

Complicaciones por pseudolitiasis vesicular y nefrolitiasis asociada a ceftriaxona. Reporte de caso

M.C. Sienra¹, D. Pereira Núñez¹, H. Pacheco¹, C. Juambeltz¹

¹Clínica Quirúrgica Pediátrica Prof. Dr. C. Juambeltz, Facultad de Medicina, UDELAR. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

RESUMEN

Introducción. La ceftriaxona es un antibiótico de amplio espectro frecuentemente utilizado en pediatría. La pseudolitiasis vesicular es un efecto adverso bien conocido que se presenta en un 15 a 57% de los casos. En cambio, la litiasis renal es extremadamente infrecuente, con muy pocas publicaciones al respecto.

Caso clínico. Se presenta el caso de un paciente de 9 años que, durante tratamiento con ceftriaxona por una apendicitis aguda complicada, desarrolla pseudolitiasis vesicular y urinaria. Durante la misma internación el paciente presenta una pancreatitis leve y una ureterohidronefrosis bilateral, con insuficiencia renal aguda, como complicaciones de las pseudolitiasis.

Comentarios. La sospecha de la formación de litiasis renal y/o vesicular asociada al uso de ceftriaxona es fundamental para un diagnóstico temprano y prevención de complicaciones como las reportadas en este paciente, siendo fundamental la suspensión precoz del fármaco como inicio del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Ceftriaxona; Nefrolitiasis; Niños; Colelitiasis.

COMPLICATIONS OF CEFTRIAXONE-ASSOCIATED BILIARY PSEUDOLITHIASIS AND NEPHROLITHIASIS. CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction. Ceftriaxone is a wide-spectrum antibiotic frequently used in pediatrics. Biliary pseudolithiasis is a well-known side-effect occurring in 15-57% of cases. However, nephrolithiasis is extremely infrequent, with very few related publications.

Case report. We present the case of a 9-year-old patient with ceftriaxone-treated complicated acute appendicitis who developed biliary pseudolithiasis and nephrolithiasis. During hospitalization, the patient presented with pseudolithiasis complications such as mild pancreatitis and bilateral ureterohydronephrosis with acute renal failure.

Correspondencia: Dra. María Celina Sienra.
E-mail: celinasienra@gmail.com

Trabajo presentado como póster en el LVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica, Vigo, España, 2019.

Recibido: Diciembre 2019

Aceptado: Marzo 2020

Remarks. Suspecting ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis and/or nephrolithiasis is key to achieve an early diagnosis and prevent complications such as those reported in this patient. Early discontinuation is essential as an initial treatment measure.

KEY WORDS: Ceftriaxone; Nephrolithiasis; Children; Gallstone.

INTRODUCCIÓN

La ceftriaxona es un antibiótico de la familia de las cefalosporinas de tercera generación, de amplio espectro y utilizada frecuentemente en pediatría. La pseudolitiasis vesicular es un efecto adverso bien conocido que se describe en la literatura y se presenta en el 15 a 57% de los casos⁽¹⁾. En cambio, la litiasis renal es extremadamente infrecuente, con muy pocas publicaciones al respecto.

Se presenta el caso de un paciente que desarrolla pseudolitiasis vesicular y renal durante tratamiento antibiótico con ceftriaxona por un plastrón apendicular. En la misma hospitalización presentó importantes complicaciones de dicha litiasis, desarrollando una pancreatitis leve e insuficiencia renal aguda de tipo obstructiva.

CASO CLÍNICO

Escolar de 9 años, previamente sano, con cuadro de dolor abdominal inespecífico de 11 días de evolución. En las últimas 72 horas previas a la consulta agrega fiebre de 39°C y vómitos alimentarios. Del examen físico se destaca una tumoración dolorosa con defensa en flanco derecho. Se realiza una ecografía abdominal que muestra una masa heterogénea en flanco y fosa ilíaca derecha, en la cual se identifican asas delgadas, sin peristaltismo, con líquido libre intraabdominal; no se identifica litiasis vesicular ni urinaria.

Con el diagnóstico de plastrón apendicular abscesificado, se inicia antibioticoterapia y es intervenido mediante laparoscopia exploradora. En la cirugía se observó un plastrón apendicular que involucraba las últimas asas de intestino del-



Figura 1. Radiografía de abdomen que evidencia litiasis (flechas) en ambos riñones.



Figura 2. Riñón izquierdo. Litiasis renal (flechas).



Figura 3. Vesícula biliar con litiasis vesicular (flecha).

gado, ciego, epiplón y una apendicitis gangrenosa perforada. Se realiza apendicectomía, resección parcial de epiplón y aspirado del líquido abdominal libre. Ingresa a la Unidad de Cuidados Intermedios para control posoperatorio.

La anatomía patológica confirmó una apendicitis aguda gangrenosa con perforación y marcada periapendicitis.

El paciente evoluciona de manera tórpida con colecciones residuales múltiples desde las 48 horas del posoperatorio que requieren 8 reintervenciones mediante laparotomía programada tipo *open vacuum* durante 17 días hasta el cierre parietal.

Recibe múltiples planes antibióticos: al inicio, ampicilina-sulbactam (2 días), luego metronidazol (21 días), ceftriaxona (21 días) y meropenem (19 días). La ceftriaxona fue administrada a dosis de 100 mg/kg/día, en 3 dosis con un ritmo de infusión de 30 minutos, diluida en suero fisiológico. Los cultivos del líquido peritoneal a partir de la segunda intervención fueron positivos para *Klebsiella pneumoniae*, productora de β lactamasas de espectro extendido, sensible a meropenem. Previo al cierre de la pared abdominal se obtuvieron 3 cultivos de líquido peritoneal sin crecimiento bacteriano.

Recibe 7 días de nutrición parenteral total (NPT) y 9 días de nutrición parenteral ciclada, completando un total de 16 días.

Al 19º día de recibir ceftriaxona (22º día de internación y con vía enteral reinstalada) agrega hematuria macroscópica, disuria, expulsión de microlitiasis en orina y dolor de tipo cólico en ambas fosas lumbares, por lo que se realiza radiografía de abdomen que muestra litiasis renal (Fig. 1).

Se realiza nueva ecografía abdominal y de aparato urinario, en la cual destaca: vesícula biliar con múltiples litiasis en

su interior con cono de sombra posterior, sin dilatación de la vía biliar principal; dilatación uretero-pielocalicial bilateral (diámetro anteroposterior de la pelvis renal derecha de 10 mm e izquierda de 19 mm) y múltiples litiasis en riñón derecho e izquierdo de hasta 10 mm. Ambos uréteres se encuentran dilatados con múltiples litiasis entre 5 y 11 mm en el uréter izquierdo (Figs. 2 y 3).

Dados los hallazgos y ante la sospecha de la vinculación de las litiasis con la ceftriaxona, se suspende el fármaco.

Durante este episodio presentó a su vez una creatinina de 3,45 mg/dl y azoemia de 0,91 mg/dl, con urocultivos negativos y hemograma normal.

Ante el hallazgo ecográfico de litiasis renal, con repercusión sobre el aparato excretor e insuficiencia renal aguda de tipo obstructivo, se decide la colocación de catéteres doble J en forma bilateral (Fig. 4). Posteriormente, el paciente presenta buena evolución clínica, con normalización de la azoemia y creatininemia a las 48 horas del procedimiento.

A las 48 horas del episodio de hematuria instala vómitos biliosos reiterados y dolor abdominal epigástrico, por lo que se solicita nueva valoración analítica, en la que destaca amilasaemia de 1.436 U/L, lipasemia de 1.046 UI/L, y una nueva



Figura 4. Radiografía de abdomen y pelvis después de la colocación de catéteres doble J.

ecografía abdominal que no mostró cambios con respecto a la anterior. Se realiza diagnóstico de pancreatitis aguda leve sin elementos de disfunción multiorgánica ni de infección, por lo que se procede a suspender alimentación oral durante 72 horas y tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Se reinstala progresivamente la vía oral con descenso en los valores de amilase 137 U/L al 5º día de control y lipase 50 U/L al 10º día.

Se otorga el alta a domicilio a los 52 días de internación con tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Luego del alta se estudiaron los valores de calcio, fósforo, ácido úrico, potasio y sodio en orina de 24 horas, así como calcemia, fosfatemia, ácido úrico, parathormona y vitamina D en sangre, con resultados normales.

Se realizaron controles ambulatorios con ecografías sucesivas que demostraron la desaparición de las litiasis vesiculares al mes y 25 días del alta (75 días desde la suspensión de ceftriaxona), momento en el cual se suspende el tratamiento con ácido ursodesoxicólico. La litiasis renal derecha remitió en la misma fecha, persistiendo con microlitiasis renal izquierda por 1 mes más.

Se retiraron los catéteres doble J a los 3 meses de su colocación, con buena evolución posterior.

COMENTARIOS

La ceftriaxona es una cefalosporina semisintética de tercera generación con acción bactericida. Su uso es frecuente en pediatría debido a su amplio espectro de acción, larga vida

media y buena penetración en los sitios anatómicos donde se asientan las infecciones más frecuentes^(2,3).

Farmacológicamente tiene una eliminación renal primaria. Sin embargo, entre el 40 y el 65% se elimina a través de la bilis, sin modificaciones, con alta concentración de la misma en la luz de la vesícula biliar, alcanzando valores de hasta 150 veces superiores a los de la concentración en sangre. Allí se comporta como un anión, se combina y precipita con las sales insolubles de calcio, frente a las cuales tiene una alta afinidad⁽³⁾. A su vez, la ceftriaxona disminuye la motilidad de la vesícula biliar favoreciendo la precipitación con las sales de calcio⁽⁴⁾.

La litiasis vesicular asociada al uso de ceftriaxona en niños es relativamente frecuente, ocurriendo en el 15 a 57% de todos los pacientes a los que se les administra el fármaco⁽¹⁾. La mayoría de los casos cursan de manera asintomática y autorresolutiva⁽⁵⁻¹²⁾. Se describe que las litiasis desaparecen entre el 2º día posterior al inicio de la administración hasta el 63º día después de la suspensión del fármaco^(6,13).

En cuanto a la litiasis renal asociada a ceftriaxona, su incidencia es menor. Mokham et al. informa un 1,4%⁽¹⁾, mientras que Avci et al. un 7,8%⁽¹⁴⁾; hay pocos casos reportados en la literatura, siendo la mayoría de los pacientes asintomáticos⁽¹³⁻¹⁸⁾. Se plantea que la nefrolitiasis está compuesta por el fármaco en sí mismo dada su baja solubilidad en orina, o posiblemente de sus efectos metabólicos que favorecen la formación de litiasis⁽¹⁸⁾.

Los tratamientos prolongados de más de 5 días con ceftriaxona⁽⁸⁾, las altas dosis (dosis iguales o superiores a 100 mg/kg/día), junto con el ayuno prolongado⁽⁹⁾ o cualquier condición que produzca vaciamiento lento de la vesícula biliar (nutrición parenteral total o cirugía abdominal mayor), favorecen este proceso de precipitación^(3,19).

El tiempo de infusión del fármaco parece también tener relación con la ocurrencia de pseudocoliclitiasis y barro biliar, pues cuando es corto (3 a 5 minutos) se presenta en el 55% de los pacientes y cuando se infunde en 30 minutos o más se presenta en el 29%⁽⁷⁾.

En este paciente se planteó como causa principal de la litiasis vesicular y urinaria la administración de ceftriaxona, la cual fue prolongada y a altas dosis, habiendo desaparecido las mismas luego de la suspensión del fármaco. A su vez asoció múltiples factores predisponentes como el ayuno prolongado, la nutrición parenteral y cirugía abdominal mayor.

Destacamos la ocurrencia de complicaciones graves de ambas litiasis que llevaron a la realización de procedimientos invasivos y mayor estadía hospitalaria.

CONCLUSIÓN

La sospecha de la formación tanto de litiasis renal como vesicular asociada al uso de ceftriaxona es fundamental para un diagnóstico temprano y prevención de complicaciones como las reportadas en este paciente, siendo fundamental la suspensión precoz de la droga.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohkam M, Karimi A, Gharib A, Daneshmand H, Khatami A, Ghojevand N. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: A prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 690-4.
2. Chadwick EG, Connor EM, Shulman ST, Yogev R. Efficacy of ceftriaxone in treatment of serious childhood infections. *J Pediatr.* 1983; 103: 141-5.
3. Stevens R, Rodman P, Rodman J. Pharmacokinetics of antimicrobial therapy. *Sem Ped Infect Dis.* 1998; 4: 273-80.
4. Arpacık M, Ceran C, Kaya T, Karadas B, Saraç B, Köylüoğlu G. Effects of ceftriaxone sodium on in vitro gallbladder contractility in guinea pigs. *J Surg Res.* 2004; 122: 157-61.
5. Olóndriz O. Pseudolithiasis vesicular transitoria (barro biliar) como complicación del tratamiento con ceftriaxona. *Bol S Vasco-Nav Pediatr.* 2002; 36: 38-9.
6. Papadopoulou F, Efremidis S, Karyda S, Badouraki M, Karatza E, Panteliadis C, et al. Incidence of ceftriaxone-associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 1352-5.
7. Bör O, Dinleyici EÇ, Kebapçı M, Aydogdu SD. Ceftriaxone-associated biliary sludge and pseudocholelithiasis during childhood: a prospective study. *Pediatr Int.* 2004; 46: 322-4.
8. Soysal A, Erasov K, Akpınar I, Bakır M. Biliary precipitation during ceftriaxone therapy: frequency and risk factors. *Turk J Pediatr.* 2007; 49: 404-7.
9. Oztürk A, Kaya M, Zeyrek D, Oztürk E, Kat N, Zıylan SZ. Ultrasonographic findings in ceftriaxone: associated biliary sludge and pseudolithiasis in children. *Acta Radiol.* 2005; 46: 112-6.
10. Alehossein M, Nasoohi S, AkhtarKhavari H. Ceftriaxone Induced Biliary Pseudolithiasis in children: Report of 14 Cases. *Iran J Pediatr.* 2008; 18: 31-7.
11. Palanduz A, Yalçın I, Tonguç E, Güler N, Ones U, Salman N, et al. Sonographic assessment of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound.* 2000; 28: 166-8.
12. Bustos R, Barrientos L, Fernández P. Pseudolithiasis biliar inducida por ceftriaxona. *Rev Chil Pediatr.* 2001; 72: 40-4.
13. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschäppeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet.* 1988; 2: 1411-3.
14. Avci Z, Kokter A, Uras N. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. *Arch Dis Child.* 2004; 89: 1069-72.
15. De Moor RA, Egberts AC, Schroder CH. Ceftriaxone associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis. *Eur J Pediatr.* 1999; 158: 975-7.
16. Prince JS, Senac MO Jr. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and biliary pseudolithiasis in a child. *Pediatr Radiol.* 2003; 33: 648-51.
17. Cochat P, Cochat N, Jouvenet M. Ceftriaxone-associated nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5: 974-6.
18. Arvidsson A, Alvan G, Angelin B, Borga O, Nord CE. Ceftriaxone: renal and biliary excretion and effect on colon microflora. *J Antimicrob Chemother.* 1982; 10: 207-5.
19. Ceran C, Oztoprak I, Cankorkmaz L, Gümüş C, Yıldız T, Köylüoğlu G. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in paediatric surgical patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 25: 256-9.