

Litiasis biliar transitoria asociada al empleo de ceftriaxona

J. Álvarez-Coca González, M. Cebrero García, M.C. Vecilla Rivelles, M. Alonso Cristobo y C. Torrijos Roman

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 366-368)

La ceftriaxona se elimina en un 40% por vía biliar y, debido a su afinidad por el calcio, puede precipitar y originar una litiasis biliar. Se ha comprobado que el 12-45% de los pacientes que reciben ceftriaxona suelen desarrollar imágenes ecográficas de litiasis biliar, tan precozmente como al segundo día de tratamiento. La colelitiasis suele ser asintomática y desaparece antes de los 2 meses de finalizar la ceftriaxona. Se han descrito algunos casos sintomáticos y, en ocasiones, han precisado tratamiento quirúrgico.

Se presentan cuatro casos de niños, atendidos durante 1999, que desarrollaron colelitiasis asintomática entre el segundo y cuarto día de tratamiento con ceftriaxona. La litiasis biliar se resolvió de forma espontánea entre uno y cuatro meses después de finalizar el tratamiento.

Palabras clave:

Ceftriaxona. Colelitiasis. Niños.

CEFTRIAZONE-ASSOCIATED TRANSIENT BILIARY LITHIASIS

Up to 40% of ceftriazone is excreted unchanged into the bile and, due to its high calcium-binding affinity, it may form a salt that can provoke biliary lithiasis. Echography revealed that biliary lithiasis was present in 12-45% of patients treated with ceftriazone as early as the second day of treatment. Lithiasis is usually asymptomatic and disappears in less than 2 months. Symptomatic cases and patients requiring cholecystectomy have been described in the literature.

We present four children, evaluated in 1999, who presented asymptomatic cholelithiasis between the second and fourth day of ceftriazone treatment. Biliary lithiasis was found after 2-4 days of treatment, with resolution of the lithiasis between 1-4 months after the end of therapy.

Key words:

Ceftriazone. Cholelithiasis. Child.

INTRODUCCIÓN

Se presentan cuatro pacientes atendidos durante el año 1999 que desarrollaron una colelitiasis asintomática durante el tratamiento con ceftriaxona parenteral. Las imágenes ecográficas de litiasis biliar desaparecieron en todos los pacientes durante su seguimiento ambulatorio. Este cuadro, conocido como "seudolitiasis biliar", está descrito en relación con la ceftriaxona¹ pero es poco conocido en general.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Varón de 12 años que ingresó por fiebre de 5 días, dolor abdominal y deposiciones blandas. En la analítica destacaba ALT 245 U/l, AST 88 U/l, GGT 240 U/l, bilirrubina 0,6 mg/dl. La ecografía inicial descubrió adenopatías paraintestinales múltiples, con vesícula biliar normal. Ante la sospecha de enteritis aguda infecciosa se comenzó tratamiento empírico con ceftriaxona a 100 mg/kg/día (3,4 g/día) durante 5 días, apreciándose en una nueva ecografía, al cuarto día de tratamiento, múltiples cálculos de pequeño tamaño en el fondo de la vesícula (fig. 1). El paciente estaba asintomático con ALT 142 U/l. Los estudios etiológicos fueron normales y los cálculos desaparecieron al cuarto mes.

Caso 2

Varón de 3 años que ingresó por fiebre elevada de 24 h. Al tercer día del ingreso persistían picos febriles con estudios clínicos, analíticos y radiológicos normales, decidiendo iniciar tratamiento empírico con ceftriaxona a 66 mg/kg/día (1 g/día), que se mantuvo durante 5 días. A los 2 días de iniciar la ceftriaxona se practicó una ecografía ante la persistencia de la fiebre, observándose co-

Correspondencia: Dr. J. Álvarez-Coca González. Servicio de Pediatría. Hospital Príncipe de Asturias. Ctra. Alcalá-Meco, s/n. Alcalá de Henares. Madrid.

Recibido en junio de 2000.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

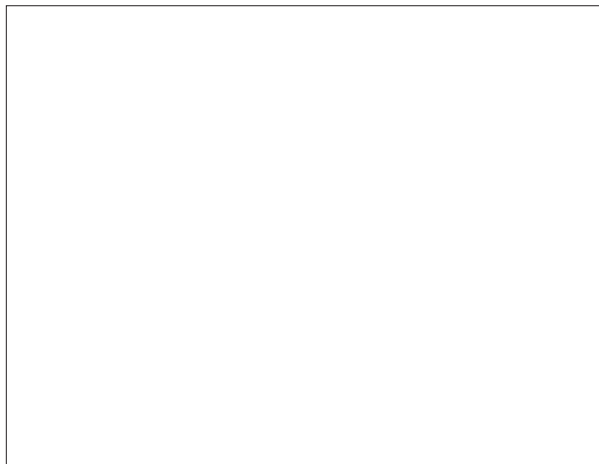


Figura 1. Múltiples cálculos de pequeño tamaño en el fondo de la vesícula, que dejan sombra acústica posterior.

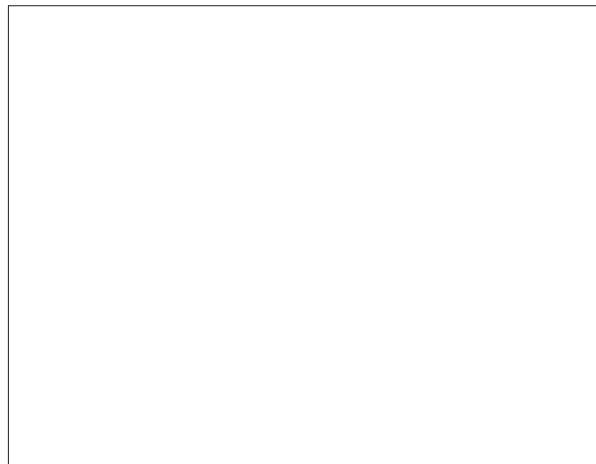


Figura 2. Imágenes hiperecogénicas (4 o 5) en la vesícula, que dejan sombra acústica posterior. Medían 2,2 cm y se movilizaban al cambio de postura del paciente.

lelitiasis sin signos de colecistitis. El control ecográfico realizado 5 meses después resultó normal.

Caso 3

Varón de 7 años con fiebre diagnosticado de pielonefritis aguda, que inició tratamiento con ceftriaxona a 80 mg/kg/día (2 g/día) durante 10 días. Dos días después, la ecografía detectó una vesícula biliar con abundantes cálculos, sin signos de colecistitis. Al alta el paciente fue remitido a un servicio de cirugía infantil, donde se comprobó la desaparición de los cálculos, al mes de terminar el tratamiento con ceftriaxona.

Caso 4

Varón de 7 años con adenitis cervical y fiebre, que empeoró clínicamente asociando trombopenia, consumo de complemento y derrame pleural. Una ecografía abdominal demostró la presencia de ascitis y una vesícula normal. Ante la sospecha de fiebre tifoidea se inició tratamiento empírico con ceftriaxona a 75 mg/kg/día (2 g/día) durante 10 días, apreciándose al tercer día cálculos en el interior de la vesícula. Al sexto día se visualizaba una vesícula de paredes normales con litiasis en número de 4 o 5, que medidas en la proximidad de la pared eran de 2,2 cm y se movilizaban al cambio de postura del paciente (fig. 2). Los estudios etiológicos realizados fueron normales, y el paciente evolucionó favorablemente cuando se practicó la exéresis del ganglio cervical. A los 3 meses la colelitiasis se había resuelto.

DISCUSIÓN

La ceftriaxona es una cefalosporina parenteral, semisintética, de tercera generación muy empleada por su amplia cobertura antimicrobiana y su comodidad de administración, en una o dos dosis diarias. Se elimina prin-

cipalmente por vía renal, y en un 40% por vía biliar², alcanzando concentraciones en bilis 20-150 veces superiores a las existentes en sangre³. En la vesícula si supera un umbral crítico se vuelve insoluble, se une al calcio y precipita formando una sal cálcica de ceftriaxona. Este nivel crítico de solubilidad se alcanza en el adulto con dosis de ceftriaxona de 2 g/día, no existiendo estudios similares en niños⁴. Sin embargo, las dosis empleadas en pediatría (60-100 mg/kg/día) son proporcionalmente más altas que las de los adultos, pues equivalen a 4-7 g para un adulto de 70 kg.

En 1988 Schaad¹ estudió de forma prospectiva 37 niños tratados con ceftriaxona. Encontró litiasis biliar en 16 niños (43%), a los 4-22 días (media: 9 días) de iniciar el tratamiento, asociando síntomas biliares sólo en 3 casos. La colelitiasis se resolvió espontáneamente en todos los pacientes a los 2-63 días (media: 15 días) de finalizar el tratamiento.

Desde entonces, varios trabajos⁵⁻⁷ han comprobado que en el 12-45% de los pacientes tratados con ceftriaxona se desarrolla colelitiasis, consistente en múltiples imágenes ecográficas hiperecogénicas, que se movilizan y dejan sombra acústica posterior. La litiasis desaparece espontáneamente en los 2 meses siguientes a finalizar el tratamiento, por lo que Schaad propuso el nombre de "seudolitiasis biliar"¹.

Nuestros 4 pacientes son casos claros de pseudolitiasis biliar secundaria al empleo de ceftriaxona. La mayoría de los autores refieren la aparición de la colelitiasis a partir del cuarto día de tratamiento, pero en dos de nuestros niños la litiasis biliar apareció al segundo día, y en los otros 2 niños al tercer y cuarto día.

Este dato sólo ha sido reseñado recientemente por Papadopoulos et al⁸, que estudiaron prospectivamente a 44 niños tratados con ceftriaxona, encontrando litiasis

biliar en 11 (25%), y de ellos, en 3 casos apareció al segundo día, y en otros 3 casos al tercer día. La litiasis se resolvió a los 8-23 días de terminar el tratamiento. Probablemente, la aparición de la colelitiasis sea muy precoz, pero en la mayoría de los trabajos las ecografías se han realizado pasados los primeros días.

Habitualmente laseudolitiasis es asintomática y las transaminasas son normales, pero en algunos casos pueden presentarse síntomas biliares. En raras situaciones los cálculos se han localizado en el colédoco^{9,10}, han ocasionado pancreatitis¹¹, o han requerido intervención quirúrgica¹⁰⁻¹². De esta forma se han podido analizar la composición de los cálculos que corresponden mayoritariamente a ceftriaxona cálcica.

Un dato reseñado por la mayoría de los trabajos es que laseudolitiasis es más frecuente en el grupo de niños de mayor edad, hecho que no tiene una clara explicación^{1,8}.

Entre los factores de riesgo para desarrollar la litiasis biliar se ha reseñado el ayuno prolongado, la historia familiar de litiasis biliar o renal⁷, y la administración de la ceftriaxona en menos de 30 min¹, aunque no está claramente demostrado. Papadopoulos et al⁸ administraron la ceftriaxona en bolo de 5 min, y hallaron un 25% de colelitiasis, mientras que Heim-Duthoy et al⁶ la pasaban en infusión durante 30 min, encontrando un 18% de casos con litiasis biliar.

Todos nuestros pacientes recibieron la ceftriaxona mediante bolo i.v. en 5 min, por lo que hemos decidido cambiar nuestra actitud, administrándola actualmente en infusión durante 30 min, como aconseja el prospecto del fármaco. Ninguno de nuestros pacientes estuvo en ayunas durante más de 24 h.

A pesar de ser un cuadro bien descrito, pensamos que es poco conocido en nuestro entorno. Uno de nuestros pacientes fue remitido a un servicio de cirugía infantil para realizar colecistectomía, que no llegó a practicarse al comprobar que la litiasis había desaparecido. Sólo hemos encontrado publicado un trabajo en lengua española en nuestro país sobre este tema¹², referido a un paciente adulto.

Es aconsejable que en cualquier paciente en tratamiento con ceftriaxona y que presente dolor abdominal cólico se realice una ecografía y, en el caso de encon-

trarse imágenes de litiasis biliar, considerar la posibilidad de cambiar la ceftriaxona por otro antibiótico.

En resumen, el empleo de ceftriaxona se asocia frecuentemente con la aparición precoz de imágenes ecográficas de litiasis biliar, generalmente asintomáticas, y que habitualmente desaparecen antes de los 2 meses de terminar el tratamiento. Este cuadro se conoce como "seudolitiasis biliar".

BIBLIOGRAFÍA

1. Schaad UB, Wedgwood J, Tschaeppler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988; 2: 1411-1413.
2. Owens NJ, Nightingale CH, Quintiliani R, Pyrttek LJ. Concentrations of ceftriaxone in gallbladder wall, bile, and serum in patients undergoing cholecystectomy. *Clin Pharmacy* 1987; 6: 967-968.
3. Park HZ, Lee SP, Schy AL. Ceftriaxone-associated gallbladder sludge. *Gastroenterology* 1991; 100: 1665-1670.
4. Shiffman ML, Keith FB, Moore EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge. In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990; 99: 1772-1778.
5. Pigrau C, Pahissa A, Gropper S, Sureda D, Martínez Vázquez JM. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet* 1989; 2: 165.
6. Heim-Duthoy KL, Caperton EM, Pollock R, Matzke GR, Enthoven D, Peterson PK. Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1146-1149.
7. Stabile A, Ferrara P, Marietti G, Maresca G. Ceftriaxone-associated gallbladder lithiasis in children. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 590.
8. Papadopoulos F, Efremis S, Karyda S, Badouraki M, Karatza E, Panteliadis C et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1352-1355.
9. Lebovics E, Halata MS, Rosario JA, Lantin J, Schwarz SM, Rosenthal WS. Endoscopic management of ceftriaxone pseudolithiasis involving the common bile duct and gallbladder. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 246-248.
10. Robertson FM, Crombleholme TM, Barlow SE, Verhave M, Brown D. Ceftriaxone choledocholithiasis. *Pediatrics* 1996; 98: 133-135.
11. Maranan MC, Gerber SI, Miller GG. Gallstone pancreatitis caused by ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 662-663.
12. García Alonso JA, Montejo Baranda M, Prieta López R, Aguirre Errasti C. Seudolitiasis biliar por ceftriaxona. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 47-48.