

Pseudolitiasis biliar asociada al uso de ceftriaxona en un adulto. Informe de Caso

Biliary pseudolithiasis associated with the use of ceftriaxone in an adult. Case report

Yanet Díaz-García^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2391-6604>

Joyce Guevara-Casas² <https://orcid.org/0000-0003-4193-5518>

Anny Viera-Díaz³ <https://orcid.org/0000-0003-1764-5369>

¹Especialista de Primer Grado en Neumología. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

²Especialista de Primer Grado en Farmacología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. José Assef Yara”. Ciego de Ávila, Cuba.

³Estudiante de tercer año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. José Assef Yara”. Ciego de Ávila, Cuba.



*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yanet74@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la pseudolitiasis vesicular es una complicación infrecuente en adultos, secundaria al uso de ceftriaxona. Su curso es generalmente asintomático.

Objetivo: presentar un caso de pseudolitiasis biliar secundaria al uso de ceftriaxona en un adulto.

Presentación del caso: paciente femenina, de 25 años de edad, diagnosticada con neumonía bacteriana, tratada con ceftriaxona parenteral. A las 72 horas de iniciado el tratamiento, presentó vómitos frecuentes y dolor en el hipocondrio derecho. Se le indicó terapéutica para el control de los síntomas. En el ultrasonido diagnóstico se observó microlitiasis y barro vesicular, que desaparecieron a los dos meses de haber suspendido el antimicrobiano.

Conclusiones: aunque la pseudolitiasis biliar es una complicación rara en pacientes adultos, secundaria al uso de ceftriaxona, se debe prever la posibilidad de su aparición, para evitar medidas terapéuticas agresivas posteriormente.

Palabras clave: CÁLCULOS BILIARES/diagnóstico; CÁLCULOS BILIARES/terapia; NEUMONÍA BACTERIANA/complicaciones; CEFTRIAXONA/efectos adversos; ATELECTASIA PULMONAR; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Introduction: vesicular pseudolithiasis is a rare complication in adults, secondary to the use of ceftriaxone. Its course is generally asymptomatic.

Objective: to present a case of biliary pseudolithiasis secondary to the use of ceftriaxone in an adult.

Case presentation: female patient, 25 years old, diagnosed with bacterial pneumonia, treated with parenteral ceftriaxone. 72 hours after starting treatment, she experienced frequent vomiting and pain in the right hypochondrium. She was prescribed therapy to control the symptoms. In the diagnostic ultrasound, microlithiasis and biliary mud were observed, which disappeared two months after stopping the antimicrobial.

Conclusions: although biliary pseudolithiasis is a rare complication in adult patients, secondary to the use of ceftriaxone, the possibility of its appearance must be anticipated to avoid aggressive therapeutic measures later.

Keywords: GALLSTONES/diagnosis; GALLSTONES/therapy; CEFTRIAXONE/adverse effects; PNEUMONIA, BACTERIAL/complications; PULMONARY ATELECTASIS; CASE REPORTS.

Recibido: 10/01/2022

Aprobado: 23/02/2023

Publicado: 22/01/2024

INTRODUCCIÓN

La ceftriaxona es una cefalosporina semisintética de tercera generación, con acción bactericida. Su uso es frecuente, debido a su espectro de acción, larga vida media y buena penetración en los sitios anatómicos donde se asientan muchas infecciones. Su eliminación por vía biliar es de 40%, al alcanzar una concentración en la bilis de 20 a 150 veces mayor que en la sangre. Debido a su alta afinidad por el calcio, puede precipitar y originar litiasis biliar.⁽¹⁻³⁾

Esta cefalosporina se introdujo en el mercado en 1984, y el primer reporte de cálculos en la vesícula asociados a su uso se dio en 1986. Para 1988, se había descrito el carácter autorresolutivo de este cuadro, lo que ocurre entre dos y 63 días después de la suspensión del fármaco.^(3,4)

Se ha comprobado que entre 12% y 45% de los pacientes tratados con este antimicrobiano, suelen desarrollar litiasis biliar, de curso generalmente asintomático. Las cuales son observables en imágenes ecográficas tan precozmente como el segundo día de tratamiento.^(2,3) Sin embargo, en pacientes de edades pediátricas se han descrito algunos casos sintomáticos por complicaciones como cólicos biliares, colecistitis aguda y colecistitis necrotizante, que en ocasiones han precisado tratamiento quirúrgico.⁽²⁻¹¹⁾ Por otra parte, en la bibliografía consultada se encontraron pocas evidencias de colelitiasis asociada al tratamiento con ceftriaxona entre la población adulta.⁽¹²⁻¹⁵⁾

La pseudolitiasis biliar sintomática es una complicación infrecuente, que puede aparecer a consecuencia del uso de la ceftriaxona. De no tenerse en cuenta como posibilidad, con posterioridad pueden necesitarse medidas terapéuticas agresivas. Las investigaciones publicadas al respecto son escasas; por lo cual el objetivo de este trabajo es presentar un caso de pseudolitiasis biliar secundaria al uso de ceftriaxona en un adulto.

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente blanca, femenina, de 25 años de edad, con antecedentes familiares de salud y antecedentes patológicos personales de litiasis renal izquierda, en seguimiento regular por el servicio de urología. No tiene hábitos tóxicos referidos, y su higiene personal es buena. Acudió al servicio de urgencias del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”, y fue ingresada en el servicio de neumología.

CUMPLIMIENTO DEL COMPONENTE ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Esta paciente fue diagnosticada, seguida y tratada por el servicio de neumología del hospital. Dio su consentimiento para la recopilación de datos y evidencias durante su convalecencia, lo cual facilitó el desarrollo de esta investigación. El comité de ética de la institución aprobó su publicación.

PERSPECTIVAS DEL PACIENTE

La paciente se recuperó y quedó complacida con el tratamiento recibido.

HALLAZGOS CLÍNICOS

La paciente presentó un cuadro de tos seca persistente, dolor torácico en la región interescapulovertebral izquierda, astenia, y anorexia de cinco días de evolución. Mediante el examen físico se constató disminución del murmullo vesicular en el tercio superior del hemitórax izquierdo. Se le realizaron radiografías de tórax en vistas posteroanterior y lateral izquierda, en las cuales se observaron lesiones inflamatorias en el lóbulo superior izquierdo, y signos de atelectasia selectiva del segmento anterior. Se le diagnosticó neumonía del lóbulo superior izquierdo, de posible causa bacteriana, complicada por atelectasia selectiva del segmento anterior de dicho lóbulo pulmonar.

Fue ingresada y se le aplicó un tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona en dosis de 1 g por vía endovenosa cada 12 horas. Transcurridas 72 horas desde el inicio del tratamiento, la paciente presentó dolor abdominal tipo cólico a la altura del hipocondrio derecho, y vómitos frecuentes precedidos de náuseas.

En el examen físico se constató el dolor abdominal en el hipocondrio derecho, exacerbado con las maniobras de examen de la vesícula biliar. Se midió el peso (41,7 Kg) y talla de la paciente (1,65), para un índice de masa corporal de 15,4. Por lo cual fue evaluada de bajo peso.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

En la ultrasonografía abdominal se observó barro biliar, con formación de microlitiasis (Fig. 1). Se recogió el antecedente de haberse realizado una ultrasonografía un mes antes como parte del estudio de la litiasis renal, en el cual se describió la vesícula biliar con morfología normal.



Fig. 1 - Imagen ultrasonográfica. Obsérvese la microlitiasis en la vesícula biliar.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Al tratamiento indicado se asoció medicación antiemética, y se adecuó la dieta de la paciente. Se mantuvo la terapéutica antibiótica con la cefalosporina hasta completar 10 días; después, se sustituyó por levofloxacino (500 mg), en dosis de una tableta diaria por siete días, que condujo a la mejoría del proceso respiratorio, constatable clínica y radiológicamente. Al suspender el tratamiento con ceftriaxona, los síntomas digestivos desaparecieron de manera progresiva, hasta quedar asintomática 72 horas después.

SEGUIMIENTO Y RESULTADOS

El cuadro de la paciente evolucionó favorablemente, sin reaparición de la sintomatología digestiva. Se le realizó una ultrasonografía evolutiva al mes (Fig. 2), y a los dos meses (Fig. 3) después de la

suspensión del tratamiento antibiótico, con lo las cuales se comprobó la desaparición paulatina de las microlitiasis y el barro biliar.



Fig. 2 - Imagen ultrasonográfica al mes del tratamiento. Nótese la marcada disminución de la microlitiasis vesicular.



Fig. 3 - Imagen ultrasonográfica a los dos meses del tratamiento. Obsérvese la ausencia de microlitiasis o barro biliar en la vesícula biliar.

DISCUSIÓN

La ceftriaxona es un antimicrobiano del grupo de las cefalosporinas de tercera generación. Este medicamento se caracteriza por distribuirse en diferentes compartimentos del organismo, e incluso es capaz de traspasar la barrera hematoencefálica. Su espectro de acción incluye bacterias grampositivas como el neumococo (*Streptococcus pneumoniae*), y gramnegativas como *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae*, meningococos y gonococos.^(1,2,5)

La seguridad de su uso, la buena diseminación por varios tejidos, así como la posibilidad de administrarlo en una dosis diaria debido a su vida media prolongada, determinan que este fármaco constituya un medicamento muy utilizado en el ambiente hospitalario para tratar varios tipos de infecciones.^(1,6) La ceftriaxona se excreta fundamentalmente por la vía renal; sin embargo, aproximadamente 40% del fármaco se elimina por la vía biliar, en valores 20 a 150 veces mayores que en la sangre.^(1,4,7)

En la vesícula biliar, este medicamento se une al calcio y forma el compuesto ceftriaxonato de calcio, conocido popularmente como barro biliar. El cual causa el proceso denominado pseudocoliclitiasis, que

en ocasiones es asintomático pero los pacientes pueden sufrir cólicos biliares,^(1-4,8) como ocurrió en este caso. Estos cólicos deben reconocerse y evaluarse con prontitud, con el propósito de evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias, reservadas para casos con complicaciones graves.^(1-4,8)

En los pacientes sintomáticos se logra, habitualmente, la remisión completa del cuadro tras suspender la terapéutica.⁽⁴⁾ Términos como pseudolitiasis biliar, colelitiasis reversible o pseudolitiasis aparente, se han utilizado para poner de manifiesto el carácter reversible de esta complicación luego de suspendido el tratamiento.⁽⁹⁾ Varios autores asocian la formación de cálculos o barro biliar con el uso de ceftriaxona, sin relacionarlos con modificaciones en las determinantes bioquímicas sanguíneas, excepto la elevación de la gamma glutamil transferasa y la fosfatasa alcalina.^(6,7)

Estos efectos prevalecen en niños, expuestos a dosis proporcionalmente más elevadas en comparación con las administradas a adultos; lo cual determina que sea más frecuente encontrar informes de casos sobre pacientes pediátricos. El tema ha sido poco estudiado por gastroenterólogos y cirujanos. De aquí su gran importancia. Las características de este tipo de litiasis, la transforman en una condición clínica que debe identificarse precozmente, a fin de evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.⁽¹¹⁾

Los reportes de barro biliar y cálculos asociados al uso de ceftriaxona en adultos, son pocos. Se considera que tratamientos prolongados y a altas dosis, asociados a largos períodos de ayuno y a condiciones que favorezcan el vaciamiento lento de la vesícula biliar (como el encamamiento prolongado), favorecen la precipitación de sales cálcicas de ceftriaxona;^(12-14,16) elementos encontrados en la paciente del presente informe.

Los pseudocálculos biliares se forman generalmente después de permanecer de dos a cuatro días en ayunas, y entre uno y cinco días de reposo.⁽¹³⁾ La paciente, durante los primeros días del tratamiento se alimentó de manera insuficiente, debido a la marcada anorexia; además permanecía la mayor parte del tiempo acostada, a consecuencia de la astenia padecida.

A pesar de la evolución benigna que suele presentar la dolencia,^(4,9,15) existen reportes en la literatura de cuadros tan complejos como colecistitis necrotizante.⁽²⁾ En ocasiones se ha asociado con dolor abdominal y vómitos, síntomas padecidos por la paciente del presente estudio. Además, puede encontrarse elevación de las concentraciones de amilasa, lipasa y transaminasas.^(11,16) Dado que 60% del fármaco se elimina por la orina, si existe deterioro de la función renal aumenta la eliminación biliar y las probabilidades de formación de cálculos también son mayores.

En pacientes con hipercalcemia se observa incremento de la concentración de calcio en las sales biliares, y aumenta la probabilidad de precipitación con el uso de ceftriaxona.^(11,15) El tiempo de infusión del fármaco parece tener relación con la aparición de colelitiasis y barro biliar. Si es corto (de tres a cinco minutos), se presenta en 55% de los casos; si se infunde en 30 min o más se presenta en 29%.⁽¹⁶⁾ A la paciente se le administró el medicamento en bolos, con duración de cinco minutos.

Se describe que las litiasis desaparecen entre el segundo día posterior al inicio de la administración hasta el día 63 después de la suspensión del fármaco.^(4,8,11) La paciente se encontró libre de cálculos biliares dos meses después de suspendido el tratamiento.

CONCLUSIONES

Esta paciente desarrolló síntomas asociados al uso de la ceftriaxona, que desaparecieron de forma progresiva al suspenderla. Las microlitiasis vesiculares desaparecieron dos meses después, lo que se comprobó por las ultrasonografías realizadas como parte del seguimiento. La pseudolitiasis biliar sintomática, secundaria al uso de ceftriaxona, es una complicación infrecuente en adultos que, de no ser tomada en cuenta, puede acarrear el uso de conductas invasivas e innecesarias como la intervención quirúrgica. Por ello, la divulgación de su diagnóstico y evolución son relevantes para agregar evidencias que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre el tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aragão-Silva TF, De Araújo-Filho MA, Dos Remédios-Mendes de Brito M, Mendes-De Freitas R. Mecanismo de ação, efeitos farmacológicos e reações adversas da ceftriaxona: uma revisão de literatura. Rev Eletrôn em Farm [Internet]. 2014 [citado 12 Oct 2021];11(3):48-57. Disponible en: <https://revistas.ufg.br/REF/article/download/7424/17127/0>
2. Rodríguez DA, Bustacara M, Pinilla AP, Henao L. Coledocolitiasis y colangitis como complicación del uso de ceftriaxona en niños: reporte de caso. Infect [Internet]. Sep 2012 [citado 12 Oct 2021];16(3):187-90. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v16n3/v16n3a11.pdf>
3. Naranjo-Cárdenas EV, Novillo-Flores MC, Honores-Cabrera MJ, Cárdenas-Chávez AB. Litiasis

biliar asociada a uso ceftriaxona en pediatría. Reciamud [Internet]. Jul 2022 [citado 20 Nov 2022];6(3):215-20. Disponible en:

https://web.archive.org/web/20220807062428id_/https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/download/890/1305

4. Bustos R, Barrientos L, Fernández P. Pseudolitiasis biliar inducida por ceftriaxona. Rev. chil. pediatr. [Internet] Ene 2001 [citado 12 Oct 2021];72(1):40-4. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062001000100007&script=sci_arttext&tlng=pt

5. Donnelly PC, Sutich RM, Easton RE, Adejumo OA, Lee TA, Logan LK. Ceftriaxone-associated biliary and cardiopulmonary adverse events in neonates: a systematic review of the literature. Paediatr Drugs. Feb 2017;19(1):21-34.

6. Seixas-Soares ML, Nóbrega-Lopes C, Pontes-Damaceno MM, Barbosa-De Freitas R, Ferreira-De Andrade F, Brito-De Carvalho AL, et al. Desenvolvimento de litíase biliar secundária ao uso de ceftriaxona. Braz. J. Hea. Rev. [Internet]. Jun 2020 [citado 12 Oct 2021];3(3):4687-98. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/10250/8572/26496>

7. Cortiza-Orbe GM, González-López SL, Villamil-Martínez R, Cabrera-Machado CA, Valle-Reyes BC, Caballero-Pérez R. Guía de Práctica Clínica de litiasis vesicular en niños y adolescentes. Rev Cubana Pediatr [Internet]. Sep 2021 [citado 20 Nov 2022];93(3):e1493. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v93n3/1561-3119-ped-93-03-e1493.pdf>

8. Rodríguez-Rangel DA, Pinilla-Orejarena AP, Bustacara-Díaz M, Henao-García L, López-Cadena A, Montoya-Camargo R, et al. Cálculos biliares asociados al uso de ceftriaxona en niños. An. pediatr. [Internet]. Feb 2014 [citado 12 de Oct 2021];80(2):77-80. Disponible en: <https://analesdepediatria.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S1695403313001525>

9. López-Milián M, Nicot-Garraway A, Neyra Y, García-Álvarez A, Alonso-Campello W, Dorzán-Rodríguez L. Litiasis vesicular asociada a la terapia con ceftriaxona. Informe de un caso. Rev inf cient [Internet] 1999 [citado 12 Oct 2021];21(1):3-13. Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/download/1721/3193>

10. Niwa M, Tochii K. Four cases of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis. J STAGE [Internet] 2016 [citado 12 Oct 2021];113(2):281-8. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nisshoshi/113/2/113_281/_pdf/-char/en

11. Sienna MC, Pereira-Núñez D, Pacheco H, Juambeltz C. Complicaciones por pseudolitiasis vesicular y nefrolitiasis asociada a ceftriaxona. Reporte de caso. Cir Pediatr [Internet]. Jul 2020 [citado 12 Oct 2021];33(3):149-52. Disponible en: http://secipe.org/coldata/upload/revista/2020_33ESP_149.pdf
12. Miyamoto T, Ebihara T, Kozaki K. Ceftriaxone and pseudolithiasis in older people. Geriatr Gerontol Int. Mar 2018;18(3):507-9.
13. Nakajima H, Ota S, Hirose T, Hosokawa T, Ishida S, Kimura F. Ceftriaxone-associated cholelithiasis in adult patients with bacterial meningitis. J Infect Dis Ther [Internet]. 2014 [citado 12 Oct 2021];2(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Hidetono-Nakajima/publication/270901185_Ceftriaxone-associated_cholelithiasis_in_adult_patients_with_bacterial_meningitis/links/54b925850cf2c27adc491767/Ceftriaxone-associated-cholelithiasis-in-adult-patients-with-bacterial-meningitis.pdf
14. Yoshida R, Yoshizako T, Katsube T, Kitagaki H. Computed tomography findings of ceftriaxone-associated biliary pseudocholelithiasis in adults. Jpn J Radiol [Internet]. Dic 2019 [citado 12 Oct 2021];327(12):826-31. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11604-019-00893-5.pdf>
15. Shuichi A. A case of ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in an elderly patient with renal dysfunction. ID Cases [Internet]. 2017 [citado 12 Oct 2021];9:62-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499111/pdf/main.pdf>
16. Narea-Falcones KA, Gaibor-Tomalá CA. Factores de riesgo que determinan el desarrollo de litiasis vesicular [Internet]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2020 [citado 12 Oct 2020]. Disponible en: <https://repositorio.ug.edu.ec/server/api/core/bitstreams/e7414c4a-8d8c-4695-b390-a7720e232ead/content>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Contribución de los autores

Yanet Díaz-García: conceptualización, análisis formal, recursos, investigación, obtención, curación de

datos, redacción, revisión y edición.

Joyce Guevara-Casas: conceptualización, curación de datos, redacción, revisión y edición.

Anny Viera-Díaz: recursos, redacción, revisión y edición.

Financiación

Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.