

Pseudolitiasis biliar inducida por ceftriaxona

Raúl Bustos B.¹, Lorena Barrientos O.², Pola Fernández R.³

Resumen

Se presenta el caso clínico de una escolar portadora de una pleuroneumonía derecha en tratamiento con ceftriaxona que presentó dolor en el hipocondrio derecho y vesícula palpable 60 horas después de la administración de tres dosis terapéuticas de la droga. El estudio ecográfico abdominal reveló la presencia de pseudolitiasis o barro biliar. La suspensión del medicamento permitió una remisión rápida de la sintomatología biliar y un control ecográfico alejado mostró la normalización de la vesícula biliar. Además se describen y discuten la reversibilidad de los síntomas biliares y las anomalías ecográficas de la pseudolitiasis inducida por ceftriaxona.

(**Palabras clave:** ceftriaxona, reacción adversa, pseudolitiasis.)

Ceftriaxone-induced pseudolithiasis: a case report

The following article describes a girl with right upper quadrant abdominal pain following Ceftriaxone therapy for right pleuropneumonia. Ultrasound showed biliar pseudolithiasis after 60 hours of ceftriaxone treatment, a follow up ultrasonographic examination showed an empty gallbladder with normal wall thickness. The reversible character of biliary symptoms and sonographic abnormalities of the gallbladder in pediatrics patients treated with ceftriaxone will be discussed.

(**Key words:** ceftriaxone, adverse effects, pseudolithiasis.)

INTRODUCCIÓN

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación que se ha transformado en un antibiótico de uso frecuente en pacientes pediátricos con infecciones graves debido a sus características farmacológicas: amplio espectro, intervalo de administración y buena penetración al líquido cefalorraquídeo. Este antibiótico es generalmente bien tolerado, sin embargo, efectos adversos han

sido reportados en aproximadamente 10% de pacientes que reciben esta droga requiriendo en solo un 2% su discontinuación. Entre los efectos adversos más conocidos figuran eosinofilia, trombocitosis y leucopenia, reacciones de hipersensibilidad y efectos gastrointestinales. De estos últimos es frecuente la aparición de diarrea, náuseas y dispepsia. En los últimos años se ha descrito la formación de barro biliar en pacientes adultos y pediátricos que reciben esta droga, pudiendo simular una verdadera colelitiasis clínica y ecográfica. Esta complicación se produce por la alta concentración que alcanza esta droga en la vesícula biliar (20 a 150 veces mayor que en el suero) y su posterior precipitación como una sal de calcio insoluble ya que aproximadamente el 40% de su excreción se produce por la vía biliar. Términos como pseudolitiasis biliar, colelitiasis reversible o pseudolitiasis aparente han sido utilizados para poner de manifiesto el carácter reversible de esta complicación con la discontinuación de la terapia con ceftriaxona.

1. Instructor. Departamento de Pediatría Facultad de Medicina Universidad de Concepción. Servicio de Pediatría, Hospital Las Higueras, Talcahuano.
2. Egresada de Medicina. Facultad de Medicina Universidad de Concepción.
3. Química Farmacéutica. Facultad de Farmacia Universidad de Concepción.

Trabajo recibido el 28 de febrero de 2000, devuelto para corregir el 10 de mayo de 2000, segunda versión el 15 de junio de 2000, aceptado para publicación el 15 de noviembre de 2000.

El objetivo de este reporte es presentar la evolución clínica y ecográfica de esta complicación en una paciente tratada a dosis terapéuticas de ceftriaxona y alertar a la comunidad pediátrica nacional sobre esta reacción adversa que a nuestro entender no ha sido reportada previamente en la literatura médica local.

CASO CLÍNICO

Niña de 6 años 8 meses, previamente sana, que consultó por un cuadro de dos días de evolución caracterizado por compromiso del estado general progresivo, fiebre, disnea y dolor faríngeo a lo que se agregó, el día de la consulta, dolor torácico. El examen físico de ingreso se encontró una niña normotrófica, con compromiso del estado general, pálida, disneica, con pulso de 134/min, afebril, normotensa, con frecuencia respiratoria de 32/min y faringe congestiva. Al examen pulmonar destacaba disminución del murmullo vesicular a derecha y en el resto del examen físico no se encontraron alteraciones. En los exámenes de laborato-

rio había leucocitos de $2\,800\text{ U/mm}^3$, Hb de $14,2\text{ g/dl}$, PCR de 28 mg/dl . La radiografía de tórax mostró condensación pulmonar derecha y derrame pleural derecho masivo por lo que se realizó una punción evacuadora que dio salida a 500 ml de líquido con las características de un exudado, cuya tinción mostró cocos gram positivos en cadenas. Se inició tratamiento con cloxacilina 500 mg/6h ev y ceftriaxona 2g/24h ev y se colocó un drenaje pleural aspirativo continuo. Al cabo de 60 h, con la administración total de 6 g de ceftriaxona, la paciente presentó dolor intenso y constante en hipocondrio derecho, náuseas y vesícula palpable al examen físico. Los exámenes entonces mostraron leucocitosis de $27\,400\text{ U/mm}^3$ sin desviación a izquierda y pruebas de función hepática que fueron normales. Se realizó una ecografía abdominal (figura 1) que reveló un hígado normal y vías biliares de calibre normal con una vesícula dilatada y aumentada de volumen que medía $8,5 \times 5,0 \times 4,6\text{ cm}$ en sus ejes mayores, de paredes finas y con un nivel líquido por la existencia de barro biliar, hallazgo que obligó a plantear la posibilidad de pseudolitiasis por ceftriaxona. Por lo an-

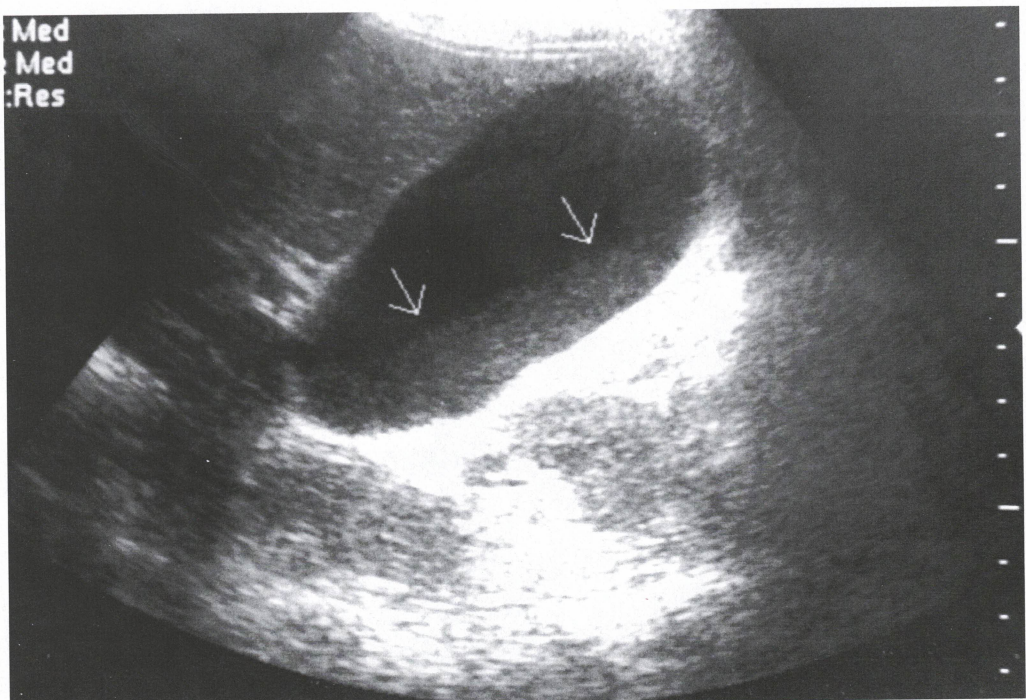


Figura 1: Ecografía abdominal que revela una vesícula biliar dilatada aumentada de volumen ($8,5 \times 5,0 \times 5,0\text{ cm}$) de paredes finas con barro biliar en su interior (flechas).

terior se decidió suspender este antibiótico y por la confirmación de un cultivo positivo para estreptococo beta-hemolítico grupo A en el líquido pleural se comenzó tratamiento con penicilina sódica 2 millones UI cada 6 h ev. En las siguientes 48 h la paciente evolucionó con franca disminución de dolor abdominal y al examen físico no se palpaba la vesícula. La ecografía abdominal de control a las 48 h mostró persistencia de dilatación vesicular midiendo 10 x 5 cm en sus ejes mayores pero con significativa disminución de barro biliar, la vía biliar presentaba un calibre normal (2,5 mm en el hepático común) y no se encontró líquido libre intraperitoneal. La paciente evolucionó sin dolor abdominal, con buena tolerancia a la alimentación, siendo dada de alta a los 15 días de hospitalización en buen estado general, sin sintomatología abdominal, con significativa mejoría clínica y radiológica de su patología pulmonar. El control ecográfico abdominal hecho a los 34 días de la presentación del cuadro abdominal agudo (figura 2) mostró microlitiasis y molde de barro biliar persistente, con la vesícula de tamaño normal. En vista de la persistencia de anomalías ecográficas, un tercer examen ultrasonográfico

abdominal fue realizado a los 75 días del episodio agudo. Este examen reveló una vesícula de tamaño normal sin microlitiasis en su interior (figura 3). Actualmente la paciente no presenta síntomas abdominales y realiza una vida normal.

DISCUSIÓN

El antibiótico ceftriaxona es una cefalosporina semisintética de tercera generación, que posee un amplio espectro de actividad antibacteriana. La vida media de eliminación de la ceftriaxona es aproximadamente 8 horas lo que permite una dosificación una o dos veces al día. Si bien su ruta de excreción primaria es renal, aproximadamente 40% de su eliminación se efectúa por vía biliar¹. Con su uso se ha informado la aparición de pseudolitiasis biliar o barro biliar sintomático o asintomático en pacientes adultos y pediátricos. Schaad en 1986 informó el caso de un paciente de 18 años en tratamiento con ceftriaxona que presentó ecografías abdominales seriadas con la presencia de cálculos vesiculares los que desaparecieron al suspender el tratamiento². Posterior-

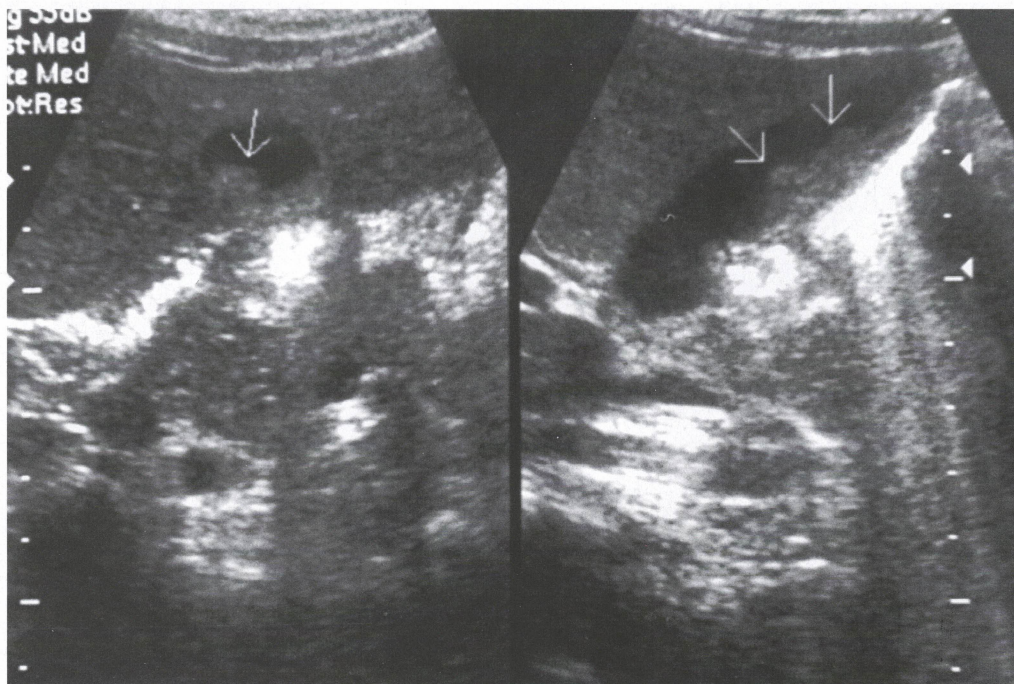


Figura 2: Ecografía abdominal un mes después del cuadro agudo. Se muestra una masa ecogénica que corresponde a molde de barro biliar en una vesícula de tamaño normal.

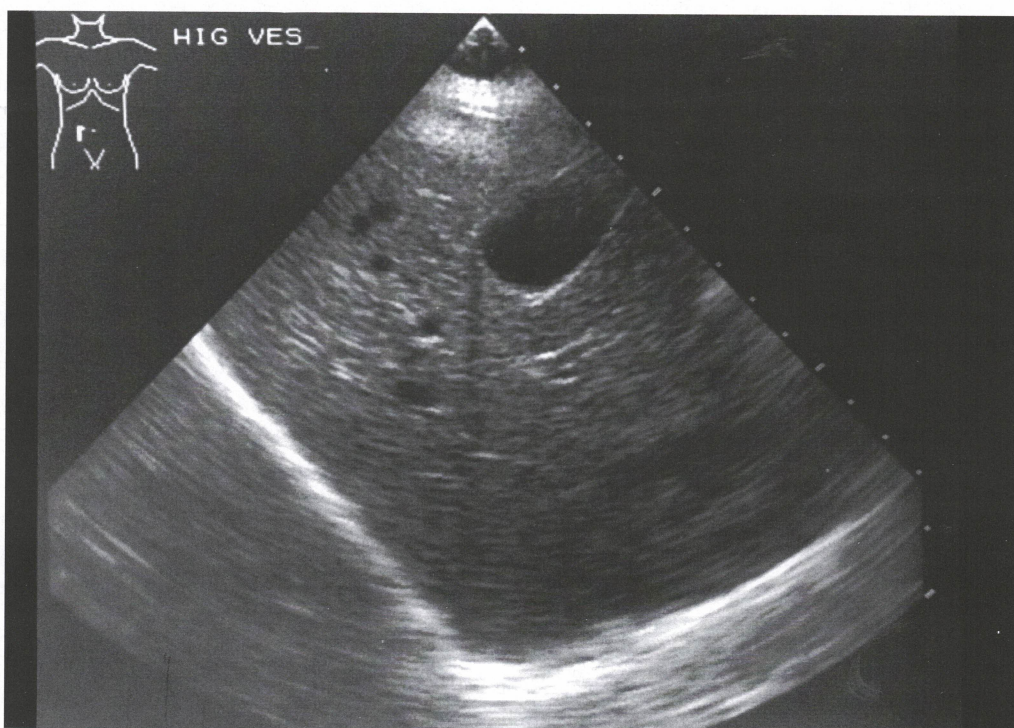


Figura 3: Examen ecográfico a los dos meses y medio de evolución. Vesícula de tamaño normal, sin evidencias de barro biliar en su interior.

mente los mismos autores evaluaron prospectivamente las ecografías abdominales de 37 niños que recibieron ceftriaxona (60-100 mg/kg/día). De estos, 16 desarrollaron pseudolitiasis, con la aparición de síntomas en 3 de ellos, los que se resolvieron con la suspensión de la droga³. El mecanismo de formación del barro biliar o pseudolitiasis mediado por ceftriaxona se basa en la gran afinidad que tiene el antibiótico por el calcio, al cual se une formando sales que pueden precipitar. Se ha investigado la composición química del precipitado encontrándose que el componente principal de este es la sal cálcica de ceftriaxona. La solubilidad del producto se ve claramente afectada por la concentración del mismo en el jugo biliar, lo cual a su vez se encuentra en directa relación con la dosis administrada⁴. En el caso clínico estudiado se usó una dosis de ceftriaxona de 66 mg/kg/día en dosis única, la que está dentro del rango recomendado. Si bien el estudio realizado por Schaad revela que el promedio de aparición de esta complicación era de 9 días, actualmente la literatura informa la aparición de esta compli-

cación en forma mucho más precoz. Papadopolou *et al*, reportaron 44 pacientes pediátricos seguidos con exámenes ecográficos de manera prospectiva y tratados con 100 mg/kg/día de ceftriaxona por infecciones severas. Once de estos pacientes desarrollaron pseudolitiasis en un período de dos a nueve días después de iniciado el tratamiento; 55% de ellos desarrollaron esta complicación dentro de los primeros tres días de tratamiento⁵. Blais, reportó la aparición de esta complicación en un período de 48 horas de tratamiento en un paciente tratado con 50 mg/kg/día de ceftriaxona⁶.

Los dos estudios prospectivos pediátricos mencionados con anterioridad, que incluyen a 81 pacientes han evaluado los factores de riesgo asociados a la aparición de esta complicación destacando que la edad constituye un factor de riesgo significativo: los pacientes con pseudolitiasis tenían una edad promedio de 7,5 años a diferencia de los pacientes con ecografías normales cuya edad promedio fue de 3,1 años. La causa de este hallazgo es aún desconocida. El sexo de los pacientes, el tipo de infección subya-

cente, el tiempo de infusión y la dosis del medicamento son variables que no aparecen implicadas en la aparición de esta reacción adversa³⁻⁵.

La aparición de pseudolitiasis, que ocurre en 25-55% de los pacientes según diferentes series estudiadas, es por lo general asintomática pero un porcentaje no despreciable de pacientes presentan dolor en el hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y hasta colecistitis requiriendo colecistectomía. También se han reportado casos de pancreatitis secundaria a obstrucción biliar y coledocolitiasis que requirieron manejo quirúrgico⁷⁻⁹. Incluso ha sido reportada la aparición de nefrolitiasis asociada a litiasis vesicular en un paciente de 7 años 3 días después del tratamiento con ceftriaxona¹⁰. En el caso presentado la paciente presentó solamente aumento de sensibilidad en el hipocondrio derecho y vesícula palpable posterior a tres dosis de la droga, resolviéndose la sintomatología a las 48 horas de suspender el antibiótico. Los hallazgos ultrasonográficos de pacientes con pseudolitiasis biliar se presentan característicamente como partículas ecogénicas pequeñas o focos ecogénicos que muestran sombras acústicas. En la gran mayoría de los pacientes en que se han hecho controles ecográficos seriados se demuestra la regresión espontánea de la pseudolitiasis posterior a la suspensión de ceftriaxona, esto ocurre dentro de un período variable, generalmente hasta 2 meses, con rango de 2 a 63 días como lo demuestran Schaad y cols.

Los exámenes ecográficos seriados en nuestra paciente mostraron pseudolitiasis y aumento del tamaño vesicular que disminuyó significativamente a las 48 horas de suspendido el tratamiento. El control ecográfico realizado a un mes del episodio agudo mostró la persistencia de un molde de barro biliar y un tercer examen ecográfico realizado dos meses y medio después del cuadro inicial no reveló anomalías en la vesícula biliar.

El uso de ceftriaxona ha aumentado debido a su excelente espectro antimicrobiano, su uso requiere saber identificar los síntomas y hallazgos ecográficos de sus compli-

caciones biliares debiendo ser usada con precaución en pacientes con restricción de alimentación oral o pacientes a riesgo de formación de cálculos como aquellos que reciben nutrición parenteral o los que presentan una enfermedad hemolítica. Más aún, debemos conocer la evolución natural de esta patología, que se caracteriza por la resolución espontánea en la mayoría de los casos con la suspensión de la droga prefiriendo una conducta conservadora y expectante en su manejo. Considerando el incremento en el número de prescripciones de ceftriaxona en nuestro medio, nos parece importante notificar esta reacción adversa, en caso de aparición, al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública a fin de conocer la incidencia real de esta complicación en la población pediátrica nacional.

REFERENCIAS

1. Patel IH, Kaplan SA: Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am J Med* 1984; 77: 17-25.
2. Schaad UB, Tschaeppler H, Lentze MJ: Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 708-10.
3. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppler H: Reversible ceftriaxone associated biliary pseudolitiasis in children. *Lancet* 1988; 2: 1411-3.
4. Shiffman M, Keith F, Moore E: Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99: 1772-8.
5. Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S, et al: Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1352-5.
6. Blais C, Duperval R: Biliary pseudolithiasis in a child associated with 2 days of ceftriaxone therapy. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 218-9.
7. Zinberg J, Cherniak R, Coman E, et al: Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1251-4.
8. Kim YS, Kestell MF, Lee SP: Gallbladder sludge: lesson from ceftriaxone. *J Gastroenterology Hepatol* 1997; 6: 618-21.
9. Robertson F, Barlow S, Brown D: Ceftriaxone cholelithiasis. *Pediatrics* 1996; 98: 133-4.
10. Hersek O, Sarioglu A, Kocer N: Ceftriaxone associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 975-7.