

Litiasis inducida por ceftriaxona

Ceftriaxone-induced lithiasis

Sandalio Durán Álvarez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7322-9182>

Andrea Carolina Peña Morales¹ <https://orcid.org/0000-0002-6592-8841>

José Severino Hernández Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-4945-7123>

Gretel Irizarry Rojo¹ <https://orcid.org/0000-0003-2296-0056>

Anay Jorge González¹ <https://orcid.org/0000-0001-9241-5403>

¹Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: sduran@infomed.sld.cu

RESUMEN:

Introducción: La litiasis asociada a ceftriaxona está reconocida desde 1988, y aunque la mayoría cursa asintomática pueden presentarse síntomas e incluso complicaciones.

Objetivo: Determinar la incidencia de litiasis vesicular y renal en niños tratados con este antibiótico con dosis de 75-100 mg/kg/día, consideradas normales.

Métodos: Estudio prospectivo longitudinal observacional en pacientes ingresados en el Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” por proceso infeccioso y que recibieron tratamiento con ceftriaxona. Se midieron las siguientes variables: edad (años), sexo, procesos infecciosos, dosis (mg/kg/día), vía y tiempo (días) del tratamiento con ceftriaxona, tipo de litiasis y anomalías del tracto urinario.

Resultados: En el estudio ultrasonográfico renal y hepatobiliar se detectó alteración litiásica renal en 8 pacientes (9,5 %); en 7 (8,3 %) biliar y en 2 (2,4 %). Un paciente desarrolló los dos tipos de litiasis. Los cálculos renales fueron de pequeño tamaño (2 a 3 mm) y las alteraciones biliares variaron desde barro biliar hasta litiasis de mayor tamaño (17 mm). Las alteraciones

ultrasonográficas desaparecieron espontáneamente entre 7 y 32 días después de la suspensión del tratamiento.

Conclusiones: Las complicaciones litiásicas asociadas a ceftriaxona son más frecuentes en el sistema hepatobiliar que en el tracto urinario, la mayoría de las veces son asintomáticas, pueden presentarse con dosis normales del antibiótico tanto si se administra por vía intravenosa como intramuscular sin pasar de una semana de tratamiento y tienden a desaparecer espontáneamente en breve tiempo.

Palabras clave: litiasis biliar; barro biliar; urolitiasis; ceftriaxona.

ABSTRACT:

Introduction: Lithiasis associated with ceftriaxone has been recognized since 1988, and although most are asymptomatic, symptoms and even complications may occur.

Objective: To determine the incidence of vesicular and renal lithiasis in children treated with this antibiotic with doses of 75-100 mg/kg/day, considered normal.

Methods: Prospective longitudinal observational study in patients admitted to the Nephrology Department of "William Soler" University Pediatric Hospital due to an infectious process and who received treatment with ceftriaxone. The following variables were measured: age (years), sex, infectious processes, dose (mg/kg/day), route and time (days) of treatment with ceftriaxone, type of lithiasis and urinary tract abnormalities.

Results: In the renal and hepatobiliary ultrasonographic study, renal lithiasic alteration was detected in 8 patients (9.5 %); in 7 (8.3%) it was biliary and in 2 (2.4%). One patient developed both types of lithiasis. Kidney stones were small in size (2 to 3 mm) and biliary alterations ranged from biliary mud to larger lithiasis (17 mm). The ultrasonographic alterations disappeared spontaneously between 7 and 32 days after the discontinuation of treatment.

Conclusions: Lithiasic complications associated with ceftriaxone are more frequent in the hepatobiliary system than in the urinary tract, most of the time they are asymptomatic, they can occur with normal doses of the antibiotic whether administered intravenously or intramuscularly without exceeding a week of treatment, and tend to disappear spontaneously in a short time.

Keywords: biliary lithiasis; biliary mud; urolithiasis; ceftriaxone.

Recibido: 30/10/2021

Aceptado: 11/05/2022

Introducción

La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación desarrollada en 1978.⁽¹⁾ Comenzó su amplia utilización en 1984,⁽²⁾ y en 1988 *Schaad* y otros, informan por primera vez seudolitiasis biliar y urolitiasis en niños tratados con este antibiótico.⁽³⁾

Estos autores estudiaron 37 niños tratados con ceftriaxona y encuentran litiasis biliar en 16 (43 %) entre 4 y 22 días (promedio: 9 días) de iniciado el tratamiento, pero solamente 3 tienen síntomas y 1 presenta urolitiasis con cólico renal y ureteropielectasia.⁽³⁾

La ceftriaxona se ha convertido en el antibiótico más utilizado en el mundo por su efectividad frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, su distribución amplia en la mayor parte de los órganos, tejidos y fluidos, atraviesa sin dificultad la placenta y las meninges inflamadas y alcanza niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo.⁽¹⁾ La tasa de utilización de este antibiótico en hospitales de Estados Unidos es de 82 %, en España 65 %, en Corea y África 62 % y en Rumanía 57 %, ⁽⁴⁾ pero su uso se ha ido incrementando y en algunos países alcanza entre 80-90 %.^(5,6)

Es un antibiótico beta-lactámico para uso parenteral –no se absorbe por vía oral–, pero su larga semivida en plasma permite su administración en una sola dosis diaria en el niño. Su eliminación se produce en forma activa por la orina en 60 % de la dosis administrada, y el resto por vía biliar.^(7,8)

Debido a su amplia eliminación biliar, no son necesarios los ajustes de dosis en pacientes con enfermedad renal, pero se plantea valorar este aspecto porque la alta excreción biliar puede condicionar la colelitiasis, especialmente en pacientes con tratamiento hemodialítico porque ceftriaxona no se excreta por hemodiálisis.⁽⁹⁾

Otra de las ventajas de la ceftriaxona son sus pocas reacciones adversas, puede producir colitis pseudomembranosa durante o después de su administración y anemia hemolítica.⁽¹⁰⁾ Las dosis muy elevadas pueden provocar convulsiones y broncoespasmo.^(1,7) Se documenta la muerte de una

mujer de 49 años después de una inyección intramuscular de ceftriaxona que produjo reacción anafiláctica,⁽¹¹⁾ y de 11 niños con anemia drepanocítica fallecidos con esta enfermedad por la utilización intravenosa de este antibiótico.⁽¹²⁾

La ceftriaxona es un anión y cuando su concentración es elevada, estos aniones pueden unirse al ión calcio y formar complejos insolubles que precipitan en el tracto biliar. Al parecer, por un mecanismo similar se produce la urolitiasis.^(13,14,15) La proporción de ceftriaxona que se elimina por la bilis produce concentraciones 20 a 150 veces superior a su concentración plasmática, por lo que se recomienda su administración lenta (en 30 min) cuando se administra por vía intravenosa.⁽¹²⁾ El tiempo de infusión puede tener relación con la ocurrencia deseudolitiasis y barro biliar, pues cuando este tiempo es corto (3 a 5 min) se presentan estas condiciones en el 55 % de los pacientes y si se infunde en 30 min o más solo se presenta en 29 %.⁽¹⁶⁾

Por estos antecedentes, el motivo de este estudio fue determinar la incidencia de litiasis vesicular y renal en niños tratados con este antibiótico con dosis 75-100 mg/kg/día consideradas normales.

Métodos

Estudio prospectivo longitudinal observacional en pacientes ingresados en el Servicio de Nefrología del Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” por proceso infeccioso demostrado o con sospecha y que recibieron tratamiento con ceftriaxona por vía intramuscular o intravenosa en dosis entre 75-100 mg/kg/día, consideradas normales, sin pasar de 2 g diarios.

El estudio se realizó en dos etapas: de octubre 1 a diciembre 31 de 2018 se estudiaron 40 pacientes y de enero 1 a diciembre 31 de 2020 se estudiaron 84 pacientes. Se midieron las siguientes variables: edad (años), sexo, procesos infecciosos, dosis (mg/kg/día), vía y tiempo (días) del tratamiento con ceftriaxona, tipo de litiasis y anomalías del tracto urinario.

Para el estudio se solicitó el consentimiento informado de los padres o representantes legales de los pacientes y se les explicó el motivo e inocuidad del estudio en los escolares y adolescentes.

Se realizó ultrasonido renal y hepatobiliar antes de la primera o segunda dosis de ceftriaxona. A los 7 días de tratamiento se repitió el estudio ultrasonográfico en pacientes asintomáticos o cuando aparecieron síntomas imputables para descartar o precisar litiasis vesicular o renal y si fue necesario prolongar el tratamiento. Si aparecieron síntomas relacionados se suspendió ceftriaxona

y se sustituyó por otro antibiótico. En casos positivos se programó ultrasonido hepatobiliar y renal semanal hasta la desaparición espontánea de la litiasis.

Se excluyeron del estudio los pacientes que por diferentes motivos no cumplieron el tratamiento de 7 días y los que no concurrieron al estudio cuando fueron egresados para completar el tratamiento ambulatoriamente, así como una niña de 5 años que el ultrasonido inicial detectó litiasis renal.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación en Salud del hospital.

Se aplicó como técnica de estadística descriptiva el cálculo de frecuencias absolutas y porcentajes en el programa Excel del paquete *office*.

Resultados

Se incluyen en el estudio 84 pacientes entre 2 meses y 17 años de edad a los que se les administró ceftriaxona por diferentes procesos infecciosos demostrados o sospechados. En el estudio predominó el grupo menor de 1 año y el sexo femenino fue el más representado en todos los grupos de edad (Tabla 1).

Tabla 1 - Pacientes por grupo de edad y sexo

Grupo de edad (años)	Sexo femenino	Sexo masculino:	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
< 1	33 (88,4)	8 (11,6)	41 (100,0)
1-4	18 (66,6)	9 (33,4)	27 (100,0)
5-9	3 (100,0)	-	3 (100,0)
10-14	4 (66,6)	2 (33,4)	6 (100,0)
15 y más	6 (85,7)	1 (14,3)	7 (100,0)
Total	64 (76,2)	20 (23,8)	84 (100,0)

Entre las infecciones tratadas predominó la infección del tracto urinario (ITU) con 71 pacientes (distribuidos en los niños de cada grupo de edad), 8 pacientes con síndrome nefrótico (SN) infectado (en los grupos de 1-4 años y de 15 años y más). En una glomerulonefritis lúpica se

sospechó infección después de una biopsia renal, pero la infección no se demostró y hubo 4 pacientes con infecciones no relacionadas con el riñón ni el tracto urinario (Tabla 2).

Tabla 2 - Enfermedades infecciosas tratadas con ceftriaxona por grupos de edad

Grupo de edad (años)	Proceso infeccioso	Número de casos	Dosis (mg/kg/día)**	Total
< 1 año	ITU	40	75-100	41
	Otitis media	1	100	
1-4 años	ITU	19	75-100	27
	Otitis media	1	100	
	Bronconeumonía	1	75	
	IRCM	1	75	
	SN + IRA	1	75	
	SN + celulitis	2	80-100	
	SN + peritonitis	2	75	
5-9 años	ITU	3	75	3
10-14 años	ITU	5	2 g	6
	GN lúpica*	1	2 g	
15 y más	ITU	4	2 g	7
	SN + peritonitis	1	2 g	
	SN + IRA	2	2 g	

*Sospecha de infección; **la dosis se expresa en gramos en los niños mayores.

ITU: infección del tracto urinario; IRCM: infección relacionada con los cuidados médicos; SN: síndrome nefrótico; IRA: infección respiratoria aguda.

Las complicaciones litiásicas se presentaron en 8 (9,5 %) y fueron más frecuentes en el sistema hepatobiliar (7-8,3 %) que en el tracto urinario (2-2,4 %), porque un paciente presentó los dos tipos de litiasis. Los cálculos renales fueron pequeños (2 a 3 mm) (Fig. 1).

Los cálculos biliares variaron desde barro biliar hasta cálculos de mayor tamaño (17 mm) (Fig. 2).



Fig. 1- Litiasis renal.

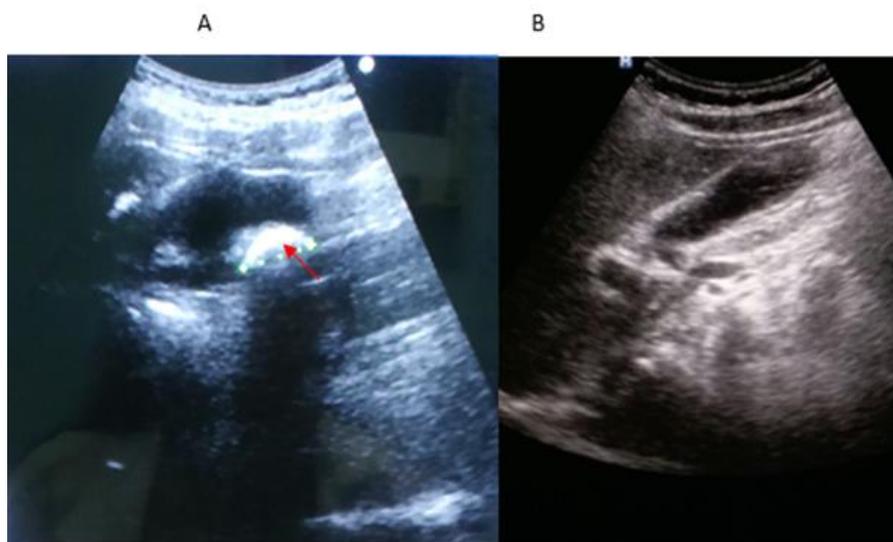


Fig. 2 - A) Litiasis vesicular de 17 mm en adolescente de 17 años (flecha), B) imagen ultrasonográfica 32 días después de suspendido el tratamiento.

Uno de los pacientes presentó síntomas (dolor abdominal y vómitos) a los 6 días de tratamiento, el ultrasonido abdominal demostró barro biliar, se suspendió el tratamiento y desaparecieron los

síntomas, pero una semana después el ultrasonido hepatobiliar y renal demostró la desaparición del barro biliar, pero detectó microlitiasis renal que desapareció a la semana siguiente. En la paciente con glomerulonefritis lúpica, no se demostró la infección, por lo que a los 6 días de tratamiento se decidió suspender el antibiótico, pero el ultrasonido hepatobiliar del sexto día demostró varios pequeños cálculos vesiculares.

Se exponen datos de los pacientes según la enfermedad de que se trate y de la litiasis y sus características (Tablas 3 y 4).

Tabla 3 - Litiasis por enfermedad tratada, dosis, vía de administración y tiempo de tratamiento

Paciente	Edad	Proceso infeccioso	Dosis (mg/kg/día)	Vía	Tiempo (días)
1	7 meses	ITU	75	IM	7
2	1 año	ITU	80	IM	7
3	2 años	ITU	80	IM	7
4	2 años	ITU	75	IV +IM	7
5	3 años	ITU	75	IM	6 *
6	13 años	Glomerulon. lúp.	2 g	IV + IM	6
7	15 años	SN+periton. prim.	2 g	IV	7
8	17 años	ITU	2 g	IV	7 días

*Barro biliar + microlitiasis renal; SN: síndrome nefrótico.

Tabla 4 - Localización de la litiasis y sus características

Paciente	Sexo	Tipo de litiasis
1	F	Barro biliar
2	F	Barro biliar
3	F	Barro biliar
4	F	Microlit.. renal*
5	F	Barro biliar + microlit.* renal
6	F	Litiasis biliar
7	F	Litiasis biliar
8	F	Litiasis biliar

*Microlitiasis.

Debemos destacar que 8 de los pacientes que recibieron tratamiento con ceftriaxona tenían anomalías del tracto urinario:

- 1.- Niña de 5 meses con reflujo vesicoureteral (RVU) unilateral grado V.
- 2.- Niña de 5 años con riñón en herradura.
- 3.- Niña de 10 años con displasia renal multiquística.
- 4.- Varón de 4 años con riñón único.
- 5.- Varón de 8 años con reimplantación ureteral por megauréter obstructivo unilateral.
- 6.- Varón de 7 meses con megauréter obstructivo izquierdo.
- 7.- Varón de 2 meses con dilatación pieloureteral bilateral ligera.
- 8.- Niña de 9 meses con sinequia de labios menores.

Ninguno de estos pacientes desarrolló litiasis, y aunque algunos necesitaron tratamiento por más de 7 días, después de la semana se sustituyó ceftriaxona por un antibiótico administrado por vía oral.

Discusión

Los fármacos que pueden inducir cálculos renales producen solamente el 1-2 % de todas las litiasis.^(16,17) Los medicamentos informados como productores de cálculos urinarios se pueden dividir en dos grupos. En el primer grupo aparecen medicamentos poco solubles en alta concentración en el tracto urinario. Los más frecuentes en la actualidad son los utilizados para el tratamiento de pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) como indinavir y atazanavir y otros inhibidores de la proteasa, y la sulfadiazina utilizada en el tratamiento de la toxoplasmosis. Además de estos medicamentos, alrededor de 20 moléculas pueden producir nefrolitiasis como ceftriaxona o preparados que contengan efedrina en pacientes que reciben altas dosis o tratamientos prolongados.

En el segundo grupo están los medicamentos que provocan formación de cálculos como consecuencia de sus efectos metabólicos sobre el pH urinario. Entre los cálculos inducidos por este

mecanismo se encuentran los formados en los pacientes tratados con suplementos de calcio/vitamina D no controlados y los que están siendo tratados con inhibidores de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida.⁽¹³⁾

Después de la publicación en 1988 de *Schaad* y otros,⁽³⁾ se informa con relativa frecuencia laseudolitiasis biliar y menos frecuentemente la nefrolitiasis asociada a ceftriaxona.

Algunos estudios señalan que en la nefrolitiasis inducida por ceftriaxona el pH urinario y el citrato constituyen factores de riesgo y que la orina puede disolver los cálculos inducidos por este antibiótico;⁽¹⁸⁾ otros estudios demuestran que ceftriaxona puede ser cristalizada con calcio libre en orina bajo condiciones fisiológicas y que la adhesión cristal-celular en el túbulo puede jugar papel importante en los mecanismos patogénicos de la nefrolitiasis por ceftriaxona.⁽¹⁹⁾

En 1990 se publica el primer caso de litiasis vesicular inducida por ceftriaxona y se identifica la droga como el principal componente del cálculo.⁽²⁰⁾ En 1991, en el examen de cuatro muestras quirúrgicas de vesícula con litiasis se demuestra que el componente mayor de estos cálculos es una sal cálcica de ceftriaxona.⁽²¹⁾

Otros hechos se relacionan con un niño de 9 años presentaseudolitiasis biliar cuatro días después de tratamiento con ceftriaxona a 125 mg/kg/día. En este paciente el ultrasonido abdominal detecta un sistema pielocalicial dilatado con litiasis. Además, presenta afectación renal con creatinina en 203 umol/L (al ingreso la concentración de creatinina es de 44 umol/L). Diez días después expulsó el cálculo.⁽²²⁾

Una niña de 9 años de edad tratada con ceftriaxona por sepsis grave, reportada por *López Milián* y otros, a los 8 días de tratamiento el ultrasonido abdominal detecta múltiples cálculos vesiculares que no se habían encontrado en ultrasonidos anteriores. El estudio ultrasonográfico realizado una semana después fue normal. Al parecer, este es el primer caso de litiasis inducida por ceftriaxona publicado en Cuba.⁽²³⁾

Otro estudio trata de niños que recibieron dosis altas de ceftriaxona (100 mg/kg/día) para el tratamiento de infecciones graves y desarrollaron pequeños cálculos renales en el 7,8 % de los casos (4/51). Los cálculos eran pequeños y desaparecieron espontáneamente en tres pacientes, pero en uno persistían después de 7 meses.⁽²⁴⁾

En 2005, *Ozturk* y otros,⁽²⁵⁾ estudiaron 33 niños tratados con ceftriaxona a los que les realizaron ultrasonido antes del tratamiento, a los 4-5 días y a los 8-10 días de estar recibiendo el antibiótico

a razón de 100 mg/kg/día y 19 (54,5%) desarrollaron seudolitiasis biliar aunque no presentaron síntomas.

Mohkam y otros, en 2007⁽²⁶⁾ reportan 284 niños tratados con ceftriaxona por ITU con dosis de 75 mg/kg/día y realizaron ultrasonido renal al primero o segundo día de tratamiento y al final del mismo y encontraron litiasis renal en 4 (1,4 %). Los pacientes que desarrollaron cálculos renales fueron una niña de 8 años de edad con reflujo vesicoureteral (RVU) bilateral grado IV y 3 niños de 6, 17 y 36 meses; el de 36 meses tenía RVU grado II bilateral. Nuestros pacientes con anomalías del tracto urinario, ninguno desarrolló litiasis. Los que requirieron antibiótico por más de 7 días la ceftriaxona fue sustituida por un antibiótico oral.

También en 2007, *Papadopoulou* y otros,⁽²⁷⁾ reportan el estudio de 44 niños tratados con ceftriaxona (100 mg/kg/día) por distintas infecciones. Once niños (25 %) desarrollaron seudolitiasis biliar entre 2 y 9 días de estar recibiendo tratamiento. Seis de estos niños (54,5 %) desarrollaron la seudolitiasis en los primeros tres días de tratamiento. La seudolitiasis en todos los casos se resolvió espontáneamente entre 8 y 23 días de finalizado el tratamiento.

Rodríguez Rangel y otros en 2012,⁽²⁸⁾ en estudio prospectivo observacional y descriptivo de 73 pacientes pediátricos (4 meses a 17 años) tratados con ceftriaxona y con ultrasonografía cada 5 días hasta finalizar el tratamiento, reportan seudolitiasis biliar en 31 (42,5 %) y la alteración se encontró en el quinto día de tratamiento en 30 (96,8 %). El tamaño de los cálculos osciló entre 4 y 14 mm. La duración de la seudolitiasis fue entre 9 y 55 días y en 7 (22,6 %) se presentaron síntomas. En el análisis multivariado se encontró que el lactato de Ringer como líquido de dilución es un factor de riesgo de seudolitiasis.

Los estudios realizados por distintos autores y en diferentes regiones han tenido diferentes objetivos y métodos, algunos han buscado las dos complicaciones, otros sólo una de ellas, pero en definitiva demuestran que las complicaciones biliares son más frecuentes que las renales⁽¹²⁾

El estudio de *Feshakarinia* y otros⁽²⁹⁾ es el único revisado donde predominó la complicación renal (biliar 1%, renal 6%).

En años recientes se siguen reportando casos de litiasis asociados a ceftriaxona y complicaciones de la litiasis, tanto biliar como renal.

Martínez Villares en 2013,⁽³⁰⁾ refiere haber tratado 5 pacientes con seudolitiasis biliar por ceftriaxona; 4 no presentaron síntomas y los cálculos desaparecieron en un plazo de tres meses,

pero uno presentó cólico biliar con impacto del cístico y se realizó colecistectomía laparoscópica con evolución satisfactoria.

Li y otros, en 2014,⁽³¹⁾ analizan retrospectivamente 31 casos consecutivos de insuficiencia renal asociada a ceftriaxona. El tiempo promedio de duración de administración del antibiótico fue 5,2 días. Los síntomas principales –aparte de la anuria— fueron: dolor en el flanco (en mayores de 3 años) 25/25, llanto excesivo (en menores de 3 años) 6/6 y vómitos en 19/31. El estudio ultrasonográfico demostró hidronefrosis ligera en 25/31 y cálculo ureteral 11/31. Nueve niños se recuperaron después de 4 días. Después del cateterismo ureteral cesaron los síntomas inmediatamente. El tratamiento urológico fracasó en un niño que necesitó cinco sesiones de hemodiálisis. En cuatro de los casos se verificó que ceftriaxona era el componente principal del cálculo. Otros autores⁽³²⁾ también han utilizado el cateterismo ureteral en niños con lesión renal aguda causada por litiasis inducida por ceftriaxona, refiriendo buenos resultados.

En estudios experimentales en ratas se ha demostrado que la litiasis inducida por ceftriaxona está asociada al riesgo de lesión renal aguda mediante inflamación y el estrés oxidativo es de gran importancia en su patogénesis.⁽³³⁾

Ozarkar y otros, en 2016⁽³⁴⁾ estudiaron 84 pacientes entre 15 y 87 años de edad con diferentes enfermedades infecciosas tratados con ceftriaxona y reportan incidencia de litiasis biliar de 8,8 % y de litiasis renal en 1,5 %. Destacan que en este estudio se encontró que los adultos jóvenes tienen mayor riesgo de litiasis inducida por ceftriaxona en contradicción con lo reportado en estudios anteriores.

Cuando revisamos los estudios en la edad pediátrica se observa que tienen más riesgos los adolescentes que los niños más pequeños y esto nos hace pensar que los adolescentes y adultos jóvenes tienen más riesgos que los individuos en edades extremas de la vida. En nuestro estudio tres adolescentes desarrollaron litiasis vesicular y solo 13/84 (15,5 %) en nuestro estudio eran mayores de 10 años.

Ustyol y otros, en 2016⁽³⁵⁾ reportan los hallazgos en pacientes tratados con ceftriaxona y cefotaxima. En los tratados con ceftriaxona las alteraciones renales fueron de 1,2 % y las biliares de 20,9 %, y en los tratados con cefotaxima las biliares se presentaron en 5,9 % y las renales en 1,5 %, por lo que consideran que si es necesario utilizar una cefalosporina de tercera generación es preferible la cefotaxima.

Oggiano y otros, en 2019,⁽³⁶⁾ reportan 4 niños de 6 meses, 3, 9 y 10 años tratados por meningitis que desarrollaron colelitiasis por ceftriaxona. En todos los casos al detectarse la alteración (litiasis o barro) se suspendió ceftriaxona y en dos casos sintomáticos (6 meses y 9 años) se utilizó ácido ursodeoxicólico. Aunque en el protocolo de tratamiento de la meningitis estaba incluido el uso de rifampicina –que se conoce que tiene como efecto disminuir la concentración hepática de sales biliares– esta conducta no tuvo acción beneficiosa. Señalan en las conclusiones del estudio que los efectos adversos de ceftriaxona en la producción de litiasis o barro biliar es dependiente de la dosis y la alta concentración del medicamento.

Se siguen reportando casos aislados de litiasis biliar y renal por el uso de ceftriaxona y estudios en busca de esta complicación.

En 2015, Gimiga y otros⁽⁴⁾ reportan un niño de 5 meses que recibió ceftriaxona por presentar neumonía y a los 7 días de tratamiento presentó agitación y llanto excesivo y eliminó un pequeño cristal blanco en el pañal que estaba constituido por carbonato de calcio. En el ultrasonido abdominal se demostró imagen hiperecogénica de 4 mm en vesícula. En este niño se encontró un índice calcio/creatinina elevado en orina.

En 2017, *Teixeira Brand* y otros⁽³⁷⁾ reportan una niña de 3,5 años con gastroenteritis y deshidratación que se le administró ceftriaxona y a los 3 días de tratamiento presentó dolor abdominal que requirió tratamiento analgésico y antiespasmódico y el ultrasonido abdominal reveló múltiples cálculos biliares. En el seguimiento ultrasonográfico por persistencia del dolor después de 10 días un nuevo ultrasonido demostró la presencia de una imagen ecogénica de 15 mm compatible con cálculo biliar. El criterio de uno de los cirujanos consultados influyó en que los padres aceptaran la colecistectomía. Su evolución fue satisfactoria.

En 2020, *Bahl y Jayan*.⁽⁷⁾ publican los resultados de un estudio realizado en un hospital de Nueva Delhi, buscando la incidencia de litiasis renal en niños con infección del tracto urinario tratados con ceftriaxona con dosis entre 75 a 80 mg/kg/día. Dividieron los pacientes en cuatro grupos: < 3 años, 3-6, 6-9 y > 9 años y en cada grupo estudiaron 43, 41, 33 y 34 respectivamente, para un total de 153 pacientes y solamente 2 (1,3%) desarrolló nefrolitiasis (uno en menores de 3 años y otro en mayores de 9). Los cálculos eran pequeños (2 y 3 mm) y los pacientes no presentaron síntomas. Se ha propuesto que a los pacientes con barro biliar asintomáticos o con síntomas leves, ofrecerles la oportunidad de recuperación espontánea recomendándoles una dieta con reducción de grasa y

abundante líquido durante 45 días.⁽³⁸⁾. En nuestros pacientes las litiasis desaparecieron espontáneamente mucho antes de los 45 días sin hacer modificaciones en su dieta habitual.

Se concluye que las complicaciones litiásicas asociadas a ceftriaxona son más frecuentes en el sistema hepatobiliar que en el tracto urinario, la mayoría de las veces son asintomáticas, pueden presentarse con dosis normales del antibiótico tanto si se administra por vía intravenosa como intramuscular sin pasar de una semana de tratamiento y tienden a desaparecer espontáneamente en breve tiempo.

Referencias bibliográficas

1. Yakub Khan M, Roy M, Rawal RK, Kumar Rawal R, Kumar Bansal U. A review –ceftriaxone for life. Asian J Pharmacol. 2017 [acceso 10/3/2021];7:35-8. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Maryada-Roy/publication/319961556_A_Review-C
2. Steadman E, Raisch DW, Bennet CC, Esterly JC, Becker T, Postelnick M, *et al.* Antimicrobial agents. Chemother. 2010;54:1534-40.
3. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. Lancet. 1988;2(8625):1411-3. DOI: [10.1016/s0140-6736\(88\)90596-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)90596-x)
4. Gimiga N, Miron I, Mocann A, Olaru C, Stanca R, Diaconescu S. Concomitant ceftriaxone-induced nephrolithiasis in a small toddler. Am J Med Case Rep. 2015;3(12):422-4. DOI: [10.12691/ajmcr-3-12-11](https://doi.org/10.12691/ajmcr-3-12-11)
5. Kutiyabami P, Munanura E, Kalidi R, Balikuna S, Ndagire M, Kaggwa B, *et al.* Evaluation of clinical use of ceftriaxone among in-patients in selected facilities in Uganda. Antibiotics. 2021 [acceso 10/3/2021];10(7):779. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8300672/>
6. Malik M, Alagab M, Maatoug M, Zahran FE, Elmubarak AH, Alhaddad T, *et al.* Evaluation of the appropriate use of ceftriaxone in Internal Medicine wards of Madani Teaching Hospital of Sudan. Int Med Sci Clin Invest. 2020 ;7:4757-65. DOI: <https://doi.org/10.18535/ijmsci/v7i03.01>

7. Bahl D, Jayan V. Occurrence and natural course of ceftriaxona-associated nephrolithiasis in Indian children – A prospective observational study. *JACM*. 2020 [acceso 10/3/2021];21(3-4):146-50. Disponible en: https://www.jiacm.in/dec2020issue/Journal77_146_150.pdf
8. Stojanovic V, Djuric Vijatov G. Nephrolithiasis caused by ceftriaxone in a child 3-year-old with ureteropelvic junction obstruction. *Case Rep Med*. 2009 [acceso 16/3/2021];2009:365962. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729447/>
9. Kajiwarra T, Ariga H, Kashimura J. Ceftriaxone pseudolithiasis detected by compute tomography and follow-up until resolution. *J Rural Med*. 2020 [acceso 16/4/2021];15 (4):230-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530589/>
10. Vehapoglu A, Goknar N, Tuna R, Cakir FB. Ceftriaxone induced hemolytic anemia in a child: Successful managed with intravenous immunoglobulin. *Turkish J Pediatr*. 2016 [acceso 10/10/2020];58:216-9. Disponible en: www.turkishjournalpediatrics.org/pdf.php?&id=1585
11. Triger-Fakeri K, Ahangadi H. A die due to ceftriaxone: A case report. *J Med Sci*. 2006;6:881-3.
12. Zeng L, Wang C, Jiang M, Chen K, Zhong H, Chen Z, *et al*. Safety of ceftriaxone in pediatrics: A systematic review. *Arch Dis Child*. 2020 [acceso 10/3/2021]; 105:981-5. Disponible en: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/105/10/981.full.pdf>
13. Ribeiro Pereira da Silva JD. Nefrolitíaze induzida por fármacos [tesis]. Portugal: Universidad de Porto; 2018 [acceso 15/12/2019] Disponible en: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/81960/2/37675.pdf>
14. Gomes FM, Costeira F, Leite C, Silva P. Ceftriaxone-induced acute cholecystitis. *J Med Ultrasound*. 2021 [acceso 10/3/2021];29(4):288-90. Disponible en: <https://www.jmuonline.org/downloadpdf.asp?issn=0929-6441;year=2021;volume=29;issue=4;spage=288;epage=290;aulast=Gomes;type=2>
15. Du Y, Kang M, Mena J, Stoller M, Ho S, Li J. Structural and elemental composition of ceftriaxone induced pediatric nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2021;49(4):309-20. DOI: [10.1007/s00240-020-01231-5](https://doi.org/10.1007/s00240-020-01231-5)
16. Sierra MC, Pereira Núñez D, Pacheco H, Juambeltz C. Complicaciones por pseudolitiasis vesicular y nefrolitiasis asociada a ceftriaxona. *Reporter de caso. Cir Pediatr*. 2020 [acceso

11/3/2021];33:149-52. Disponible en: https://secipe.org/coldata/upload/revista/2020_33-3ESP_149.pdf

17. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-induced kidney stones and cristalling nephropathy: Pathogenesis, prevention and treatment. *Drugs*. 2018;78(2):163-201. DOI: [10.1007/s40265-017-0853-7](https://doi.org/10.1007/s40265-017-0853-7)

18. Cong X, Gu X, Ning B, Sheng C. Possible function of urinary pH and citrate in the ceftriaxone induced nephrolithiasis. *Urol*.2014;83:63-7. DOI: [10.1016/j.urology.2013.09.029](https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.09.029)

19. Chutipongtanate S, Thongboonker DV. Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation. *Biochem Biophys Res Commun*.2011; 406 (3):396-402. DOI: [10.1016/j.bbrc.2011.02.053](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.053). Epub 2011 Feb 15.

20. Lopez AJ, O'Keefe P, Morrissey M, Pickleman J. Ceftriaxone induced cholelithiasis. *Ann Int Med*. 1990 [acceso 10/3/2021];115:712-4. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-9-712>

21. Park HZ, Lee SP, Schy AC. Ceftriaxone associated gallbladder precipitation. *Gastroenterology*.1991;100 (6):1665-70. DOI: [10.1016/0016-5085\(91\)90667-a](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90667-a)

22. de Moor RA, Egberts ACG, Schröker CH. Ceftriaxone-induced pseudolithiasis. *Eur J Pediatr*. 1999;158:978:80. DOI: [10.11622/smedj.2017103](https://doi.org/10.11622/smedj.2017103)

23. López Milián M, Nicot Garraway A, Neyra Y, García Álvarez JA, Alfonso Campello W, Dorian Rodríguez C. Litiasis vesicular asociada a terapia con ceftriaxona. Informe de un caso. *Rev Inf Científica*. 1999 [acceso 13/3/2021];21(1). Disponible en: www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/download/1721/3193

24. Avci Z, Kaktener A, Uras N, Catal F, Karadag A, Fekin O, *et al*. Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy. Prospective study in 51 children. *Arch Dis Child*. 2004;89:1069-72. DOI: [10.1136/adc.2003.044156](https://doi.org/10.1136/adc.2003.044156)

25. Ozturk A, Kaya M, Zeyrek D, Ozturk E, Kat N, Zylan SZ. Ultrasonographic findings in ceftriaxone:associated biliary sludge and pseudolithiasis in children. *Acta Radiol*. 2005;46:112-6. DOI: [10.1080/02841850510015983](https://doi.org/10.1080/02841850510015983)

26. Mohkan M, Karimi A, Gharib A, Daneshmand H, Katami A, Ghojevand N, *et al*. Ceftriaxone associated nephrolithiasis. A prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol*. 2007;22 (5):690-4. DOI: [10.1007/s00467-006-0401-2](https://doi.org/10.1007/s00467-006-0401-2)

27. Papadopoulou F, Efremides S, Karida S, Badouraki M, Karatza E, Panteliadis C, *et al.* Ceftriaxone associated gallbladder pseudolithiasis. *Acta Paediatr.*1999;88(12):1352-5. DOI: [10.1080/080352599750030077](https://doi.org/10.1080/080352599750030077)
28. Rodriguez Rangel DA, Pinilla Orejarena AP, Bustacara Díaz M, Henao García S, López Cadena A, Montoya Camargo R, *et al.* Cálculos biliares asociados al uso de ceftriaxona en niños. *Ann Pediatr.* 2014;80(2):78-80. DOI: [10.1016/j.anpedi.2013.04.00.001](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.04.00.001)
29. Feshakarinia A, Ehsanbakhsh AR, Gorasha Disadeh N. Ceftriaxone associated nephrolithiasis in children. *Iran J Pediatr*, 2013 [acceso 10/3/2021];23(6):643-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025120/>
30. Martínez Villares AR. Colecistitis aguda por impacto del cólico en un caso de seudolitiasis biliar secundaria a ceftriaxona. Simposio Nacional de Cirugía Pediátrica. Holguín: 1er Congreso Virtual de Cirugía Pediátrica. 2013 [acceso 8/1/2021]. Disponible en: <http://www.cirurgiapediatrica2013.sld.cu/index.php/cirurgiapediatricaholguin/2013/paper/view/12/8>
31. Li N, Zhou X, Yuan J, Chen G, Jian H, Hang W. Ceftriaxone and acute renal failure in children. *Pediatrics*, 2014;133(4):917-22. DOI: [10.1542/peds.2013-2103](https://doi.org/10.1542/peds.2013-2103)
32. Lin H, Gen H, Xu G, Fang X, He L, Xu M. The application of external ureteral catheters in children with acute kidney injury caused by ceftriaxone induced urolithiasis. *Front Pediatr.*2020;8:200. DOI: [10.3389/fped.2020.00200.eCollection2020](https://doi.org/10.3389/fped.2020.00200.eCollection2020)
33. Yifan Z, Benxiang N, Zhen X, Luwei X, Lihua Z, Yuzhen G, *et al.* Ceftriaxone calcium crystals induce kidney acute injury by NLRP3-mediated inflammation and oxidative stress injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020:6428498. DOI: [10.1155/2020/6428498.eCollection2020](https://doi.org/10.1155/2020/6428498.eCollection2020)
34. Azarkar G, Birjand M, Ehsanakhsh A, Bijari B, Abedini MR, Ziage M, Ceftriaxone-associated nephrolithiasis and gallstone in adults. *Drug Health Patient Saf.* 2018;12:103-8. DOI: [10.2147/DHPS.S183892.eCollection2018](https://doi.org/10.2147/DHPS.S183892.eCollection2018)
35. Ustyol L, Bulut K, Agengin K, Bala KA, Yavuz A, Bora A. Comparative evaluation of ceftriaxone –and cefotaxime—induced pseudolithiasis or nephrolithiasis in 154 children. *Hum Exp Toxicol.* 2017;36(6):547-53. DOI: [10.1177/0960327116658108](https://doi.org/10.1177/0960327116658108)

36. Oggiano AM, Clemente MG, Cuzzolin L, Locci C, Piredda CM, Schwarz KB, et al. Pharmacological treatment of ceftriaxone-related cholelithiasis in children: is it worthwhile? J Pediatr Neonat Individual Med. 2019;8(1): 080108. DOI: [10.7363/080108](https://doi.org/10.7363/080108)
37. Teixeira Brand C, Cavalcanti Melo MCS, Lourenco de Moraes Soares MN, Baudin Cruz D, Biliary lithiasis associated the use of ceftriaxone for gastroenteritis in children. Clin Surg. 2017 [acceso 20/11/2020];2:1455. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Biliary-Lithiasis-Associated-with-the-Use-of-for-in-Brandt-Santos/c1b6ed31f88c7c60b27d4619e3db111c77ca8373>
38. Srivastava P, Srivastava S, Srivastava R. Biliary sludge: can we avoid punishing gallbladder by Srivastava regimen of integrated approach of medicine? J Liver Res Disord Ther. 2017 [acceso 22/11/2020];3(5):119-21. Disponible en: <http://medcraveonline.com/JLRDT/JLRDT-03-00068.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Sandalio Durán Álvarez, José Severino Hernández Hernández, Gretel Irizarry Rojo.

Curación de datos: Sandalio Durán Álvarez, Andrea Carolina Peña Morales.

Análisis formal: Sandalio Durán Álvarez, Andrea Carolina Peña Morales.

Metodología: Sandalio Durán Álvarez, Anay Jorge González, Andrea Carolina Peña Morales, José Severino Hernández Hernández, Gretel Irizarry Rojo.

Administración del proyecto: Sandalio Durán Álvarez.

Supervisión: Sandalio Durán Álvarez.

Visualización: Andrea Carolina Peña Morales.

Redacción-borrador original: Sandalio Durán Álvarez, José Severino Hernández Hernández, Gretel Irizarry Rojo, Anay Jorge González.

Redacción-revisión y edición Sandalio Durán Álvarez, José Severino Hernández Hernández, Gretel Irizarry Rojo, Anay Jorge González.