

# Ceftriaxone: una terapéutica antimicrobiana asociada a pseudolitiasis biliar en pediatría.

Dres. S.F.C. Motta, C.A.D. Alves, L.A.C. Moreira, L.C.M. Sampaio, M.J.F. Bendicho, P.R.P. Serra

Departamento de Pediatría del Hospital San Rafael. Salvador, Bahía, Brasil.

## Resumen

Ceftriaxone es una cefalosporina  $\beta$ -lactamasa resistente, de tercera generación y mucho uso en pediatría por su amplio espectro de acción. Está descrita su asociación con la pseudolitiasis biliar medicamentosa. El término pseudolitiasis biliar se debe a la naturaleza reversible de la anomalía de la vesícula biliar cuando se suspende el ceftriaxone. Presentamos 3 pacientes pediátricos que recibieron ceftriaxone durante el postoperatorio en la unidad de Pediatría del Hospital San Rafael, Salvador, Bahía, Brasil, entre 1995 y 1998, internados por cuadros clínicos de abdomen agudo y que desarrollaron pseudolitiasis biliar medicamentosa. La documentación de la alteración dentro de la vesícula biliar se obtuvo como hallazgo ocasional durante un control ultrasonográfico abdominal en pleno tratamiento antimicrobiano. La cefalosporina fue administrada por vía parenteral a 100mg/Kg/día, fraccionada en dos dosis a partir del primer día del postoperatorio en promedio durante 11,3 días, sólo un paciente tuvo un cambio del antibiótico por la sospecha precoz de una correlación entre la pseudolitiasis y el ceftriaxone. Los pacientes tenían edades superiores a los 5 meses, peso medio 21 kg., 2 eran varones y 1 mujer. Se definió como alteración ecográfica sugestiva de litiasis biliar "imágenes ecogénicas móviles dentro de la vesícula con sombra acústica posterior". No hubo diferencia entre sexo, edad o duración de la terapéutica ni cuadro clínico sugestivo de patología biliar. Ningún paciente necesitó ser sometido a colecistectomía y desaparecieron los hallazgos ultrasonográficos al suspender el antibiótico. Las características de esta litiasis "iatrogénica" la transforma en una entidad clínica que necesita ser diagnosticada y evaluada precozmente para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

**Palabras Clave:** Ceftriaxone - Pseudolitiasis biliar medicamentosa.

## Summary

Ceftriaxone is a  $\beta$ -lactamase resistant, third generation cephalosporin used with increased frequency in children and associated with development of biliary pseudolithiasis. The term pseudolithiasis refers to the reversible nature of the abnormal gallbladder stones when therapy is suspended. We report three pediatric patients who received Ceftriaxone during the postoperative period and developed abdominal pain with gallbladder pseudolithiasis at the Pediatric Unit of the San Rafael Hospital in Salvador, Bahia, Brazil between 1995 and 1998. Findings were confirmed during Sonographic evaluation while taking the drug. Ceftriaxone was administered parenterally at a rate of 100 mg/Kg of weight per day in two divided doses, since postoperative day number one, and for a mean of 11.3 days. Patients were older than five months, had a mean weight of 21 Kgs and two were males and one female. Ultrasound findings were described as 'echogenic images within the gallbladder with posterior acoustic shadows'. No difference between sex, age, duration of therapy or symptoms suggesting biliary pathology was identified. No patient required cholecystectomy and ultrasounds findings disappeared when therapy was stopped. This medical iatrogenic lithiasis is a clinical entity that warrants early diagnosis and evaluation to avoid unnecessary surgical procedures.

**Index words:** Ceftriaxone - medical biliary pseudolithiasis

## Resumo

Ceftriaxone e uma cefalosporina de terceira geração  $\beta$  lactamasa-resistente amplamente utilizada em pediatria frente ao seu espectro de ação e que tem sido associada à pseudolitíase biliar medicamentosa. O termo pseudolitíase biliar é devido à natureza reversível da anormalidade da vesícula biliar após cessar o uso de ceftriaxone. Nós relatamos 3 pacientes pediátricos que receberam ceftriaxone durante antibioticoterapia pós-operatória na unidade de Pediatria do Hospital São Rafael, Salvador, Bahia, Brasil, período de 1995-1998, internados frente a quadro clínico de abdomen agudo e que desenvolveram pseudolitíase biliar medicamentosa. A documentação da alteração no interior da vesícula biliar ocorreu através de achado ocasional durante controle ultrasonográfico abdominal quando em uso do antimicrobiano. A cefalosporina foi administrada via parenteral na dose de 100mg/kg/dia, fracionada em duas doses a partir do primeiro dia pós cirurgia (período pós-operatório imediato) com duração de cerca de 11,3 dias e somente um paciente teve seu esquema antibiótico alterado pela suspeita precoce de uma correlação entre a pseudolitíase e ceftriaxone. Os pacientes tinham idade superior a 5 meses de idade, peso médio de 21 kg e eram 2 do sexo masculino e 1 do sexo feminino. Foi definido como alteração à ultrasonografia sugestiva de litíase biliar "imagens ecogênicas móveis dentro da vesícula com sombra cústica posterior". Não houve diferença entre sexo, idade ou duração da terapêutica, assim como aparecimento de quadro clínico sugestivo de patologia biliar. Nenhum paciente necessitou ser submetido a colecistectomia e houve desaparecimento dos achados ultrasonográficos após suspensão do antibiótico. As características desta litíase "iatrogênica" a transforma em uma entidade clínica que necessita ser melhor avaliada e mais precocemente diagnosticada para evitar inclusive, intervenções cirúrgicas desnecessárias.

**Palavras Chave:** Ceftriaxone - Pseudolitíase biliar medicamentosa.

## Introducción

Ceftriaxone es una cefalosporina  $\beta$  lactamasa-resistente de tercera generación, de amplio espectro, que se ha relacionado a la formación de colelitiasis reversible. Presentamos 3 pacientes medicados con ceftriaxone, luego de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas por abdomen agudo y con indicación de antibioticoterapia de amplio espectro. El objetivo del estudio fue correlacionar la aparición de pseudolitiasis biliar medicamentosa con el uso de ceftriaxone en niños.

## Material y método

Fueron evaluados retrospectivamente 3 pacientes de la unidad de Pediatria del Hospital San Rafael, Salvador, Bahía, Brasil, en el período de 1995 a 1998, con edades entre 6 meses y 10 años sometidos a tratamiento con ceftriaxone a partir del postoperatorio inmediato. Todos tenían imagen normal ultrasonográfica de la vía biliar antes del uso del antimicrobiano. Los niños recibieron ceftriaxone durante 10 días en dos dosis diarias y tuvieron alteraciones ecográficas en la vesícula biliar a partir de los 5 días del uso de ceftriaxone. Fue definida como suges-

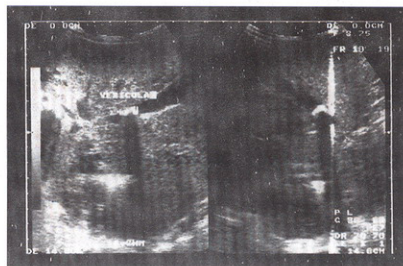


Fig. 1: imagen ecográfica que muestra la alteración en la vesícula (pseudolitiasis), en un paciente que recibió ceftriaxone.

tiva de pseudolitiasis biliar una imagen ecogénica, móvil dentro de la vesícula con sombra acústica posterior. (Fig. 1)

La evaluación de laboratorio fue realizada de rutina en todos los pacientes. Factores como edad, sexo, duración del ayuno, dosis y duración del antibiótico, uso de soporte parenteral y otras drogas que tienen asociación con la litiasis biliar fueron documentados para el análisis posterior.

## Resultados

Los 3 pacientes fueron: 1 del sexo femenino y 2 del sexo masculino, con edades de 6 meses a 10 años, los diagnósticos clínicos que motivaron la internación están en la tabla 1.

El ceftriaxone fue administrado por vía parenteral en la dosis de 100mg/kg/día dividido en dos aplicaciones. La duración del uso del antibiótico varió de 10 a 14 días (media de 11,3 días). En un paciente se cambió el esquema antibiótico por el hallazgo sospechoso ultrasonográfico de una pseudolitiasis biliar. Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente previo al uso del antibiótico por abdomen agudo. No tenían historia familiar de litiasis biliar. Todos los niños eran mayores de 1 mes. La media del tiempo en que se apareció la imagen ecográfica fue de 5,3 días (tabla 2).

Ninguno de los pacientes estudiados tuvo síntomas de patología biliar. Los hallazgos ultrasonográficos fueron descritos como "vesícula biliar de paredes lisas y delgadas presentando en su interior múltiples estructuras ecogénicas productoras de sombra acústica posterior.(Fig. 1). Ninguno de los pacientes necesitó ser sometido a colecistectomía.

Paciente	Diagnóstico	Sexo	Edad	Peso (Kg)
1	Invasión intestinal	M	6 meses	7
2	Apendicitis complicada	M	8 años	21
3	Apendicitis aguda	F	10 años	35

Tabla 1: patología que motivó la internación en pacientes sometidos a tratamiento con ceftriaxone.

Paciente	Tiempo entre el uso de ceftriaxone y aparición de pseudolitiasis biliar
1	Segundo día
2	Octavo día
3	Sexto día

Tabla 2: tiempo transcurrido entre el inicio del uso del ceftriaxone y el hallazgo ultrasonográfico alterado.

## Discusión

Las complicaciones actuales por el uso de medicamentos es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la niñez. El porcentaje de internaciones pediátricas por reacciones adversas varía en los distintos países con un promedio de 2%<sup>1</sup>.

El ceftriaxone es una cefalosporina de amplio espectro de 3ª generación excretada por el riñón y por la vía biliar, concentrada en la vesícula (100 a 200 veces mayor que la concentración en el suero) y con una vida media de 8 horas.

El potencial efecto adverso de la administración de ceftriaxone es la formación de cálculos vesiculares, con una incidencia que varía de 5 a 46%<sup>3,4,5</sup>. La naturaleza reversible de esta litiasis al suspender el ceftriaxone le dio origen al término pseudolitiasis biliar y los estudios demostraron que las alteraciones ecográficas aparecen generalmente en niños mayores (por encima de los 24 meses), sin diferencia estadísticamente significativa entre sexos y con un riesgo potencial mayor en aquellos que reciben nutrición parenteral total (NPT). En un estudio realizado en un grupo de 21 niños con nutrición parenteral total, que desarrollaron cálculos en la vesícula, recibieron NPT durante un promedio de 30 meses<sup>6</sup>. Datos en la literatura relatan un aumento progresivo de litiasis biliar en un 6% después de 3 semanas de nutrición a 50% luego de 4 a 6 semanas y un 100% luego de 6 a 13 semanas<sup>7</sup>.

No está definida la influencia de la estasis biliar vesicular en la formación de cálculos en pacientes con el uso de ceftriaxone y se cuestiona la correlación entre litiasis biliar y ayuno; presentando una incidencia del 11% de aparición de cálculos en los pacientes con ayuno superior a 1 día y 1% si el ayuno era menor de 1 día. Altas dosis de ceftriaxone llevan a una mayor concentración en la bilis. El antibiótico se encuentra en la bilis en forma de anión divalente que puede precipitar con calcio cuando la solubilidad del producto de calcio y ceftriaxone excede la de la bilis. No se encontró diferencia si la antibioticoterapia era mayor o menor a 5 días<sup>4</sup>.

Frente al número reducido de pacientes presentados, los resultados deberán ser interpretados con precaución, siendo necesario estudios posteriores para una mejor conclusión, con ecografías seriadas después de la detección del cálculo, considerando que

existen otros factores que pueden estar involucrados en la pseudolitiiasis biliar, como ser el ayuno prolongado, el uso de NPT y la asociación con otros antibióticos. El ceftriaxone puede ocasionar un tipo de "litiiasis iatrogénica" que necesita ser mejor evaluada y diagnosticada más precozmente para evitar interpretaciones clínicas equívocas o indicaciones quirúrgicas precoces innecesarias.

### Bibliografía

1. Kassner EG: Drug-related complications in infants and children: imaging features. *Am J Roentgenol* 157:1039-1049, 1991.
2. Kong Man-Shan, Chen Ching-Yuh: Risk factors leading to ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Med J* 19(1):50-54, 1996.
3. Pigrau C, Pahisa A, Gropper S et al: Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in adults. *Lancet* 1:165, 1989.
4. Schaad UB, Suter S, Gianella-Boreadori, Pfenninger J et al: A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 322:141-147, 1990.
5. Ileim-Duthoy KL, Caperton EM, Pollock R, et al: Apparent biliary pseudolithiasis during ceftriaxone therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 34:1146-1149, 1990.
6. Pittha King W, Mann LL, Berquist WE et al: Increased risk of cholelithiasis with prolonged total parenteral Nutrition. *A J Surgery* 145:106-112, 1983.
7. Messing B, Bories C, Kaunstlinger F et al: Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation, and lithiasis? *Gastroenterology* 84:1012-1019, 1983.

Trabajo presentado en el 3º Congreso del CIPESUR, Viña del Mar, Chile, 1988.

Dr. Soraya F. Cerqueira Motta  
Rua Joao Jose Rescala s/n  
Edificio Iatai, Ap. 901,  
Condominio Viviendas do Imbui  
Imbui (41720-000) San Salvador,  
Bahia, Brasil