

Revisión de tema

Alteraciones hematológicas producidas por el uso prolongado de la ceftriaxona.

Haematological alterations due to the prolonged use of ceftriaxone.

Pablo-Andrés Senior-Betancur^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana-Medellín (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Pablo Andrés Senior Betancur

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3323-0518>

Facultad de Medicina

Universidad Pontificia Bolivariana Medellín (Colombia).

E-mail: pablo.senior@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 12 de julio de 2021.

ACEPTADO: 21 de febrero de 2022.

RESUMEN

A lo largo del tiempo se ha aumentado el uso de antibióticos empíricamente, por ello se han podido evidenciar nuevos desenlaces secundarios al uso de estos. El objetivo del artículo es ampliar el conocimiento sobre la ceftriaxona, observando de manera directa los efectos no deseados que puedan presentarse. Para ello se realizó una revisión de literatura en la base de datos PubMed, con el uso de palabras claves como “efectos adversos relacionados con medicamentos”, “ceftriaxona”. Se evidenció efectos de importancia clínica, pero no es concluyente si el principal factor es el medicamento. Asimismo, la cantidad de casos reportados son muy pocos. Se concluye que la ceftriaxona, aunque pueda traer consigo efectos adversos graves, es un medicamento seguro, debido a que la incidencia de casos generados por este fármaco es muy baja. Además, se deben cumplir condiciones específicas como el uso prolongado y/o altas dosis de este.

Palabras clave: Ceftriaxona, hematología, cefalosporinas, utilización de medicamentos, efectos adversos relacionados con medicamentos, antibacterianos

ABSTRACT

Over the time the use of antibiotics has been increased empirically. Therefore, new secondary outcomes have been evidenced. The objective of this article is to expand the knowledge about the ceftriaxone, mainly of the side effects that could appear in the process. A literary review was made in the database “PubMed”, using keywords such as “ceftriaxone”, “drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”. Through this article was found, that ceftriaxone can cause some serious side effects, but it wasn't conclusive, that this drug was the principal factor. Furthermore, the numbers of cases are extremely low. In conclusion, the ceftriaxone is a safe anti-bacterial agent, because the presentation of side effects is very rare. Also, it must fulfill some specific conditions such as prolonged use or high doses to generate an adverse effect.

Key words: Ceftriaxone, hematology, cephalosporins, drug utilization, drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, anti-bacterial agents

Senior-Betancur PA. Alteraciones hematológicas producidas por el uso prolongado de la ceftriaxona. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(2):25-29.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

Las cefalosporinas son antibióticos altamente conocidos y utilizados en el ámbito tanto clínico como ambulatorio. Esto se debe a diferentes características del mismo fármaco; su amplio espectro, su disponibilidad y su bajo costo, haciéndolo así muy atractivo para las diferentes instituciones prestadoras de salud.¹⁻³ Debido a su fácil acceso se puede ver aumentada la mala praxis con respecto a la administración, dando como resultado la aparición de efectos adversos.⁴⁻⁶

Estos incidentes secundarios pueden ser de importancia médica, debido a que puede comprometer funciones de ciertos sistemas, tales como el sistema circulatorio.⁷ Pueden ocurrir trastornos que son de vital importancia como la agranulocitosis u otros similares de menor importancia (trombocitopenia, leucopenia, entre otros).⁸ Sin embargo, todos ellos pueden generar alteraciones en el bienestar de las personas.

Para la revisión se llevó a cabo una revisión en la literatura en la plataforma PubMed desde el 23 de abril del 2021 hasta septiembre, en donde se utilizaron palabras claves como “ceftriaxona”, “hematología”, “cefalosporinas”, “utilización de medicamentos”, “efectos adversos relacionados con medicamentos”.

EPIDEMIOLOGÍA

En países en vía de desarrollo es común encontrar la utilización de la ceftriaxona como agente antimicrobiano favorito, gracias a su amplio espectro. Generalmente, se utiliza por medio del comprimido, pero en el servicio de hospitalario, es común encontrarla de manera intravenosa.⁹ Esta se administra por infusión la mayoría de las veces, aunque puede tener ciertas variantes en enfermedades más complejas como la sepsis.⁹ Es importante destacar que la ceftriaxona es principalmente utilizada de forma empírica y no como tratamiento específico para cierto tipo de infecciones.¹⁰

En un país en desarrollo, como lo es Ghana, se encontró que las patologías más frecuentes tratadas con la ceftriaxona fueron: coinfección de malaria con otro tipo de bacteria (19,9%), infecciones del tracto urinario (11,6%), sepsis (9,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (5,6%), entre otras.¹¹ Por otro lado, en un estudio realizado en Etiopía se encontró que la utilización de este fármaco se dirigía principalmente a neumonía adquirida en la comunidad, con la única utilización para ser un tratamiento rutinario en este tipo de enfermedad.^{12,13} Además, en Trinidad (España), se detectó que la ceftriaxona era suministrada de mismo modo que en el anterior estudio, ya que allí alrededor del 68% que fueron incluidos en el estudio se les ordenó una terapia empírica con el medicamento.¹⁴

ESPECTRO ANTIMICROBIANO

Para comprender de manera adecuada el manejo del medicamento, se debe observar los lugares en donde se observa la mayor incidencia de infecciones que son tratadas con ceftriaxona.

Entre las infecciones más prevalentes, que son adquiridas en el ámbito extrahospitalario, se encuentra la meningitis bacteriana. Esta afecta en mayor proporción a personas en la niñez residentes en naciones africanas, ya que en estos sitios no se han desarrollado procesos de inmunización eficiente contra los principales patógenos (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).¹⁵⁻¹⁸ Estas cifras aumentan considerablemente con respecto a USA o países de la nación europea (0,9 por 100.000 y 0,8 por 100.000 habitantes respectivamente),¹⁹ alcanzando valores de incidencia sobre los 24,7 por 100.000 habitantes.²⁰

La otitis media aguda es otra infección cuyo principal plan terapéutico es la ceftriaxona.²¹ Según estadísticas globales, estos casos son más prevalentes en niños.²² Por lo general, son causadas por virus, sin embargo, de un 40 a 50% de los casos son causados por *S. pneumoniae*, seguido de las cepas no tipificables de *Haemophilus influenzae* (30% a 40%), *Moraxella catarrhalis* (10% a 15%) y por último el *S. pyogenes* o *S. aureus*.²³

Por último, la neumonía adquirida en la comunidad es otra de las patologías más comunes que son tratadas con este tipo de medicación.^{24,25} A nivel mundial, se encuentra una incidencia alrededor de 429.2 millones de casos anuales.²⁶ Además, es la principal causa de muerte por procesos infecciosos en territorio estadounidense. Cabe resaltar que los más afectados son las personas de la tercera edad.²⁶

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LA CEFTRIAXONA

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que posee unas características que lo convierten en un antibiótico útil a la hora de tratar cierto tipo de infecciones.²⁷ Este tiene presentaciones tanto en comprimido como de manera líquida: esta es utilizada principalmente en el ambiente hospitalario mientras que la otra es de manejo ambulatorio.

Un punto relevante en la farmacocinética de este tipo de antibiótico es que tiene una vida media prolongada en torrente sanguíneo, lo que aumenta las concentraciones a nivel sanguíneo por un tiempo mayor.²⁸ Esto se explica, gracias a la unión a proteínas, ya que este tipo de antibiótico tiene una buena afinidad a estas moléculas, lo que da como resultado una extensión de este en circulación.²⁹⁻³¹ Estas proteínas cumplen la función de ser un factor protector sobre el metabolismo del medicamento, evitando la excreción de este por vía renal (siendo esta la principal forma).³² Asimismo, su penetración en fluidos circundantes a las células de los órganos es eficiente.

En la farmacodinamia del medicamento, se toma en cuenta la concentración inhibitoria mínima o MIC, por sus siglas en inglés, ya que esta es la cantidad mínima con la que un antibiótico impide el crecimiento bacteriano.³³ Por ello, entre mayor concentración del medicamento, mejor su efecto sobre los microorganismos. En el caso de la ceftriaxona, se determina por ser tiempo dependiente; esto quiere decir que su efecto se da dependiendo del tiempo que se encuentra disponible en circulación.³⁴ Esto implica que la concentración del fármaco no deba ser mayor de dos a cuatro veces su MIC (siendo lo ideal), sino que sea más importante la duración de este en el cuerpo.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA CEFTRIAXONA

En el ámbito clínico también puede presentarse una serie de acontecimientos que son secundarios al uso de los medicamentos, dentro de los cuales puede verse afectado el sistema hematológico. Entre los principales se encuentra la agranulocitosis (siendo uno de los más graves), trombocitopenia, leucocitopenia, entre otros.³⁵ Además de los posibles efectos adversos, también hay que tener en cuenta la vía de administración del medicamento, ya que por vía enteral tarda más para que el fármaco cumpla su función comparada con la vía parenteral. Sin embargo, lo anterior no varía mucho en la presentación de eventos contraproducentes, ya que la probabilidad oscila entre 1% al 10%.³⁶ En estos casos influye de manera más significativa las comorbilidades que presente el paciente, dado que en estados diabéticos es más prevalente la aparición de estos sucesos.

Un acontecimiento que ha aumentado es la presentación de anemia hemolítica inducida por medicamentos o DIIHA, por sus siglas en inglés.³⁷ Esto se asocia a dos principales factores; susceptibilidad intrínseca en la membrana del eritrocito o un agente extrínseco como los anticuerpos.³⁸ Por medio de la literatura se definió en dos subgrupos principales; anemia hemolítica inmune y no inmune, en donde la no inmune se establece como la eritrocateresis mediada por un daño oxidativo dado por el fármaco.³⁸ La inmune se clasifica como una reacción de hipersensibilidad tipo II dependiente de anticuerpos de tipo IgM o IgG. También se menciona una activación del sistema del complemento, sin embargo, no hay claridad en este tópico, debido a la difícil interpretación del sistema inmune.³⁸⁻⁴¹ Esta presentación es de importancia clínica, ya que puede variar desde una anemia hemolítica hasta un descenso súbito de la hemoglobina, provocando un fallo orgánico.⁴² Este se asocia a un mal pronóstico, teniendo una tasa de mortalidad alrededor del 30% de los casos totales.⁴³ La incidencia de estos casos es muy baja (1 en 1.000.000), pero es un efecto adverso que se debe poner en revisión por su alta mortalidad en pacientes.⁴⁴

Otro efecto adverso relacionado con la ceftriaxona es la agranulocitosis.⁴⁵ Esto puede relacionarse en mayor proporción a pacientes que estén en terapia oncológica, sin embargo, existen

casos que no son relacionados con este tipo de fármacos, sino con antihistamínicos, antipsicóticos, antimicrobianos, entre otros.⁴⁶ En estos casos, se ve reflejado principalmente por el descenso de neutrófilos periféricos a un valor muy bajo ($0.5 \times 10^9/l$), generando así un pronóstico desfavorable para el paciente.⁴⁷

Se ha observado que esta reacción adversa es asociada a esquemas con dosis altas y prolongadas de la ceftriaxona. Estos efectos fueron descubiertos alrededor del día 21 de terapia antimicrobiana, aunque por medio del estudio de Neffel *et al*,⁴⁸ se observó que en 17 diferentes hospitales, solo se presentaron seis posibles casos relacionados con la ceftriaxona. Dato que también lo corrobora el estudio de Andersohn *et al*,⁴⁹ en donde se encontró que, dentro de 492 presuntos casos, solo se logró enlazar de manera directa en 6 de ellos. Sin embargo, no se descartaron otras posibles causas como las comorbilidades de base que presentaban los pacientes. Asimismo, Duncan *et al*,⁵⁰ resaltan una revisión sistemática sobre los casos adversos entre 1966 a 2006, en donde se encontraron 980 posibles casos. Aunque la ceftriaxona es encontrada como una causa factible, no fue considerada la razón definitiva.

CONCLUSIONES

En conclusión, la ceftriaxona es un medicamento altamente utilizado en el ámbito clínico como tratamiento empírico destinado a múltiples infecciones, debido a su amplio espectro y su bajo costo. Aunque pueda traer consigo efectos adversos de importancia que puedan comprometer la vida como lo son la agranulocitosis inducida por medicamentos, la anemia hemolítica inducida por medicamentos (DIIHA por sus siglas en inglés), sin embargo, no es muy factible que se presenten, porque una gran parte de estos surgen cuando se administra por periodos prolongados y/o en dosis amplias.

REFERENCIAS

1. Alós. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(10):692-9.
2. Muhammed OS, Nasir BB. Drug Use Evaluation of Ceftriaxone in Ras-Desta Memorial General Hospital, Ethiopia. *Drug Healthc Patient Saf*. 2020 10;12:161-168. DOI: 10.2147/DHPS.S260364
3. Lee H, Jung D, Yeom JS, Son JS, Jung SI, Kim YS, Kim CK, Chang HH, Kim SW, Ki HK, Moon CS, Chung DR, Peck KR, Song JH, Woo GJ. Evaluation of ceftriaxone utilization at multicenter study. *Korean J Intern Med*. 2009;24(4):374-80. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.4.374
4. Hawkey PM. The growing burden of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62 Suppl 1:i1-9. DOI: 10.1093/jac/dkn241
5. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018;6(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017

6. Roth N, Käsbohrer A, Mayrhofer S, Zitz U, Hofacre C, Domig KJ. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poult Sci*. 2019;98(4):1791-804. DOI: 10.3382/ps/pey539
7. Donnelly PC, Sutich RM, Easton R, Adejumo OA, Lee TA, Logan LK. Ceftriaxone-Associated Biliary and Cardiopulmonary Adverse Events in Neonates: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs*. 2017;19(1):21-34. DOI: 10.1007/s40272-016-0197-x
8. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)*. 2020 13;154(5):178-84. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
9. Agunbiade A, Routsolias JC, Rizvanolli L, Bleifuss W, Sundaresan S, Moskoff J. The effects of ceftriaxone by intravenous push on adverse drug reactions in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021; 43:245-48. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.022
10. Sileshi A, Tenna A, Feyissa M, Shibeshi W. Evaluation of ceftriaxone utilization in medical and emergency wards of Tikur Anbessa specialized hospital: a prospective cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016 18;17:7. DOI: 10.1186/s40360-016-0057-x.
11. Afriyie DK, Amponsah SK, Dogbey J, Agyekum K, Kesse S, Truter I, Meyer JC, Godman B. A pilot study evaluating the prescribing of ceftriaxone in hospitals in Ghana: findings and implications. *Hosp Pract*. 2017;45(4):143-49. DOI: 10.1080/21548331.2017.1348139.
12. Sileshi A, Tenna A, Feyissa M, Shibeshi W. Evaluation of ceftriaxone utilization in medical and emergency wards of Tikur Anbessa specialized hospital: a prospective cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016 18;17:7. DOI: 10.1186/s40360-016-0057-x.
13. van der Meer JW, Gyssens IC. Quality of antimicrobial drug prescription in hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 6:12-5. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2001.00079.x.
14. Pinto Pereira LM, Phillips M, Ramlal H, Teemul K, Prabhakar P. Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy. *BMC Infect Dis*. 2004 15;4(1):59. DOI: 10.1186/1471-2334-4-59.
15. Lamb HM, Ormrod D, Scott LJ, Figgitt DP. Ceftriaxone: an update of its use in the management of community-acquired and nosocomial infections. *Drugs*. 2002;62(7):1041-89. DOI: 10.2165/00003495-200262070-00005
16. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet*. 2016 17;388(10063):3036-47. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30654-7
17. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(1):78-84. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000417
18. Trotter CL, Lingani C, Fernandez K, Cooper LV, Bitá A, Tevi-Benissan C, Ronveaux O, Préziosi MP, Stuart JM. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010-15: an analysis of surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):867-72. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30301-8
19. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):467-92. DOI: 10.1128/CMR.00070-09.
20. Davis LE. Acute Bacterial Meningitis. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1264-283. DOI: 10.1212/CON.0000000000000660
21. Atkinson H, Wallis S, Coatesworth AP. Acute otitis media. *Postgrad Med*. 2015;127(4):386-90. DOI: 10.1080/00325481.2015.1028872.
22. Leung AKC, Wong AHC. Acute Otitis Media in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2017;11(1):32-40. DOI: 10.2174/1874609810666170712145332
23. Ruohola A, Meurman O, Nikkari S, Skottman T, Salmi A, Waris M, Osterback R, Eerola E, Allander T, Niesters H, Heikkinen T, Ruuskanen O. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1417-22. DOI: 10.1086/509332. Epub 2006
24. Berhe YH, Amaha ND, Ghebrenegus AS. Evaluation of ceftriaxone use in the medical ward of Halibet National Referral and teaching hospital in 2017 in Asmara, Eritrea: a cross sectional retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):465. DOI: 10.1186/s12879-019-4087-z
25. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST
26. Sharma R, Sandrock CE, Meehan J, Theriault N. Community-Acquired Bacterial Pneumonia-Changing Epidemiology, Resistance Patterns, and Newer Antibiotics: Spotlight on Delafloxacin. *Clin Drug Investig*. 2020;40(10):947-60. DOI: 10.1007/s40261-020-00953-z
27. Perry TR, Schentag JJ. Clinical use of ceftriaxone: a pharmacokinetic-pharmacodynamic perspective on the impact of minimum inhibitory concentration and serum protein binding. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(9):685-94. DOI: 10.2165/00003088-200140090-00004
28. Patel IH, Kaplan SA. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med*. 1984 19;77(4C):17-25.
29. Wang YK, Wu YE, Li X, Tian LY, Khan MW, Tang BH, Shi HY, Zheng Y, Hao GX, van den Anker J, You DP, Zhao W. Optimal Dosing of Ceftriaxone in Infants Based on a Developmental Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(11):e01412-20. DOI: 10.1128/AAC.01412-20
30. Brogden RN, Ward A. Ceftriaxone. A reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs*. 1988;35(6):604-45. DOI: 10.2165/00003495-198835060-0000
31. Blumer J. Pharmacokinetics of ceftriaxone. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1991;26 Suppl 5:7-13; discussion 52-4. DOI: 10.1080/21548331.1991.11707737

Alteraciones hematológicas y ceftriaxona

32. Scully BE, Fu KP, Neu HC. Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous infusion and intramuscular injection. *Am J Med.* 1984;77(4C):112-6.
33. Zelenitsky SA, Beahm NP, Iacovides H, Ariano RE, Zhanel G. Limitations of ceftriaxone compared with cefazolin against MSSA: an integrated pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2018 1;73(7):1888-894. DOI: 10.1093/jac/dky120.
34. Yuk JH, Nightingale CH, Quintiliani R. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17(4):223-35. DOI: 10.2165/00003088-198917040-00002.
35. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc).* 2020 13;154(5):178-84. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
36. Agunbiade A, Routsolias JC, Rizvanolli L, Bleifuss W, Sundaresan S, Moskoff J. The effects of ceftriaxone by intravenous push on adverse drug reactions in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021; 43:245-48. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.022.
37. Arndt PA. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunohematology.* 2014;30(2):44-54. DOI: 10.21307/immunohematology-2019-098
38. Hernández A, Roldán M, Herrera L, Martínez L. Anemia hemolítica asociada a fármacos antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología.* 2018; 38:81-85. DOI: 10.47373/rfcs.2020.v22.1510
39. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev.* 2010;24(4-5):143-50. DOI: 10.1016/j.blre.2010.06.004. Epub 2010.
40. Kumar S, Bansal R, Bansal P, Dhamija RK, Neurology D. Ceftriaxone-Induced Hemolytic Anemia: A Rare Case Report. *Perm J.* 2020; 24:19.088. DOI: 10.7812/TPP/19.088.
41. Mulkens CE, van Lochem EG, Folman CC, van der Spek E, van Leeuwen HJ. Hemolyse en multiorgaanfalen door ceftriaxon [Ceftriaxone-induced immune haemolytic anaemia and multi-organ failure]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A8054. DOI: 10.7759/cureus.8660
42. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017;177(2):208-20. DOI: 10.1111/bjh.14654.
43. Leicht HB, Weinig E, Mayer B, Viebahn J, Geier A, Rau M. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia with severe renal failure: a case report and review of literature. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2018;19(1):67. DOI: 10.1186/s40360-018-0257-7.
44. Renard D, Rosselet A. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfus Clin Biol.* 2017;24(3):110-14. DOI: 10.1016/j.tracli.2017.05.013.
45. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology.* 2014;30(2):95-101. DOI: 10.21307/immunohematology-2019-103
46. Couto L, Goulart A, Valadão I, Garça M, Santos MB, Cota P, Teixeira C. Ceftriaxone-induced Agranulocytosis. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(1):002215. DOI: 10.12890/2021_002215.
47. Andrès E, Maloïsel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(1):15-21. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3282f15fb9
48. Neftel KA, Hauser SP, Müller MR. Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics. *J Infect Dis.* 1985; 152(1):90-8. DOI: 10.1093/infdis/152.1.90.
49. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657-65. DOI: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009
50. Bennett S, Hoffman N, Monga M. Ephedrine- and guaifenesin-induced nephrolithiasis. *J Altern Complement Med.* 2004;10(6):967-69. DOI: 10.1089/acm.2004.10.967.