

Dos casos de pseudolitiasis biliar en niños asociada a la ceftriaxona

(Two cases ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children)

Diana Piedad Reyes-Hernández,* Ulises Reyes-Hernández,*
Ulises Reyes-Gómez,** María Imelda Toledo-Ramírez,**
Katy Lizeth Reyes-Hernández,* Leticia Cruz-García,** Armando Quero Hernández**

RESUMEN

La pseudolitiasis biliar asociada al uso de ceftriaxona se explica por la elevada concentración de este fármaco en la vesícula biliar y por la consecuente precipitación de calcio. Se informa de dos casos con esta enfermedad a quienes se les trató con ceftriaxona. El diagnóstico de este problema en los niños fue considerado durante el empleo de este antibiótico, al manifestar dolor abdominal, vómitos, hiporexia y hepatalgia. Al suspender la ceftriaxona, las imágenes por ultrasonido documentaron que la pseudolitiasis biliar y las manifestaciones clínicas disminuyeron hasta desaparecer. Los hallazgos radiológicos 10 semanas después en promedio mostraron la desaparición de la litiasis.

Palabras clave: Ceftriaxona, niños, pseudolitiasis biliar.

SUMMARY

The biliary pseudolithiasis due to the use of ceftriaxone occurs because the higher concentration reaches in the gallbladder and their secondary calcium precipitation. We report 2 cases of biliary pseudolithiasis due to the use of ceftriaxone. This disease will be considered in children with ceftriaxone-treatment who starts with abdominal pain, vomiting and hyporexia. The radiological images shows biliary pseudolithiasis. The symptoms decrease with the suspension of ceftriaxone. The radiological findings decrease 10 weeks after.

Key words: Ceftriaxone, children, biliary pseudolithiasis.

La fuente de cefalosporinas fue *Cephalosporium acremonium*, hongo descubierto por Giuseppe Brotzu (1964); este antibiótico pertenece al grupo de los betalactámicos que poseen un anillo b-lactámico fusionado a un anillo dihidrotiazínico, que es el núcleo «cefem» a partir del cual se generaron todas las cefalosporinas. Su núcleo es intrínsecamente resistente a muchas penicilinas; por lo que hay bacterias que producen estas enzimas y que son susceptibles a las cefalosporinas; es así como se explica el amplio espectro de actividad de

estos antibióticos, particularmente sobre *Staphylococcus* spp oxacilina-susceptibles.¹⁻⁵

La ceftriaxona es del grupo de cefalosporinas de tercera generación. Su uso se ha vuelto frecuente en niños con infecciones graves, debido a sus características farmacológicas. Se caracteriza entre el resto de las cefalosporinas, por los siguientes aspectos: 1. Su mayor resistencia a las beta-lactamasas; 2. Amplio espectro de actividad para: enterobacterias, neumococo y *Haemophilus influenzae*; 3. Su alto nivel de concentración en el líquido cefalorraquídeo; es pues la primera opción ante neuroinfecciones por salmonella, pero su mayor importancia radica en su amplia vida media: lo que permite se pueda administrar cada 12 o 24 horas,⁶⁻⁹ generalmente es bien tolerada, segura y efectiva por los pacientes; sus efectos adversos se manifiestan en alrededor 10% de los casos, entre los más conocidos figura la hipoprotrombinemia por la eliminación de la flora bacteriana intesti-

* Unidad de Investigación Pediátrica del Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

** Departamento de Investigación, Servicio de Pediatría, Clínica Diana de Especialidades, Oaxaca.

nal, lo que da lugar a una disminución en la síntesis de vitamina K;¹⁰ en cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, se informa: náusea, vómito y proliferación bacteriana. Se administra en forma parenteral o intramuscular debido a que no se absorbe por vía digestiva y aproximadamente 35-65% de este fármaco se elimina en la orina, principalmente por filtración glomerular. En el resto 40 a 50%, se excreta por la bilis. Es así como la formación de precipitados en la bilis dan lugar a la litiasis biliar rara vez se ha descrito que ocurre también en la litiasis urinaria.¹¹ En años recientes se ha informado que la formación de «barro biliar» en los niños puede simular una colelitiasis, tanto en sus manifestaciones clínicas como por imágenes ecográficas y debido a su carácter reversible se le ha llamado pseudolitiasis.^{12,13} Por otro lado, cabe mencionar que en general la reacción biliar adversa es asintomática y se puede descubrir accidentalmente al hacer un estudio de ultrasonido abdominal.¹⁴ El propósito de este informe es dar a conocer nuestra experiencia en dos casos de pseudolitiasis biliar sintomática asociada al empleo de ceftriaxona.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Niña de cuatro años, hospitalizada por sepsis con foco intestinal mixto (*E. coli-E. histolytica*). En sus antecedentes heredofamiliares la madre informó ser portadora de talasemia menor; su manejo inicial incluyó el empleo de dos antimicrobianos: ceftriaxona (50 mg/kg/día) – metronidazol (40 mg/kg/día). Al tercer día de iniciado el tratamiento manifestó dolor abdominal en el epigastrio, y en el cuadrante superior derecho con hiporexia marcada y un vómito de contenido gástrico, la sintomatología persistió por dos días. A la exploración clínica reveló: dolor selectivo en el hipocondrio y el cuadrante superior derecho, con signo positivo Blumberg y Murphy. Un estudio de abdomen por ultrasonido mostró pseudolitiasis biliar

y se sospechó que fuese secundario al empleo de la ceftriaxona, por lo que se sustituyó por amikacina (22 mg/kg/día). Seis semanas después un ultrasonido documentó que su vesícula biliar era normal y que desapareció la litiasis (Figuras 1 y 2).

Caso 2

Niña de un año, tres meses fue llevada a consulta por tener fiebre intermitente hasta 40 °C con una semana de evolución, tenía afectado su estado general y padecía una pobre ingesta de alimentos; a la exploración física registró 8,300 g de peso, frecuencia cardíaca de 164 x min, frecuencia respiratoria de 48 x min, fiebre de 39 °C, tensión arterial de 95/45 mmHg, SpO₂ 89%, mucosas secas, cardiopulmonar normal, abdomen blando y depresible, distensión abdominal con peristalsis presente, signo de Giordano positivo bilateral y extremidades frías con llenado capilar de 3 s.

La citometría hemática registró: leucocitosis de 18,400, bandas 12%, hemoglobina de 9.7 g/dL, plaquetas 345,000 mm³, proteína C reactiva de 48; en el examen general de orina se registró sedimento, leucocitos incontables y proteínas ++; se le hospitaliza con el diagnóstico de probable urosepsis, y el ultrasonido renal informó absceso renal en el polo superior izquierdo con ectasia renal bilateral; confirmando el diagnóstico por tomografía axial computada renal.

Se le administró antimicrobianos en doble esquema: clindamicina (60 mg/kg/día) y ceftriaxona (50 mg/kg/día); al octavo día de su hospitalización manifestó dolor abdominal intermitente, hiporexia marcada y evacuaciones diarreicas (5 en 24 horas). Las enzimas hepáticas normales y un rastreo abdominal documentó: páncreas normal y litiasis vesicular con sombra sónica, por lo que se sospechó que fuera debido al empleo de ceftriaxona; por lo que ésta se suspendió. Durante su seguimiento en la consulta externa, cuatro semanas después, un ultrasonido continuó mostrando lodo biliar y ocho sema-



Figuras 1 y 2.

El rastreo abdominal por ultrasonido muestra vesícula biliar engrosada y múltiples litos con sombra sónica; ultrasonido 6 semanas después mostró vesícula biliar normal con desaparición de la litiasis.

Figuras 3 y 4.

Ecografía abdominal que revela una vesícula biliar dilatada, aumentada de volumen, de paredes finas, en su interior la presencia de litos, más de tres señalados con flechas, 8 semanas después se documentó vesicular biliar normal.



nas después se documentó que su vesicular biliar estaba normal (Figuras 3 y 4).

DISCUSIÓN

La relación entre la pseudolitiasis y el tratamiento con ceftriaxona fue informada por primera vez en 1986 por Schaad y colaboradores;¹² poco después Ozturk y colaboradores¹⁵ documentaron que esta litiasis aparece entre el 4to. y 8vo. días de la administración de la ceftriaxona, lo que coincide con los casos aquí informados en los que ésta se presentó al 3er. y 8vo. días respectivamente.

Hay algunos estudios que sugieren que esta litiasis se manifiesta en el 17 a 50% de los niños tratados con ceftriaxona, diagnosticados por ultrasonido vesicular y sólo algunos de estos niños tienen sintomatología.¹⁴

Otros autores¹⁶ mencionan que mediante estudio de Papadopoulos, es posible diagnosticar que 25% de los niños tratados con ceftriaxona a dosis altas (más de 100 mg/kg/día) manifiestan pseudolitiasis y sólo 4% de ellos tienen síntomas, por lo que el número de casos con síntomas es raro.¹⁷

También se menciona que en los casos en que se usó la ceftriaxona se administró a razón de 50 mg/kg/día; sin embargo la pseudolitiasis puede estar presente, independientemente de que la dosis empleada sea de 50, 75 ó 100 mg/kg/día: ya que el fármaco es un anión, y en la bilis puede alcanzar concentraciones de 20 a 150 veces más altas que en el plasma y al tener este fármaco una alta afinidad por el calcio, da lugar a sales que conforman la pseudolitiasis biliar, aun cuando esta reacción secundaria es reversible y aparentemente no genera mayor riesgo; así pues habrá que suspender el empleo de este antibiótico cuanto se haga un estudio de diagnóstico ultrasonográfico, ya que se han reportado casos graves o mortales en aquellos pacientes que tienen como problema de fondo inmunodeficiencias o anemias hemolíticas.¹⁸⁻²⁰

En el primer caso, los antecedentes que pudimos confirmar fue que la madre cursaba con talasemia me-

nor; sin embargo no realizamos electroforesis de hemoglobina en la niña lo que confirmaría que hubiese heredado esta anemia y fuera un factor importante de riesgo para la aparición de la pseudolitiasis biliar relacionada con el uso de ceftriaxona. En el segundo caso no se encontró que hubiese un antecedente heredo-familiar y únicamente se le encontró anemia ferropénica, lo que no se considera un factor de riesgo.²¹

Aun cuando esta reacción secundaria al empleo de ceftriaxona es rara, no se puede demeritar el empleo de la cefalosporina en los niños, ya que es el antibiótico de elección en distintas enfermedades infecciosas, por su amplio espectro de acción y su farmacocinética: por ejemplo en infección urinaria por *E. coli*, en el que la sensibilidad de esta enterobacteria es de 80.5%,²² cifra bastante aceptable si consideramos la alta resistencia mostrada por esta bacteria en los últimos años.

CONCLUSIÓN

La pseudolitiasis biliar sintomática secundaria al uso de ceftriaxona, es una entidad rara, pero que debe sospecharse en los niños que manifiesten dolor abdominal, vómitos, hiporexia y hepatalgia y el ultrasonido vesicular muestre lodo biliar o pseudolitiasis durante el tratamiento con esta cefalosporina, aunque habrá que descartarse otras entidades. Por tanto el médico debe recordar las características de esta reacción adversa que necesita ser diagnosticada precozmente a fin de evitar cirugías innecesarias, ya que es reversible con sólo suspender el medicamento y hacer el seguimiento clínico con ecosonografía.

Referencias

1. Rolinson GN. The influence of 6-aminopenicillanic acid on antibiotic development. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 5-14.
2. Zemelman R, Norambuena R, Vergara L, Gacitua R. Los antibióticos β -lactámicos: agrupación según su estructura química y sus propiedades bacteriológicas. *Rev Med Chile* 1987; 115: 983-91.

3. Fried JS, Hinthorn DR. The cephalosporins. *Dis a Month* 1985; 31: 1-60.
4. Neu HC. Structure-activity relations of new β -lactam compounds and *in vitro* activity against common bacteria. *Rev Infect Dis* 1983; 5 (Suppl 2): S319-S322.
5. Neu HC. Beta-lactam antibiotics structural relationships affecting *in vitro* activity and pharmacological properties. *Rev Infect Dis* 1986; 8 (Suppl 3): 237-259.
6. Marshall WF, Blair JE. The cephalosporins. *Mayo Clinic Proc* 1999; 74: 187-195.
7. Paya E. Ventajas y desventajas de las cefalosporinas orales de segunda y tercera generación. *Rev Chil Infect* 1997; 14: 233-238.
8. Adu A, Armour CL. Drug utilization review (DUR) of the third generation cephalosporins. *Drugs* 1995; 50: 423-439.
9. Barson WJ, Miller MA, Bredy MT, Powell DA. Prospective comparative trial of ceftriaxone vs conventional therapy for treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 362.
10. Agnelli G, Del Favero A, Parise P, Guercioli R, Pasticci B, Nenci GG et al. Cephalosporin-induced hypoprothrombinemia: is the n-methylthiotetrazole side chain the culprit? *Antimicrob Agent Chemother* 1986; 29: 1108-1109.
11. Schaad UB, Wedgwood KJ, Tschappeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1998; 17(2): 1411-1413.
12. Schaad UB, Tschappeler H, Lentze MJ. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr infect Dis* 1986; 5(6): 708-710.
13. Bustos BR, Barriento OL, Fernández RP. Pseudolitiasis biliar inducida por ceftriaxona. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72(1): 1-4.
14. Biner B, Oner N, Celtik C, Bostancioglu M, Tuncbilek N, Guzela A et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound* 2006; 34(5): 217-222.
15. Ozturk A, Kaya M, Zeyrek D, Ozturk E, Kat N, Ziylan SZ. Ultrasonographic findings in ceftriaxone: associated biliary sludge and pseudolithiasis in children. *Acta Radiol* 2005; 46: 112-116.
16. Papadopoulou F, Efemidis S, Karyda S, Badouraki M, Panteliadis C, Malaka K. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1352-1355.
17. Lemberg D, Day AS, Wyeth B. Biliary colic: is it gallstone? *J Pediatr Child Health* 2005; 41: 291-293.
18. Stankovich E, García AP, Rodríguez SS. Crisis hemolítica no fatal asociada a un niño con SIDA. *Arch Argen Pediatr* 2001; 99(1): 48-50.
19. Lascari A, Amyot K. Fatal hemolysis caused by ceftriaxone. *J Pediatr* 1995; 126(5 Pt 1): 816-817.
20. Bernini JC, Mustafa MN, Sutor LJ, Buchanan GR. Fatal hemolysis induced by ceftriaxone in a child with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1995; 126: 813-815.
21. Álvarez Coca-González J, Cebrero GM, Vecilia RMC, Alonso CM, Torijos RC. Litiasis biliar transitoria asociada al empleo de ceftriaxona. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 366-368.
22. Reyes GU, López CG, Reyes HU, Martínez RA, Reyes HD, Reyes HK, Sánchez CHN, Nieto MD, Cruz GL. Sensibilidad antimicrobiana de *E. coli* de niños con infección de vías urinarias. Primer periodo 2010 trabajos libres. *XXV Congreso de Infectología Pediátrica Puebla AMIP* 2010.

Correspondencia:

Dr. Ulises Reyes Gómez
 Clínica Diana de Especialidades
 Símbolos Patrios Núm. 747,
 Col. Reforma Agraria, 68130, Oaxaca.
 Tel. (0195151) 4 36 90
 E-mail: reyesgu_10@hotmail.com