

Fiebre por antibióticos

DRES. DIEGO ABDALA¹, GUSTAVO GIACHETTO²

Resumen

La fiebre inducida por fármacos constituye una causa frecuentemente olvidada de fiebre. Los antibióticos betalactámicos constituyen una causa frecuente. Es una reacción de carácter benigno, rápidamente reversible con la suspensión del fármaco. Se presenta el caso de un niño de nueve meses que, en tratamiento por osteomielitis aguda, presenta fiebre inducida por cefuroxime intravenoso. El diagnóstico y manejo oportunos de este tipo de reacción adversa evita someter al paciente a estudios paraclínicos no justificados y la administración prolongada de antibióticos.

Palabras clave: FIEBRE-inducido químicamente
ANTIBIÓTICOS-efectos adversos

Resumo

A febre induzida por fármacos é uma causa frequentemente esquecida de febre. Os antibióticos betalactamicos constituem uma causa frequente. É uma reação de carácter benigno, rapidamente reversível com a suspensão do fármaco. Apresenta-se o caso de uma criança de nove meses que em tratamento por osteomielitis aguda apresenta febre induzida por cefuroxime intravenoso. O diagnóstico e tratamento oportunos deste tipo de reação adversa, evita submeter o paciente a estudos paraclínicos não justificados e a administração prolongada de antibióticos.

Palabras chave: FEBRE-induzido quimicamente
ANTIBIÓTICOS-efeitos adversos

Introducción

Los fármacos representan una causa frecuentemente olvidada de fiebre en niños ⁽¹⁻⁷⁾. Diversos fármacos pueden inducir fiebre como reacción adversa. Los antibióticos, especialmente los betalactámicos, constituyen una de las causas más frecuentes de fiebre inducida por fármacos ^(2,3,8).

No se conoce con exactitud la incidencia de esta reacción adversa. Se estima que representa entre 2 a 5% de todas las reacciones adversas a medicamentos. Según algunos autores los fármacos constituyen la causa de la fiebre en 1 a 3% de los pacientes con diagnóstico de fiebre sin foco de origen evidente y en 5 a 10% de los pacientes hospitalizados por causas médicas ^(1-3,6).

Diversos mecanismos se han implicado en su patogenia. La reacción de hipersensibilidad de tipo III es el mecanismo más frecuentemente invocado para los antibióticos betalactámicos ^(3,5,9).

La fiebre por antibióticos presenta características bien definidas. Ocurre en un paciente en el que se han excluido otras causas de fiebre, coincide con la administración de la droga causante, carece de efectos perjudiciales relevantes para el paciente, no deja secuelas y se resuelve fácilmente con la suspensión de la droga ^(6,9).

El diagnóstico oportuno de este tipo de reacción adversa evita someter al paciente a estudios paraclínicos no justificados y la administración prolongada de antibióticos y contribuye a disminuir los costos asistenciales ⁽⁶⁾.

Se presenta el caso de un niño de 9 meses de edad, que luego de 10 días de tratamiento con cefuroxime intravenoso por osteomielitis aguda, reinstala fiebre que desaparece con la suspensión del antibiótico.

El objetivo de esta comunicación es jerarquizar el diagnóstico y tratamiento oportunos de esta patología habitualmente poco considerada en el niño.

1. Pediatra. Ex residente Clínica Pediátrica "A".

2. Profesor Adjunto Clínica Pediátrica "A", Prof. Adjunto Farmacología y Terapéutica.

Unidad de Farmacología Clínica, Clínica Pediátrica "A". Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay.

Recibido: 23/08/02

Aceptado: 02/12/02

Caso clínico

MJ, nueve meses, sexo masculino, procedente de Montevideo, medio socioeconómico y cultural deficitario. Producto de segunda gestación, embarazo y parto normales, peso al nacer de 3.490 g, talla de 49 cm, perímetro craneano 36 cm, Apgar 9/10, sin enfermedad perinatal. Bien alimentado, buen crecimiento y desarrollo, bien inmunizado, con antecedentes personales de dermatitis atópica.

Ingresa al Centro Hospitalario Pereira Rossell el 7 de setiembre de 2000 por enfermedad de 24 horas de evolución, caracterizada por posición en semiflexión de miembro inferior derecho, con llanto persistente que se exacerba con la movilización. Fiebre de hasta 39°C, decaimiento y rechazo parcial del alimento. Al examen físico se destaca: peso 8.800 g (P90), talla 73 cm (P>95), perímetro craneano 46 cm (P25). Vigil, reactivo, temperatura axilar 38°C, decaído, sin síndrome funcional respiratorio. Piel y mucosas normocoloreadas, sin lesiones; examen linfoganglionar normal. A nivel osteoarticular cráneo dolicocefalo, sólido, fontanela anterior 2 por 1 cm, normotensa; columna y cintura escapular normales; miembro inferior izquierdo normal; miembro inferior derecho en semiflexión, rodilla tumefacta, con calor local, sin rubor, no choque rotuliano. Llanto a la movilización. Resto del examen físico normal.

Se realiza hemograma: glóbulos blancos 13.000 elementos/mm³ (segmentados 22%, linfocitos 63%, monocitos 8%, eosinófilos 5%, basófilos 1%, algunos linfocitos activados), glóbulos rojos 4.340.000 elementos/mm³, hemoglobina 9,7 g/dl, hematocrito 29,9%, VCM 68,8³, HCM 22,4 pg/dl, CCMH 32,5%, plaquetas 478.000 elementos/mm³. Proteína C reactiva: 34 mg/l.

El centellograma óseo con fase precoz mostró lesión ósea activa en la metafisis distal del fémur derecho compa-

tible con osteomielitis. Los hemocultivos son negativos. Se inicia tratamiento con cefuroxime a 150 mg/kg/día por vía endovenosa cada 8 horas. Al cuarto día de iniciado el tratamiento entró en apirexia. Mejoría del estado general y de la signología osteoarticular. Peso en ascenso.

Al 11° día de evolución reinstaló picos febriles diarios de hasta 39°C axilar (figura 1). Mantuvo buen estado general con examen físico normal. La radiografía de miembro inferior derecho informó: "Osificación perióstica lamelar diáfiso-metáfisaria en fémur distal, que abarca caras anterior, externa y posterior. Interrupción cortical a ese nivel en el borde externo. Aspecto acorde con osteomielitis en evolución, con tendencia a la reparación".

Se solicitaron nuevamente reactantes de fase aguda: hemograma: glóbulos blancos 4.500 elementos/mm³ (linfocitos 59%, granulocitos 38,7%), glóbulos rojos 3.920.000 elementos/m³, hemoglobina 8,5 g/dl, hematocrito 26,4%, VCM 67,4³, HCM 21,7 pg/dl, CCMH 32,2%, plaquetas 320.000 elementos/mm³. Proteína C reactiva: menor a 0,6 mg/l.

Dada esta evolución clínica y ante la ausencia de otras causas que expliquen la fiebre se plantea la posibilidad de fiebre inducida por fármacos. Se rota el antibiótico a clindamicina a 40 mg/kg/día por vía endovenosa cada seis horas, con desaparición de la fiebre luego de la primera dosis de clindamicina. Se otorga el alta a domicilio con excelente estado general.

Discusión

La fiebre inducida por fármacos constituye una causa frecuentemente olvidada de fiebre de origen desconocido^(1,4).

Plantea dificultades diagnósticas, especialmente cuando se presenta en el curso del tratamiento de una enfermedad infecciosa, como en este paciente. En un niño

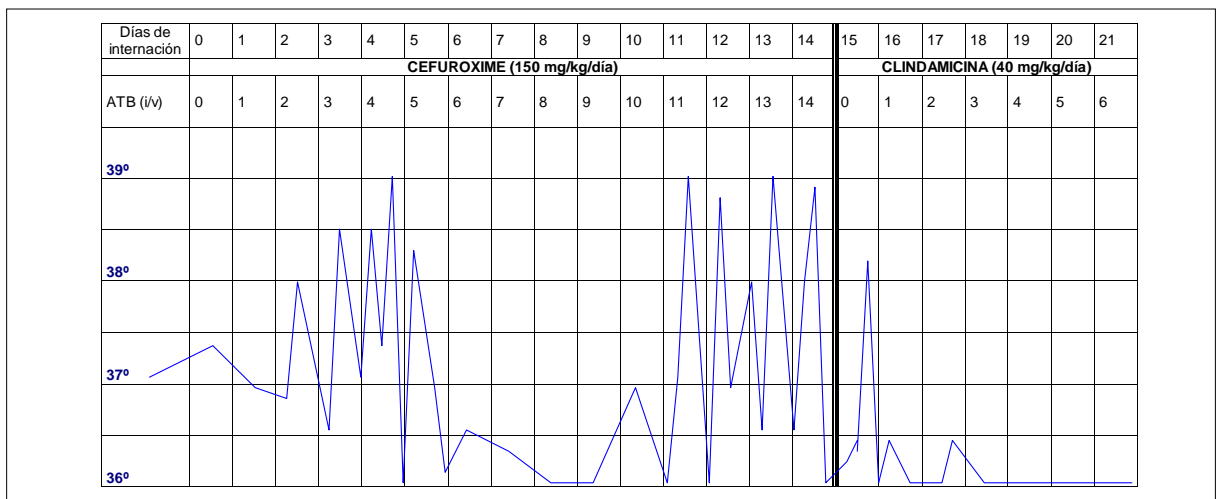


Figura 1.

Tabla 1. Fármacos implicados en el desarrollo de fiebre

Comunes	Menos comunes	Raras
Atropina	Allopurinol	Salicilatos
Anfotericina B	Azatioprina	Corticosteroides
Barbitúricos	Cimetidina	Aminoglucósidos
Bleomicinas	Hidralazina	Macrólidos
Metildopa	Isoniazida	Tetraciclina
Penicilina	Rifampicina	Clindamicina
Cefalosporinas	Estreptoquinas	Cloranfenicol
Procainamida	Imipenem	Preparados vitamínicos
Quinidina	Vancomicina	
Ácido acetilsalicílico	Nifedipina	
Interferón	Metoclopramida	

que se encuentra en tratamiento por una osteomielitis aguda, la reaparición de fiebre obliga a buscar complicaciones. En este caso la evolución clínica y los hallazgos paraclínicos los descartaron. Frente a la ausencia de otras causas que expliquen la fiebre se debe pensar en fiebre inducida por fármacos.

Diversos medicamentos pueden inducir fiebre. Los citostáticos y los antimicrobianos constituyen la causa más frecuente. Dentro de los antibióticos, los betalactámicos son la causa más común. En la tabla 1 se muestran los fármacos habitualmente implicados.

Generalmente existe un intervalo libre, de duración variable, entre el inicio del tratamiento con el fármaco y la aparición de la fiebre. Frecuentemente se presenta luego de una a dos semanas de tratamiento. La probabilidad de aparición de esta reacción adversa aumenta con el tiempo de exposición al fármaco.

Las cifras de temperatura alcanzadas son variables; dependen del tipo de fármaco utilizado y de características propias del paciente. Los antineoplásicos son los fármacos que se asocian con fiebre más elevada. Se describe una relación inversa entre las cifras de temperatura y la edad del paciente ^(2,6,10,11).

El examen físico generalmente es normal. Al igual que lo observado en este paciente, el buen estado general contrasta con la curva térmica y con posibles complicaciones de la enfermedad de fondo que motivó la indicación del tratamiento ^(2,3,6). Se describe disociación entre las cifras de temperatura y la frecuencia cardíaca. En ocasiones puede ocurrir hipotensión arterial.

Aproximadamente 10 a 18% de los pacientes presentan *rash* maculopapular, muchas veces petequial, pruriginoso, en tronco, que evoluciona a palmas y plantas, respetando la cara ⁽²⁾.

En la mayoría de los pacientes existen antecedentes de atopía, como en este caso ^(2,12).

Los mecanismos fisiopatológicos invocados en la producción de esta reacción adversa son múltiples. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III constituyen el mecanismo más frecuente ^(3,5,9). Este tipo de reacción ocurre en pacientes atópicos y suele acompañarse de *rush*, urticaria, y eosinofilia. Este es el mecanismo más probable en este paciente. Los otros mecanismos invocados son liberación de pirógenos como parte de su acción farmacológica, la acción directa como pirógenos, alteración de la termorregulación e inmunosupresión ⁽⁹⁾.

No existen estudios paraclínicos para confirmar el diagnóstico. El recuento leucocitario generalmente es normal aunque en ocasiones existe leucocitosis a predominio de eosinófilos o leucopenia ^(2,3,6). La VES puede estar elevada ^(2,3,6). Los reactantes de fase aguda son útiles en la evaluación de posibles complicaciones infecciosas pero carecen de utilidad en el diagnóstico de fiebre inducida por fármacos.

La desaparición de la fiebre 24 a 72 horas luego de suspendido el fármaco apoya la sospecha de fiebre inducida por fármacos ^(3,5,6). En este caso la suspensión del cefuroxime y la administración de clindamicina se acompañó de desaparición de la fiebre en menos de 24 horas. La confirmación diagnóstica se obtiene con la reaparición de la fiebre una vez reintroducido el fármaco, procedimiento que no se realiza habitualmente ⁽⁵⁾.

Si bien este tipo de reacción adversa carece de efectos perjudiciales graves para el paciente, tiene implicancias medicolegales, prolonga la hospitalización y aumenta los costos asistenciales ⁽¹³⁾. El médico debe conocer este tipo de reacción para realizar un diagnóstico y manejo oportunos y evitar futuras exposiciones al fármaco.

Debido a que la reacción de hipersensibilidad es el mecanismo habitualmente implicado, es posible que exista reacción cruzada con otras cefalosporinas u otros betalactámicos. A pesar de esto, no se recomienda evitar el uso futuro de fármacos de esta clase cuando sea necesario ⁽¹⁴⁾.

Summary

Drug induced fever is a frequently forgotten cause of fever. Betalactamic antibiotics are a frequent cause of this event. It is a benign reaction, rapidly reversible with drug withdrawal. The case of a 9 months old child who presented drug induced fever during treatment with intravenous cephuroxime for acute osteomyelitis, is

analyzed. Timely diagnosis and management of this adverse reaction avoids unjustified laboratory tests and prolonged antibiotic administration.

Key words: FEVER-chemically induced
ANTIBIOTICS-adverse effects

Bibliografía

1. **Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ.** Fever on Unknown Origin in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-5.
2. **Mackowiak PA, LeMaistre CF.** Drug Fever: A Critical Appraisal of Conventional Concepts. *Ann Intern Med* 1987; 106: 728-33.
3. **Johnson DH, Cunha BA.** Drug Fever. *Infec Dis Clin North Am* 1996; 10(1): 85-91.
4. **Malatack JJ, Long SS.** Fever of Unknown Origin. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles And Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 124-34.
5. **Hanson MA.** Drug Fever. *Postgrad Med* 1991; 89(5): 167-73.
6. **Cunha BA.** Drug Fever. *Postgrad Med* 1986; 80(5): 123-9.
7. **Parker CW.** Drug Allergy. *N Engl J Med* 1975; 292(10): 511-4; 1975; 292(14): 732-5; 1975; 292(18): 957-60.
8. **Caldwell JR, Cluff LE.** Adverse Reactions to Antimicrobial Agents. *JAMA* 1974; 230(1): 77-80.
9. **Jenkins RD, Woodhouse KW.** La fiebre inducida por fármacos. *Adverse Drug Reaction Bulletin*, N° 197.
10. **Caroff SN.** The neuroleptic malignant syndrome. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 79.
11. **Ma DD, Isbister JP.** Cytotoxic-induced fulminant hyperpyrexia. *Cancer* 1980; 45: 2249-51.
12. **Young EJ, Fainstein V, Musher DM.** Drug-induced fever: cases seen in the evaluation of unexplained fever in a general hospital population. *Rev infect Dis* 1982; 4(1): 69-77.
13. **Cunha BA.** Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001; 85(1): 149-85.
14. **Valsecia M.** Antibióticos betalactámicos /monografía en línea/ Argentina. Facultad de Medicina. Universidad del Nordeste. *Temas de farmacología* 2002. Disponible en: med.unne.edu.ar.

Correspondencia: Unidad de Farmacología Clínica, Clínica Pediátrica "A". Centro Hospitalario Pereira Rossell, 3° piso. Montevideo, Uruguay.
E-mail: ggiachet@hc.edu.uy