

# Fiebre por antibióticos

Dras. Fiorella Mollo <sup>1</sup>, Stella Gutiérrez <sup>2</sup>

1. Posgrado de Pediatría

2. Prof. Agdo. de Pediatría

Fecha recibido: 26 de mayo de 2006.

Fecha aprobado: 18 de agosto de 2006.

## Resumen

*La fiebre por medicamentos es una reacción adversa que desaparece al discontinuar el fármaco sin dejar secuelas. Los antibióticos constituyen una causa frecuente de la misma.*

**Objetivo:** describir la prevalencia de fiebre por antibióticos en niños hospitalizados y sus características clínico-evolutivas.

**Metodología:** se realizó un estudio descriptivo con todos los niños ingresados a la Clínica Pediátrica "A" del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre el 1 de agosto de 2000 y el 1 de octubre de 2003 con diagnóstico de fiebre por antibióticos en el curso de su hospitalización. Se registraron las características clínicas de los pacientes, el tipo de fiebre, el tiempo transcurrido en realizar el diagnóstico, la conducta tomada y el resultado. Se calculó el porcentaje de fiebre por antibióticos con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Se utilizaron medianas como medidas de tendencia central.

**Resultados:** el diagnóstico se realizó en ocho pacientes correspondiendo al 0,26% de la población (IC95% 0,10-0,49). La fiebre tuvo dos formas de presentación: seis niños, luego de un período variable de apirexia reinstalaron picos febriles; otros dos nunca dejaron de hacer fiebre a pesar de su buena evolución. Las curvas térmicas no siguieron ningún patrón específico. La temperatura máxima fue mayor de 39°C para cinco de ellos. El tiempo transcurrido para el diagnóstico tuvo una mediana de 3,5 días. La conducta fue reemplazar el antibiótico sensibilizante por otro con desaparición de la fiebre entre 1 a 6 días.

El diagnóstico y manejo oportuno de esta reacción adversa se basa en la sospecha clínica frente a un paciente con buen estado general y que recibe en forma prolongada un antibiótico sensibilizante.

Palabras clave: AGENTES ANTIBACTERIANOS

–efectos adversos

FIEBRE

## Summary

*Drug induced fever is an adverse reaction that ceases with no consequences when the drug involved is discontinued. Antibiotics are the leading cause of such reactions.*

**Objective:** to describe the prevalence of antibiotic induced fever in hospitalized children and determine the clinical characteristics and course of such episodes.

**Methodology:** a descriptive study was performed in all children admitted at the "Clinic A Department" of the Centro Hospitalario Pereira Rossell with the diagnosis of antibiotic induced fever from August 1, 2000 until October 1, 2003. The following characteristics were recorded: patients' clinical characteristics, nature of the fever, time taken to make the diagnosis, treatment and outcomes. The percentage of disease in patients on antibiotic therapy and its 95% confidence interval was calculated. Medians were used as measurements of central trends.

**Results:** the diagnosis was made in eight patients, accounting for 0.26% of the population (95% CI 0,10 - 0,49). Fever had two forms of onset: while six children presented fever peaks after afebrile periods of variable duration, the other two continued having fever despite their good clinical and radiological course. Temperature curves did not follow any specific pattern. Maximum temperatures varied, being over 39 in five of them. Median time for diagnosis was 3,5 days. The antibiotic involved was replaced by another one and fever resolved in 1 to 6 days in all patients.

Diagnosis and management of this adverse reaction can be made clinically when a patient that has been treated with an antibiotic continues having fever despite their good health.

Key words: ANTI-BACTERIAL AGENTS

-adverse effects

FEVER

## Introducción

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son efectos no deseados, nocivos, que ocurren a la dosis utilizada en la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. Su incidencia es difícil de precisar ya que la mayoría de ellos no se denuncia, estimándose entre un 10% a 15% entre los pacientes hospitalizados <sup>(1,2)</sup>. Estas reacciones se clasifican, según Rawlins y Thompson, en predecibles de tipo A, que pueden ocurrir en cualquier individuo y las de tipo B, no predecibles, que ocurren solamente en individuos susceptibles <sup>(3)</sup>.

La fiebre por fármacos, reacción de tipo B, es aquella que aparece durante la administración de un fármaco y desaparece luego de discontinuado el mismo, sin que existan evidencias clínicas o paraclínicas de procesos infecciosos o no infecciosos que puedan explicarla <sup>(2,4,5)</sup>.

Se estima que en el 3% al 5% de los pacientes con RAM, la fiebre se presenta como manifestación única o más importante <sup>(1,2)</sup>. A su vez, los fármacos son la causa del 1% al 3% de los casos de fiebre prolongada de origen desconocido, tanto en adultos como en niños <sup>(1,6)</sup>.

En nuestro país, en un estudio realizado en las Clínicas Pediátricas A y B del Centro Hospitalario Pereira Rossell en los años 2000 y 2001 <sup>(7)</sup>, se detectaron 70 episodios adversos a 69 medicamentos en 67 niños que representaron un 0,8% del total de niños ingresados en ese período. Los medicamentos más involucrados fueron los antibióticos con 37 casos (54%). Cinco de ellos correspondieron a fiebre por antibióticos.

Se conocen diversos mecanismos a través de los cuales los fármacos pueden causar fiebre: reacciones vinculadas a la administración de la droga, acción farmacológica, alteración de la termorregulación, reacción idiosincrásica o reacciones de hipersensibilidad en la mayor parte de los casos <sup>(1,8)</sup>.

Son muchos los fármacos que pueden producir fiebre dentro de sus reacciones adversas (tabla 1). Los antimicrobianos, especialmente los betalactámicos y las sulfonamidas, se encuentran dentro de los más frecuentes <sup>(1,5,9)</sup>. Se trata de una reacción de hipersensibilidad, responsable también de la mayoría de los otros efectos adversos de estos antibióticos <sup>(10,11)</sup>.

Tabla 1. Fármacos implicados en el desarrollo de fiebre <sup>(5)</sup>

Comunes	Menos comunes	Raros
Atropina	Allopurinol	Salicilatos (**)
Anfotericina B	Azatioprina	Corticoesteroides
Asparaginasa	Cimetidina	Aminoglucósidos
Barbitúricos	Hidralazina	Macrólidos
Bleomicina	Ioduros	Tetraciclinas
Metildopa	Isoniazida	Clindamicina
Penicilinas	Rifampicina	Cloranfenicol
Cefalosporinas	Estreptoquinasa	Preparados vitamínicos
Fenitoína	Imipenem	
Procainamida	Vancomicina	
Quinidina	Nifedipina	
Sulfonamidas (*)	A.I.N.E.	

(\*) Incluyendo laxantes con sulfá.

(\*\*) A dosis terapéuticas ya que a dosis excesivas pueden causar fiebre muy alta.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden clasificarse según el tiempo que media entre la administración del antibiótico y el inicio de los síntomas en: inmediatas (antes de la hora de haber sido administrados); aceleradas (1 a 72 horas luego de la administración); y tardías (luego de las 72 horas) <sup>(12)</sup>. La fiebre es habitualmente una reacción tardía y como manifestación única o más importante ocupa el tercer lugar dentro de las reacciones adversas a los antibióticos betalactámicos, luego de la erupción máculopapular y la erupción urticariana <sup>(11)</sup>.

El diagnóstico oportuno de una fiebre inducida por fármacos es de gran importancia. Cuando esta entidad no es considerada, el paciente se ve sometido a una serie de estudios paraclínicos innecesarios que prolongan el tiempo de hospitalización y de administración de antibióticos con el consiguiente incremento en el costo asistencial y uso irracional de los mismos. Además al no reconocer el origen farmacológico de la fiebre, las estadísticas nosocomiales sobre infecciones intrahospitalarias pueden verse distorsionadas <sup>(5)</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de fiebre por antibióticos en un servicio de internación pediátrico y describir las características clínico-evolutivas que presentaron esos pacientes.

## Material y método

Se realizó un estudio descriptivo en el que se incluyeron todos los niños ingresados a la Clínica Pediátrica "A" del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre el 1 de agosto de 2000 y el 1 de octubre de 2003 con diagnóstico de fiebre por antibióticos en el curso de su hospitalización. Los casos fueron identificados a partir del registro de las denuncias formuladas al Centro Nacional de Farmacovigilancia N°61 de la OMS.

Se registraron los siguientes datos: edad del niño, sexo, motivo de ingreso, antibiótico recibido, características de la fiebre (latencia o tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la nueva aparición de la fiebre, temperatura máxima, frecuencia diaria), relación con la administración del antibiótico, uso y respuesta a los antitérmicos, síntomas y/o signos acompañantes.

Se midió el tiempo que se tardó en realizar el diagnóstico. Para este ítem se utilizaron dos criterios diferentes dependiendo de la forma de aparición de la fiebre: para los niños que reinstalaron fiebre luego de un período en apirexia, se consideró el tiempo transcurrido desde el reinicio de la fiebre hasta que se realizó el diagnóstico correspondiente y para los niños que no dejaron de hacer fiebre se consideró el tiempo transcurrido desde que se consignó en la historia clínica la sospecha de otra causa de hipertermia hasta que se llegó al diagnóstico de fiebre por antibióticos.

Se describió la conducta terapéutica en la sala de internación y la desfervescencia de la fiebre (tiempo que tardó en normalizarse la temperatura axilar una vez suspendido el antibiótico).

Se calculó el porcentaje de pacientes con fiebre por antibióticos dentro de los que recibieron antibioticoterapia con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Se utilizaron medianas como medidas de tendencia central.

## Resultados

En el período de estudio ingresaron 6.617 pacientes a la Clínica Pediátrica "A" de los cuales 3.064 recibieron antibioticoterapia <sup>(\*)</sup>. De ellos, 8 pacientes presentaron fiebre por antibióticos lo que correspondió al 0,26% de la población (IC 95% 0,12-0,54) (tabla 2).

\* Datos obtenidos del informe anual de la Clínica Pediátrica "A" presentado y aprobado por el Consejo de la Facultad de Medicina.

Tabla 2. Características clínicas de la fiebre por antibióticos

Edad	9 meses	11 meses	15 meses	18 meses	2 años	3 años	4 años	6 años
Antibiótico	Cefuroxime	Ampicilina	Ampicilina	Ampicilina	Ceftriaxona	Ampicilina	Ampicilina	Penicilina

Comienzo de la fiebre por antibióticos	Luego de 5 días en apirexia	Luego de 4 días en apirexia	Fiebre desde el ingreso	Luego de 2 días en apirexia	Luego de 2 días en apirexia	Luego de 6 días en apirexia	Fiebre desde el ingreso	Luego de 3 días en apirexia
Días previos de antibióticoterapia	11 días	4 días	No se puede determinar	9 días	10 días	13 días	No se puede determinar	11 días
Tipo de fiebre	Intermitente	Intermitente	Intermitente	Intermitente	Intermitente	Intermitente	Intermitente	Intermitente
Frecuencia diaria	1 vez / día	3 veces / día	4 veces / día	2 veces / día	1 vez / día	3 veces / día	2 veces / día	2 veces / día
Temperatura máxima	39,0°C	39,5°C	39,5°C	38,3°C	39,5°C	39,2°C	39,5°C	38,2°C
Tiempo en realizar el diagnóstico	4 días	6 días	4 días	3 días	3 días	3 días	4 días	3 días
Conducta	Rota a clindamicina	Rota a clindamicina	Rota a clindamicina	Pasa a amoxicilina v/o	Rota a ampicilina	Rota a clindamicina	Rota a clindamicina	Rota a clindamicina
Remisión de la fiebre	Apirexia en 24 horas	Apirexia en 24 horas	Apirexia en 24 horas	Apirexia en 24 horas	Apirexia en 48 horas	Apirexia en 24 horas	Apirexia en 24 horas	Apirexia en una semana

Las edades estaban comprendidas entre los 9 meses y los 6 años con una mediana de 2 años; cinco eran del sexo femenino y tres del masculino.

Siete se encontraban hospitalizados por neumonía, otro por osteomielitis.

Los antibióticos utilizados fueron betalactámicos: ampicilina en cinco casos, penicilina, ceftriaxona y cefuroxime en los otros casos, respectivamente.

La fiebre tuvo dos formas de presentación: en seis niños, luego de un período variable de apirexia y con buena evolución clínico radiológica reaparecieron los picos febriles. El tiempo transcurrido desde que comenzó a administrarse el antibiótico hasta la aparición de la fiebre (latencia) tuvo un mínimo de 4 días y un máximo de 13 días, con una mediana de 10. Tanto el tiempo mínimo como el máximo registrados corresponden al tratamiento con ampicilina. Los otros dos niños nunca dejaron de hacer fiebre a pesar de la buena evolución clínica y paraclínica.

Las curvas térmicas no siguieron ningún patrón específico, ni la fiebre guardó relación alguna con la hora de administración del antibiótico. En general la fiebre fue intermitente, con una temperatura axilar que volvía a la normalidad diariamente.

Se observaron muchas variaciones en la frecuencia con que aparecieron los picos febriles, de una a cuatro veces por día, en algunos momentos del día o en todos los turnos de enfermería, variando de un paciente a otro o incluso de un día para el otro en un mismo paciente sin un patrón específico.

Las temperaturas máximas registradas también fueron variables, con temperaturas por encima de los 39°C en cinco niños. Los registros máximos fueron de 39,5°C para cuatro niños; 39,2°C; 39,0°C; 38,3°C y 38,2°C para los otros pacientes, respectivamente. En todos los casos se administró ibuprofeno, lográndose normalizar la temperatura axilar por períodos variables de tiempo.

La fiebre se presentó siempre en forma aislada sin síntomas acompañantes. Todos los niños presentaban una evolución clínica favorable y fuera de la hipertermia el estado general era bueno.

El tiempo transcurrido para llegar al diagnóstico tuvo un mínimo de 3 días y un máximo de 6 días, con una mediana de 3,5 días. En los seis niños que reinstalaron fiebre, el diagnóstico se realizó a los 3 días para cuatro de ellos y a los 4 y 6 días para los restantes. En los dos niños que persistieron febriles, el diagnóstico se realizó al 8° y 9° día de antibióticoterapia pero la posibilidad de otra causa de hipertermia se planteó al 4° y 5° día respectivamente por lo que en ambos casos se tardaron 4 días.

Una vez planteado el diagnóstico, la conducta en todos los casos fue suspender el antibiótico involucrado y reemplazarlo por otro.

Cinco niños estaban recibiendo ampicilina por vía intravenosa. Cuatro rotaron a clindamicina y otro a amoxicilina por vía oral. Al cabo de 24 horas todos entraron en apirexia. Uno de ellos presentó a las 72 horas una erupción máculopapular no

pruriginosa en miembros y cara, por lo que se suspendió también la clindamicina, desapareciendo la erupción y manteniéndose siempre en apirexia y sin antibióticos. Los niños en tratamiento con penicilina y cefuroxime también rotaron a clindamicina. En el primero, la fiebre se hizo más espaciada y desapareció a los seis días. El segundo entró en apirexia en 24 horas. El niño con ceftriaxona rotó a ampicilina y entró en apirexia a los 2 días.

En ninguno de los ocho niños se reintrodujo el antibiótico para confirmar el diagnóstico.

## Discusión

La temperatura corporal se mantiene dentro de un estrecho rango a través de mecanismos fisiológicos y conductuales. El centro termorregulador se encuentra localizado en el área preóptica del hipotálamo anterior. La fiebre es un incremento de la temperatura corporal causado por un desplazamiento hacia arriba del “set point” hipotalámico. Los pirógenos exógenos estimulan a los leucocitos para producir pirógenos endógenos (citoquinas, endotoxinas bacterianas) que liberados a la circulación actúan sobre el área preóptica del hipotálamo y a través de la síntesis de prostaglandinas, monoaminas (norepinefrina y serotonina) y adenosín monofosfato cíclico (AMPc) cambian el “set point” hipotalámico e incrementan la producción o la conservación del calor con aparición de fiebre <sup>(2)</sup>.

En el caso de los fármacos, los mecanismos a través de los cuales se produce fiebre no están del todo aclarados. El hecho de que la mayoría de las reacciones ocurran luego de varios días de exposición al fármaco, sean independientes de la dosis, reaparezcan inmediatamente después de la reintroducción del fármaco y se acompañen algunas veces de eosinofilia, hacen pensar en una base alérgica.<sup>(4)</sup>

Para los antibióticos, el mecanismo más frecuentemente involucrado es la reacción de hipersensibilidad de tipo III de la clasificación de Gell y Coombs <sup>(2,8,10)</sup>. Esta reacción está mediada por una respuesta humoral, donde el fármaco o un metabolito del mismo determina la formación de anticuerpos. El complejo antígeno-anticuerpo, junto a algunos factores del complemento, causan liberación de pirógenos endógenos por parte de los leucocitos que desencadenan la fiebre <sup>(1,2)</sup>.

El producto antigénico más importante de la penicilina y derivados, considerado como el determinante mayor, es la fracción peniciloil que se forma al abrirse el anillo betalactámico. Los determinantes menores incluyen la molécula intacta y el peniciloato. Los términos “determinante mayor y menor” se relacionan a la frecuencia con que parecen formarse los anticuerpos contra dichos haptenos, pero no a la intensidad de la reacción que puedan provocar. Las reacciones de hipersensibilidad aparecen con cualquier formulación de la penicilina, no existiendo datos de que una penicilina difiera de otra en su capacidad para producir reacciones adversas <sup>(11)</sup>.

Las cefalosporinas presentan también reacciones de hipersensibilidad muy frecuentes e idénticas a las causadas por las penicilinas, lo que se relaciona con la estructura betalactámica compartida por ambos grupos de antibióticos. Tampoco en este grupo existen evidencias de que alguna cefalosporina individual tenga mayor probabilidad de sensibilizar que otras <sup>(11)</sup>.

La fiebre por fármacos puede ocurrir en cualquier momento luego de iniciado el tratamiento, pero lo más frecuente es luego de una a dos semanas <sup>(8)</sup>. En el caso de los antibióticos, habitualmente ocurre entre el 7º y el 10º día de tratamiento <sup>(4,10)</sup>.

En estos niños el tiempo transcurrido de antibioterapia previo a la aparición de la fiebre fue entre 4 a 13 días, con una mediana de 10. Como regla general, cuanto más prolongado sea el período de administración de un fármaco, más probabilidades tiene el paciente de desarrollar una reacción de hipersensibilidad <sup>(5)</sup>.

Otra característica de la fiebre por hipersensibilidad a los fármacos es que suele ocurrir en pacientes alérgicos <sup>(1,5)</sup>. Ninguno de estos pacientes había recibido previamente el antibiótico sensibilizante ni tenía antecedentes de alergia a otros fármacos.

No existe un patrón específico en la curva térmica para identificar a una fiebre por antibióticos <sup>(1,2,4)</sup>. Puede alcanzar valores altos (40 °C) <sup>(9)</sup> y ser constante, remitente (variable pero con temperatura siempre elevada) o intermitente (fiebre con temperatura que vuelve diariamente a la normalidad) <sup>(1)</sup>. Las curvas térmicas de los niños presentados fueron variables, con fiebre habitualmente intermitente y con una temperatura máxima por encima de los 39°C para cinco de ellos.

El elemento de sospecha clínica principal es que el paciente se ve “inapropiadamente bien” para la magnitud de la temperatura axilar que presenta <sup>(5)</sup>. Para los antibióticos, esta fiebre alta no condice con la buena evolución clínica y/o paraclínica del proceso infeccioso en curso.

Otra característica de valor diagnóstico es la bradicardia relativa, es decir, una disociación entre el pulso y la temperatura. Habitualmente, cuando la temperatura corporal aumenta, se produce también un incremento en la frecuencia cardíaca. En la fiebre causada por fármacos puede existir una disociación entre el pulso y la temperatura axilar que debe poner en alerta al médico sobre la posibilidad de un proceso inducido por fármacos <sup>(5,13)</sup>. Los criterios de inclusión para valorar una bradicardia relativa son que la temperatura axilar sea mayor a 39°C y que se tomen simultáneamente el pulso y la temperatura axilar. Los criterios de exclusión comprenden pacientes recibiendo medicación betabloqueante, pacientes con arritmias, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado o con ritmo por marcapasos y trastornos que se acompañen de bradicardia relativa (legionelosis,

psitacosis, fiebre Q, fiebre tifoidea, paludismo, leptospirosis, fiebre amarilla, fiebre por dengue, lesiones del sistema nervioso central, linfomas, etcétera) <sup>(9)</sup>. El registro de la frecuencia cardíaca no figuraba en las historias clínicas analizadas durante la fiebre.

En algunos casos la hipertermia puede acompañarse de una erupción cutánea petequeal o urticariana, habitualmente pruriginosa, que de estar presente ayuda al diagnóstico de fiebre por fármacos <sup>(2,5)</sup>. Suele ser de distribución simétrica, respetando la cara pero involucrando palmas y plantas <sup>(5)</sup>. También pueden aparecer escalofríos (sobre todo luego del uso de antitérmicos), cefaleas o mialgias. En ninguna de las historias clínicas analizadas aparecen alguno de estos síntomas o signos acompañantes.

Algunos datos de laboratorio; como la leucocitosis con desviación a izquierda, la eosinofilia, el aumento de la velocidad de eritrosedimentación, de la inmunoglobulina E y de las transaminasas hepáticas; pueden apoyar también el diagnóstico pero no siempre están presentes <sup>(5,8,9)</sup>.

Cuando se realiza el diagnóstico de fiebre por antibióticos el tratamiento consiste en discontinuar el agente sensibilizante <sup>(1,2,8)</sup>. La opción más segura es rotar a otro grupo de antimicrobianos que cubra el o los gérmenes involucrados pero sin tanta capacidad sensibilizante como la eritromicina, clindamicina, aminoglucósidos y vancomicina que muy raramente causan fiebre <sup>(5)</sup>. En seis de los niños analizados se rotó a clindamicina con desaparición de la fiebre.

Una segunda opción es rotar dentro del mismo grupo de antibióticos a un miembro de otra clase. En el caso de los betalactámicos, dada la similitud en la estructura de las penicilinas y las cefalosporinas, los pacientes que son alérgicos a una clase de agentes pueden manifestar reactividad cruzada cuando se administra un miembro de la otra clase. Estudios inmunológicos demostraron reactividad cruzada de hasta en 20% de los pacientes, mientras que estudios clínicos mostraron una frecuencia del 1% <sup>(11)</sup>. El niño que venía recibiendo ceftriaxona rotó a ampicilina. No se dio reactividad cruzada y entró en apirexia.

La tercera opción utilizada fue el cambio de ampicilina intravenosa a amoxicilina vía oral. La medicación que produce fiebre cuando se da intravenosa habitualmente también causa fiebre cuando se da vía oral, aunque con menor frecuencia <sup>(5)</sup>. En este caso el resultado fue favorable, si bien la estructura química de estos dos antibióticos difiere sólo en un radical.

La rápida resolución de la fiebre al discontinuar el agente sensibilizante es una característica constante de la fiebre por hipersensibilidad a los fármacos y confirma el diagnóstico. Habitualmente la temperatura vuelve a la normalidad en un plazo de 48-72 horas pero en algunos casos puede persistir algunos días más <sup>(1,8)</sup>. Para los antibióticos betalactámicos, como la ampicilina o penicilina, la resolución puede ser aún más rápida, en 24 a 36 horas <sup>(10)</sup>. En estos niños, seis pacientes habían normalizado la temperatura axilar al cabo de 24 horas, uno al cabo de 48 horas y el otro al cabo de 6 días.

La confirmación diagnóstica definitiva de la fiebre por fármacos se obtiene al reintroducir el fármaco sensibilizante que determina la reaparición de la fiebre <sup>(1,2)</sup>, habitualmente de forma más rápida y con valores más altos que los observados anteriormente. Es un procedimiento que no se realiza cuando el diagnóstico es evidente y que incluso está contraindicado en las reacciones febriles que se acompañan de efectos adversos graves <sup>(1)</sup>. En ninguno de los pacientes estudiados se reintrodujo el antibiótico para confirmar el diagnóstico.

Reconocer a tiempo el probable origen farmacológico de una fiebre es beneficioso para el paciente al evitar el riesgo de reacciones adversas más graves y la incomodidad de pruebas diagnósticas innecesarias para determinar el origen de la misma. Pero también es beneficioso para la institución hospitalaria ya que, a veces, los exámenes paraclínicos que se realizan buscando otros diagnósticos no solo prolongan el tiempo de internación sino que aumentan el costo asistencial <sup>(5)</sup>. En las historias analizadas es difícil determinar en cuánto tiempo se prolongó la internación antes de sospechar el diagnóstico. Salvo en un niño en el que se tardaron 6 días, en los otros, una vez descartadas las posibles complicaciones, el diagnóstico se planteó rápidamente.

La prevalencia hallada de fiebre por antibióticos en los niños hospitalizados que recibieron antibioticoterapia fue del 0,26% en el período de estudio. Corresponde a un sector de internación donde se hospitalizan los niños con empiema paraneumónico que requieren antibioticoterapia prolongada. Este factor puede sesgar la muestra, pero también puede ocurrir que otros sectores del hospital hayan presentado niños con este diagnóstico y no fueron incluidos en el estudio. Esto podría explicar la baja frecuencia hallada. Sin embargo se trata de la primera comunicación de una serie de casos a nivel nacional.

El diagnóstico de fiebre por fármacos es clínico, basado en la observación. La clave para realizarlo oportunamente es considerarlo siempre en un paciente con buen estado general, que está recibiendo por más de una semana una medicación sensibilizante y en quien no queda claro el origen de la fiebre <sup>(2,8)</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. **Lipsky BA, Hirschmann JV.** Drug Fever. JAMA 1981; 245 (8): 851-4.

2. **Hanson MA.** Drug Fever. *Postgrad Med* 1991; 89 (5): 167-73.
3. **Gruchalla RS.** Clinical assessment of drug induced disease. *Lancet* 2000; 356: 1505-11.
4. **Mackowiak PA, LeMaitre CF.** Drug Fever: A Critical Apraisal of Conventional Concepts. *Ann Intern Med* 1987; 106: 728-33.
5. **Cunha BA.** Drug Fever. *Postgrad Med* 1986; 80 (5): 123-9.
6. **Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ.** Fever of Unknown Origin in the 1980s. An Update of the Diagnostic Spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-5.
7. **Gutiérrez S, Repetto M.** Episodios adversos a medicamentos detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2004; 75 (4): 307-15.
8. **Johnson DH, Cunha BA.** Drug Fever. *Infec Dis Clin North Am* 1996; 10 (1): 85-91.
9. **Cunha BA.** Efectos adversos de los antibióticos. *Med Clin North Am* 2001; 85 (1): 137-71.
10. **Jenkins RD, Woodhouse KW.** Drug induced fever. *Adverse Drug Reaction Bullettin* 1999; 197: 751-4.
11. **Mandell GL, Petri WA.** Fármacos antimicrobianos. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. En: Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon R, Goodman A. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9 ed. México: Interamericana Mc Graw-Hill, 1996: 1141-71.
12. **Boguniewicz M, Leung D.** Hypersensitivity reactions to antibiotics commonly used in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 221-31.
13. **Powell KR.** Fiebre. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson. *Tratado de Pediatría*. 16 ed. Madrid: Mc Graw-Hill, 2000: 806-8.

**Correspondencia:** Dra. Stella Gutiérrez.  
Bulevar Artigas 2524/101. Montevideo, Uruguay  
E-mail: [maressol@chasque.apc.org](mailto:maressol@chasque.apc.org)