de 0.3mg, la cual se puede repetir cada 5 a 15 minutos, siendo lo habitual una mejoría importante tras dos dosis.^{3,4}

De forma agregada se recomienda terapia de resucitación hídrica con solución salina isotónica (0.9 %), en bolo rápido de 1 a 2 litros, o a razón de 5 a 10 ml/kg en el adulto, y 10 ml/kg en los niños durante los primeros 5 a 10 minutos de iniciado el cuadro. Asimismo, se recomienda oxigenoterapia continua, vigilancia del estado neurológico y, de requerirse, manejo avanzado de la vía aérea, así como maniobras de reanimación cerebro-cardio-pulmonar.

Cuando con la administración de epinefrina IM/SC no se logra revertir el cuadro de choque anafiláctico, es imprescindible el empleo de otras sustancias vasoactivas que tienen como objetivo abatir la vasodilatación sistémica ocasionada, siendo estos medicamentos de alto riesgo y de manejo cuidadoso, por lo cual debe hacerse siempre en medio hospitalario e idealmente en una sala de cuidados intensivos (recomendaciones clase A-B).^{5,6}

- Epinefrina en infusión a dosis variable (dosis 1:10 000 a razón de 1 a 10 mcg/min) de haber fallo en las dosis intramusculares iniciales y tras la resucitación hídrica.
- Norepinefrina, a menudo en infusión continua con dosis variable (0.1-0.4 mcg/kg/min, con dosis máxima de 0.6 mcg/kg/min).
- Vasopresina (choque persistente o vasopléjico), en bolo intravenoso de 40 UI, o bien en infusión continua a dosis variable (0.01-0.04 UI/min).

Fármacos de segunda línea, con evidencia de recomendación clase C, que se pueden iniciar de forma concomitante, para una mejor resolución del choque anafiláctico son:⁷

- Atropina en bolo intravenoso, en caso de bradicardia que favorezca la descompensación hemodinámica.
- Corticosteroides (inflamación y espasmo bronquial), idealmente metilprednisolona 125 mg intravenoso cada 6 horas en adultos, o 1-2 mg/kg/día en pediátricos. Hidrocortisona 200 mg/día en adultos, 100 mg/día en niños.
- Antihistamínicos, inhibidores H1 (urticaria), difenhidramina 25 a 50 mg intravenoso en bolo único o cada 8 horas, dependiendo de la reacción. En niños a dosis de 1-2mg/kg. Clorfeniramina 10mg intravenoso en bolo en adultos, 2.5-5 mg en niños.
- B2 Agonistas (espasmo bronquial), salbutamol o albuterol en nebulización con 0.5 ml de una solución al 0.5 %, o dos inhalaciones del inhalador de dosis media hasta completar 3 dosis. En pacientes que han tomado betabloqueadores (que tienen mayor susceptibilidad a cuadros más severos y

refractarios), se recomienda el empleo de isoproterenol a dosis elevadas (hasta 80 veces la dosis normal), para revertir el bloqueo de los receptores beta.

- Inhibidores H2, ranitidina 50 mg intravenoso en bolo y cada 6-8 horas en adultos, 1 mg/kg/dosis en niños.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Jares, EJ., Sanchez-Borges, M., Gomez, M., et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Volume 113, Issue 3, Pages 282–289, September 2014.
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park H-S, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY-H. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-437.
3. Simons FER, Arduzzo LRF, Bil_o MB, El-Gamal YM, Ledford DK, et al. The Update 2012: "World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis". *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, 12:389-399.
4. Simons FER, Arduzzo LRF, Bil_o MB, El-Gamal YM, Ledford DK, et al. The "World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis". *World Allergy Organization Journal* 2011;2(3):13-36 on February 24, 2011.
5. Kim, Harold & Fischer, David. Anaphylaxis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011, 7(Suppl 1):S6
6. Simons FER. Anaphylaxis: Recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625-36.
7. Mendoza Magaña, MJE., Rosas Vargas, MA., Guillen Escalon, JE. Et-al. Anafilaxia y Choque Anafiláctico. *Revista Alergia México* 2007;54(2):34-40.