



ORIGINAL

Cálculos biliares asociados al uso de ceftriaxona en niños

D.A. Rodríguez Rangel^{a,*}, A.P. Pinilla Orejarena^b, M. Bustacara Díaz^c,
L. Henao García^c, A. López Cadena^c, R. Montoya Camargo^c y L.A. Moreno^c

^a Clínica Materno Infantil San Luis, Bucaramanga, Colombia

^b Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^c Fundación HOMI, Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia

Recibido el 5 de diciembre de 2012; aceptado el 2 de abril de 2013

Disponible en Internet el 5 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Ceftriaxona;
Pseudocolélitiasis;
Niños

Resumen

Introducción: La pseudocolélitiasis asociada a ceftriaxona en niños es un evento frecuente pero pocas veces tenido en cuenta; ocurre en el 15 al 57% de los que la reciben y en la mayoría de los casos cursa asintomática y autorresolutiva.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 18 años que recibieron ceftriaxona. Se realizó ecografía de hígado y vesícula biliar al inicio del tratamiento y cada 5 días hasta finalizarlo. A los pacientes con anomalías ecográficas se les realizó seguimiento clínico y ecográfico semanalmente hasta la resolución completa. Se buscó asociación con los factores de riesgo descritos en la literatura.

Resultados: Fueron incluidos 73 pacientes, 57,5% femeninos, con edad entre 4 meses y 17 años ($x=4,2$ años). Se presentó pseudocolélitiasis en 31 pacientes (42,5%) y en este grupo se documentó al día 5 en el 96,8% ($n=30$). El tamaño de los cálculos estuvo entre 4 y 14 mm ($x=8,1$). La duración de la pseudocolélitiasis estuvo entre 9 y 55 días ($x=24,1$ días). El 22,6% ($n=7$) presentó síntomas y se presentó una complicación grave. En el análisis multivariado el lactato de Ringer como líquido de dilución tuvo 1,86 veces más riesgo ($p=0,019$). No se encontró relación con la edad, duración ni dosis del antibiótico, ayuno, uso de suplementos de calcio, nutrición parenteral o uso de otros antibióticos.

Conclusión: Se presenta pseudocolélitiasis asociado a ceftriaxona en 4 de cada 10 niños que la reciben, sin relación con factores de riesgo tradicionales. La evolución es hacia la auto resolución aunque cerca del 20% presentan síntomas.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: droduiguez.rangel@hotmail.com, droduiguez.rangel@gmail.com (D.A. Rodríguez Rangel).

KEYWORDS

Ceftriaxone;
Pseudolithiasis;
Children

Gallstones in association with the use of ceftriaxone in children**Abstract**

Introduction: Ceftriaxone associated pseudolithiasis is fairly frequent in children, but rarely taken into account. It occurs in 15% to 57% of children, and in most cases is asymptomatic and resolves spontaneously.

Patients and methods: A prospective, observational, and descriptive study was conducted that included patients aged 1 month to 18 years-old who received ceftriaxone. Liver and gallbladder ultrasound was performed at the start of treatment, and every 5 days until it was completed. Patients with abnormal ultrasound findings were followed up clinically every week until they were resolved. The findings were compared with risk factors described in the literature.

Results: A total of 73 patients aged between 4 months and 17 years (mean = 4.2 years) were included, of whom 57.5% were female. Pseudolithiasis was present in 31 patients (42.5%) and was documented in 96.8% (n = 30) of this group on day 5. The stone size was between 4 and 14 mm (mean = 8.1 mm). The duration of pseudolithiasis was between 9 and 55 days (mean = 24.1 days). Symptoms were present in 22.6% (n = 7) and 1 had a serious complication. In the multivariate analysis, Ringer's Lactate as fluid dilution was 1.86 times higher risk ($P = .019$). No relationship was found with age, duration and dose of antibiotic, fasting, use of calcium supplements, parenteral nutrition, or use of other antibiotics.

Conclusion: Pseudocoliclitiasis associated with ceftriaxone take place in 4 of 10 children who receive, unrelated to traditional risk factors. The trend is towards self resolution although about 20% have symptoms.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La ceftriaxona es una cefalosporina semisintética de tercera generación ampliamente usada en Pediatría^{1,2}. Con frecuencia en niños se presenta pseudocoliclitiasis asociada a su uso^{3,4}. Cerca de 40% del fármaco es eliminado por la bilis sin modificaciones, donde se comporta como un anión, se une y precipita con las sales insolubles de calcio frente a las cuales tiene una alta afinidad². En animales de experimentación la ceftriaxona afecta la motilidad de la vesícula biliar, favoreciendo este evento⁵. Este antibiótico se introdujo en el mercado en 1984; el primer reporte de cálculos biliares asociado a su uso se dio en 1986^{6,7} y desde 1988 se describe el carácter autorresolutivo⁸, que ocurre tras de la suspensión del fármaco^{9,10}; por lo anterior es considerado un evento adverso menor⁹.

Hoy en día la detección de alteraciones de la vesícula biliar asociadas al uso de ceftriaxona en niños es un evento reconocido, pero muy pocas veces es tenido en cuenta, ocurre en el 15 al 57% de todos los pacientes que la reciben, y en la mayoría de los casos no presentan síntomas o estos son menores^{7,11-13}. No se encuentra en la literatura local estudios que evalúen la prevalencia ni el comportamiento clínico de esta entidad, lo que estimuló la creación del presente estudio prospectivo, y describir estas variables constituye su principal objetivo.

Pacientes y métodos

Estudio prospectivo, observacional y descriptivo en el que se incluyeron pacientes de 1 mes a 18 años a los que se les administró ceftriaxona durante un periodo mínimo de 5 días por cualquier enfermedad, en un periodo de 3 meses (1 de

julio a 30 de septiembre de 2011) en la Fundación HOMI-Hospital de la Misericordia (Bogotá, Colombia). Se realizó la primera ecografía de la vía biliar antes de la segunda dosis del fármaco (inicio de tratamiento), después de 5 días de aplicación y según el tiempo de duración del esquema se tomaron ecografías cada 5 días hasta la finalización del mismo. Fueron criterios de exclusión tener diagnóstico de fibrosis quística, hipercolesterolemia o hemólisis de algún tipo, antecedente de cirugía de vía biliar o colecistectomía, suspender el uso de ceftriaxona antes de completar 5 días y tener evidencia de coliclitiasis al momento de la primera ecografía. Se recolectaron datos sobre ayuno, nutrición parenteral, otros antibióticos, suplementos de calcio y tipo de líquidos parenterales. A los pacientes a los que se les identificó alteraciones ecográficas se les cito semanalmente en el hospital y se realizó evaluación física, interrogatorio sobre síntomas abdominales y control ecográfico hasta que se documento resolución completa de la pseudocoliclitiasis. Todos los pacientes incluidos tuvieron seguimiento completo.

Se realizó ultrasonografía de hígado y de la vía biliar utilizando un equipo General Electric LogicQ[®] con transductor de 3.5 y 7 MHz. Se consideró pseudocoliclitiasis la presencia de barro biliar, cálculos únicos o múltiples en la vesícula biliar. Se determinó la presencia de barro biliar cuando se documentó eco de baja amplitud en el interior de la vesícula sin eco posterior. Los cálculos se definieron por el hallazgo de material hiperecoico móvil en el interior de la vesícula con eco posterior, y su tamaño se determinó en milímetros en su diámetro mayor. Se determinó el grosor de la pared de la vesícula y se comparó con los datos de normalidad según la edad del paciente.

La variable de respuesta fue tener pseudocoliclitiasis, la de exposición recibir ceftriaxona, la de confusión

Tabla 1 Distribución de los diagnósticos por los cuales fue prescrito el tratamiento con ceftriaxona; n = 73

Diagnóstico	Porcentaje
Neumonía	58
Infección urinaria	23
Diarrea	10
Meningitis	5
Cirugía abdominal	4
Total	100

recibir otro tipo de antibiótico y fueron variables predictoras: tratamiento prolongado, ayuno prolongado, altas dosis de ceftriaxona y edad menor de 12 meses. La variable de exposición (tratamiento con ceftriaxona) se midió en días y en dosis por mg/kg/día y la variable respuesta (la presencia de cálculos) se midió en milímetros mediante ecografía.

Para el análisis de los datos se usó estadística descriptiva usando el programa Epi info 2000. Para la descripción de las variables se utilizaron medidas de tendencia central como el promedio y porcentajes, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Se realizó análisis uni y multivariado con variables como edad, días y dosis del fármaco, uso de antibióticos, enfermedad de base, ayuno, cirugía abdominal y líquidos de dilución del fármaco entre otros.

Se solicitó consentimiento informado por escrito para participar en el estudio a los padres, quienes tuvieron conocimiento de que en cualquier momento podían retirarse. Los investigadores no intervinieron en la duración del tratamiento antibiótico y se limitaron a informar al médico tratante de los resultados de la ecografía. Se contó con la aprobación del comité de ética de la Fundación HOMI-Hospital de la Misericordia.

Resultados

Se tomó ecografía hepatobiliar a 97 niños que recibieron ceftriaxona, de los cuales 24 (24,7%) fueron excluidos (19 recibieron menos de 5 días de tratamiento, 4 tenían cálculos en el momento de iniciar el tratamiento y uno se cambió a otro antibiótico); 73 pacientes fueron incluidos para seguimiento, y este corresponde al grupo de estudio. Se dio seguimiento completo a todos los pacientes incluidos y se realizó hasta un máximo de 8 ecografías por paciente.

El 57,5% de los pacientes fueron de sexo femenino, con edad entre 4 meses y 17 años ($x=4,2$ años), 11,1% menores de un año. La [tabla 1](#) muestra los diagnósticos por los cuales fue prescrita la ceftriaxona. La dosis usada de ceftriaxona estuvo entre 75 y 153 mg/kg/día ($x=100$ mg/kg/día) y la recibieron por un periodo de 5 a 28 días ($x=8,2$ días) (la dosis y duración del tratamiento fueron determinados por el médico tratante y no fue influida por los investigadores).

Se presentó pseudocolicitiasis en 31 pacientes (42,5%) y en este grupo se documentó esta anomalía en la primera ecografía de seguimiento (día 5) en el 96,8% ($n=30$). La [tabla 2](#) muestra los hallazgos ecográficos en este primer examen. El tamaño de los cálculos estuvo entre 4 y 14 mm ($x=8,1$). La duración de la pseudocolicitiasis estuvo entre 9 y 55 días ($x=24,1$) y entre quienes la presenta-

Tabla 2 Distribución de los hallazgos de la primera ecografía de seguimiento; n = 31

Hallazgo	Porcentaje
Múltiples cálculos	52
Micro cálculos	26
Cálculo único	16
Barro biliar	3
Normal	3
Total	100

ron el 22,6% ($n=7$) tuvieron algún síntoma asociado. El dolor abdominal se presentó en todos los casos, solo o asociado a otros síntomas (distensión abdominal, náuseas, vómito posprandial). En ningún caso los síntomas asociados fueron causa para suspender el tratamiento con ceftriaxona y solo precisaron manejo analgésico con acetaminofén y butilbromuro de hioscina.

De los 7 pacientes que presentaron síntomas 4 tuvieron que consultar al Servicio de Urgencias por la magnitud del dolor abdominal y 3 tuvieron que ser remitidos a Gastroenterología pediátrica para su valoración. En todos los casos solo fueron prescritos analgésicos para manejo del dolor, no precisaron tratamientos adicionales. Ocurrió una complicación grave en una paciente de 4 años que presentó coledocolitiasis con colangitis después de 34 días de seguimiento, estuvo a punto de ser llevada a colecistectomía, pero el cálculo presentó migración espontánea y se dio manejo hospitalario con antibióticos y analgésicos hasta la resolución de la colangitis.

Se realizó análisis multivariado con los factores de riesgo establecidos para desarrollar pseudocolicitiasis. Los pacientes que recibieron lactato de Ringer como líquido de dilución tuvieron 1,86 veces más probabilidad de desarrollarla ($p=0,019$). No se encontró relación con la edad, duración ni dosis del antibiótico, ayuno, uso de suplementos de calcio, cirugía abdominal, nutrición parenteral o uso de otros antibióticos concomitantemente.

Discusión

La pseudocolicitiasis asociada al uso de ceftriaxona parece ser un problema predominantemente de los niños, pues existen muy pocos casos reportados en adultos de barro biliar y cálculos asociado a su uso¹⁴. Si bien la literatura reporta pseudocolicitiasis asociada a ceftriaxona en un porcentaje importante de niños que la reciben^{15,16}, la incidencia reportada por nosotros es alta, y a diferencia de otras publicaciones^{17,18} un porcentaje importante de los pacientes presenta síntomas que incluso los obliga a consultar en Urgencias y a subespecialidades. Se documentó un caso de colangitis y coledocolitiasis que consideramos una complicación grave.

Tradicionalmente se ha considerado que tratamientos prolongados¹², altas dosis en menores de 12 meses de edad, con ayuno prolongado¹³ o con cualquier condición que produzca vaciamiento lento de la vesícula biliar favorecen la precipitación de sales cálcicas de ceftriaxona². Un estudio prospectivo encontró en 55 niños sometidos a cirugía una

prevalencia de pseudocolelitiasis del 26%¹⁵; en contraste, en el presente estudio no se encontró asociación entre ninguno de estos factores de riesgo con la pseudocolelitiasis.

Dado que el 60% del fármaco es eliminado por la orina, cuando existe deterioro de la función renal se aumenta la eliminación biliar y las probabilidades de formación de cálculos también son mayores^{2,12}. En pacientes con hipercalcemia se presenta incremento de la concentración de calcio en las sales biliares, aumentando la probabilidad de precipitación con el uso de ceftriaxona¹⁷. El tiempo de infusión del fármaco parece tener relación con la ocurrencia de colelitiasis y barro biliar, pues cuando es corto (3 a 5 min) se presenta en el 55% de los pacientes y cuando se infunde en 30 min o más se presenta en 29%¹¹; a pesar de lo anterior, no siempre en las instituciones se respetan estos tiempos de infusión.

La literatura describe que cuando se presenta la pseudocolelitiasis asociada al uso de ceftriaxona, la mayoría de los casos cursan como asintomáticos¹³ o mínimamente sintomáticos¹⁹ y de resolución espontánea solo con suspender el uso del fármaco^{6,13}, sin embargo, existen reportes en la literatura de cuadros tan severos como colecistitis necrotizante¹⁹. Un estudio prospectivo realizado en Turquía¹⁰ mostró en 38 pacientes, a quienes se administró ceftriaxona a dosis de 100 mg/kg/día, anormalidades ecográficas en 14 (36,8%), siendo el hallazgo más frecuente la colelitiasis (11 casos); solo un caso presentó sintomatología asociada. Otro estudio en población similar evaluó 156 niños que recibieron ceftriaxona encontrando pseudocolelitiasis en el 17%²⁰.

Esto contrasta un poco con lo encontrado en el presente estudio, donde el 22,6% de los casos presentaron síntomas de una intensidad tan importante que más de la mitad de ellos tuvieron que acudir a los servicios de urgencias y requirieron atención especializada, y un caso presentó una complicación grave que estuvo a punto de requerir una conducta quirúrgica. Es llamativo igualmente que se logró demostrar que la pseudocolelitiasis se presenta tempranamente, con solo 5 días de tratamiento en el 96,8% de los pacientes, y los hallazgos incluyen en más de la mitad de los casos cálculos múltiples y de tamaño importante. Estos hallazgos concuerdan con un estudio prospectivo que evaluó 44 niños, encontrando que en el 25% se presentó pseudocolelitiasis asociada al uso de ceftriaxona, de estos el 54,5% se desarrolló en los primeros 3 días de uso y se documentó resolución completa de los cálculos en promedio a los 15 días (8 a 23 días) de suspender el fármaco¹⁵.

En conclusión, se describe en un grupo importante de niños, y de forma prospectiva, una incidencia temprana y elevada de pseudocolelitiasis asociada al uso de ceftriaxona, sin una clara relación con factores de riesgo tradicionales. Si bien la evolución encontrada fue hacia la autorresolución, un poco más del 20% de los casos presentan síntomas. Teniendo en cuenta lo anterior es importante en los pacientes que reciben este antibiótico tener protocolos de administración que incluyan seguimiento clínico de síntomas que sugieran la presentación de pseudocolelitiasis, y considerar estudios de imagen tempranos (entre el día 5 y 10 de inicio) en los casos en que la sospecha diagnóstica lo justifique.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Chadwick EG, Connor E, Shulman S. Efficacy of ceftriaxone in treatment of serious childhood infections. *J Ped.* 1983;103:141-5.
2. Stevens RC, Rodman JH. Pharmacokinetics of antimicrobial therapy. *Semi Pediatr Infect Dis.* 1998;9:273-80.
3. Olondríz O. Seudolitis vesicular transitoria (barro biliar) como complicación del tratamiento con ceftriaxona. *Bol S Vasco-Nav Pediatr.* 2002;36:38-9.
4. Araz N, Okan V, Demirci M, Araz M. Pseudolithiasis due to ceftriaxone treatment for meningitis in children: Report of 8 cases. *Tohoku J Exp Med.* 2007;211:285-90.
5. Arpacik M, Ceran C, Kaya T, Sarac B, Koyluoğlu G. Effects of ceftriaxone sodium on in vitro gallbladder contractility in guinea pigs. *J Surg Res.* 2004;122:157-61.
6. Soysal A, Eraşov K, Akpınar I, Bakır M. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: Frequency and risk factors. *Turkish J Pediatr.* 2007;49:404-7.
7. Schaad UB, Tschäppeler HLM. Transient formation of precipitations in the gallbladder associated with ceftriaxone therapy. *Pediatr Infect Dis.* 1986;5:708-10.
8. Schaad UB, Wedgwood-Krucko JTH. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet.* 1988;17:1411-3.
9. Ozturk A, Kaya M, Zeyrek D, Ozturk E, Kat NZS. Ultrasonographic findings in ceftriaxone: Associated biliary sludge and pseudolithiasis in children. *Acta Radiol.* 2005;46:112-6.
10. Bor O, Dinleyici EC, Kebapci M, Aydogdu SD. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: A prospective study. *Pediatr Int.* 2004;46:322-4.
11. Ceran C, Oztoprak I, Cankorkmaz L, Gümüç C, Yıldız TKG. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in paediatric surgical patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25:256-9.
12. Zaki SA. Biliary pseudolithiasis secondary to ceftriaxone therapy. *Indian J Pharmacol.* 2010;42:193-4.
13. Heim-Duthoy KL, Caperton EM, Pollock R. Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34:1146-9.
14. Bickford CL, Spencer AP. Biliary sludge and hyperbilirubinemia associated with ceftriaxone in an adult: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2005;25:1389-95.
15. Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S, Badouraki M, Karatza E, Panteliadis C, et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Pediatr.* 1999;88:1352-5.
16. Bustos R, Barrientos LFP. Pseudolitis biliar inducida por ceftriaxona. *Rev Chil Pediatr.* 2001;72:40-4.
17. Alehossein M, Sotoudeh K. Ceftriaxone induced biliary pseudolithiasis in children: Report of 14 cases. *Iran J Pediatr.* 2008;18:31-7.
18. Palanduz A, Yalçın I, Tonguç E, Güler N, Oneş U, Salman NSA. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound.* 2000;28:166-8.
19. Kim S, Gura KM, Puder M. Acute necrotizing cholecystitis: A rare complication of ceftriaxone-associated pseudolithiasis. *Pediatr Surg Int.* 2006;22:562-4.
20. Bostancıog M, Karasalihog S, Tunc N, Gu A. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound.* 2006;34:217-22.