

Caso 168**Fiebre persistente: ¿meningitis meningocócica complicada?**

ELIDE TONIOLO, J.M. GUARDIOLA TEY

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

HISTORIA CLÍNICA**Antecedentes personales**

Paciente de 36 años de sexo femenino. No hábitos tóxicos. Consume dieta vegetariana y refiere intolerancia a la lactosa. Probable alergia a penicilina (edema de glotis en la infancia), posteriormente ha estado tomando amoxicilina y ampicilina sin presentar reacciones adversas. No factores de riesgo cardiovasculares. En estudio ambulatorio por poliartritis no filiada en tratamiento con Hidroxicloroquina 1 cp/24 h y Deflazacort 6 mg/d desde hace 6 meses. No otras enfermedades. Padre con DLP; madre con problema respiratorio no filiado; una hermana fallecida por LES con afectación pancreática. Una segunda hermana con hipertiroidismo. No relaciones de riesgo. Hasta ingreso actual, seguía lactancia materna.

Enfermedad actual

Acude a Urgencias del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau el día 7 de diciembre del 2011 por síndrome febril de 48 horas de evolución (termometrada de hasta 39°C) con clínica de bacteriemia, añadiéndose en las últimas 24 horas diarreas líquidas con algunos episodios de vómitos y cefalea intensa, acompañado de cuadro sugestivo de delirio. No tos, no expectoración, no disnea, no disuria.

EXPLORACIÓN FÍSICA

A su llegada a urgencias la paciente se encuentra febril (39,2°C), hemodinámicamente estable, taquicárdica a 105 lpm, con tendencia a la hipotensión. Al examen físico destaca: mucosas y conjuntiva con leve tono icterico. Nivel de consciencia alerta, desorientada. Pupilas isocóricas, normorreactivas. No déficits sensitivos ni motores. Brudzinsky y Kernig positivos. Ruidos cardiacos rítmicos con soplo sistólico II/VI en foco aórtico y mesocar-

dio. Campos pulmonares ventilados sin ruidos agregados. Abdomen blando, depresible, localiza dolor en hipocondrio derecho e hipogastrio, no signos de irritación peritoneal, no masas ni megalias, peristaltismo conservado. Dolor en articulaciones distales de miembros superiores, sin signos de artritis. Adenopatías <1 cm inguinales, laterocervicales y submandibulares, móviles y levemente dolorosas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS/ ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

En la analítica de urgencias destaca PCR 299.9 y leucocitosis 36.000 con predominio de polimorfonucleares y ligera alteración de la función hepática por hiperbilirrubinemia a expensas de la Br conjugada (0,70 mg/100 mL), sin elevación del resto de valores. La radiografía de tórax es normal (Figura 1).

Ante la presencia de cuadro febril y síndrome confusional se realiza TAC craneal que descarta lesiones agudas (Figura 2). Se realiza punción lumbar obteniendo líquido cefalorraquídeo de aspecto turbio. Se objetivan 9.031 células con predominio polimorfonucleares, 4 g de proteínas y glucosa normal. El ECG es normal. En ese momento se orienta el diagnóstico como meningitis bacteriana.

EVOLUCIÓN

Se inicia administración de antibiótico empírico con vancomicina y rifampicina (por antecedente de alergia a penicilina), añadiendo trimetoprim/sulfametoxazol por la posibilidad de tratarse de menin-



Figura 1: Radiografía de tórax

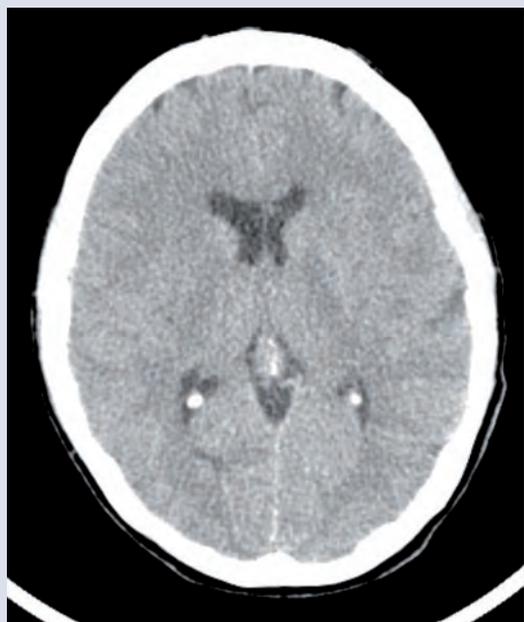


Figura 2: TAC cerebral



Figura 3: TAC abdómino-pélvico

gitis en paciente inmunodeprimido. La temperatura se mantiene estable alrededor de 37,5°C con paracetamol. A las 24-36 h el cultivo del LCR es positivo para *N. meningitidis*. Por ello, se cambió el tratamiento a ceftriaxona según resultados del antibiograma y se inició tratamiento antiinflamatorio con dexketoprofeno, y es trasladada desde UCIAS a la sala estancia corta para seguimiento. La paciente presenta una rápida mejoría de los síntomas neurológicos e inflamatorios, persistiendo febrícula de característica continua (entre 37 y 38°C) que cede con paracetamol. Al 4º día desde el inicio de ceftriaxona se observa un claro cambio en la característica de la fiebre, que se hace intermitente, con picos diarios de hasta 38,5-39°C por la tarde/noche, contrastando con el buen estado general de la paciente (ver gráficas 1-2-3).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante la persistencia de la fiebre sin aparente foco se realizan serologías de HIV1-2, CMV, VEB, VHB, VHC, Borrelia, Brucela, *Treponema palidum*, Toxoplasma, extensión de gota gruesa, Parvovirus B19 y 6 hemocultivos que resultaron negativos. En la analítica destaca normalidad de los reactantes de fase aguda y hemograma con fórmula leucocitaria normales y leve tendencia a la leucopenia. Ante la presencia de soplo sistólico leve se solicitó un ecocardiograma que fue normal, no mostrando pre-

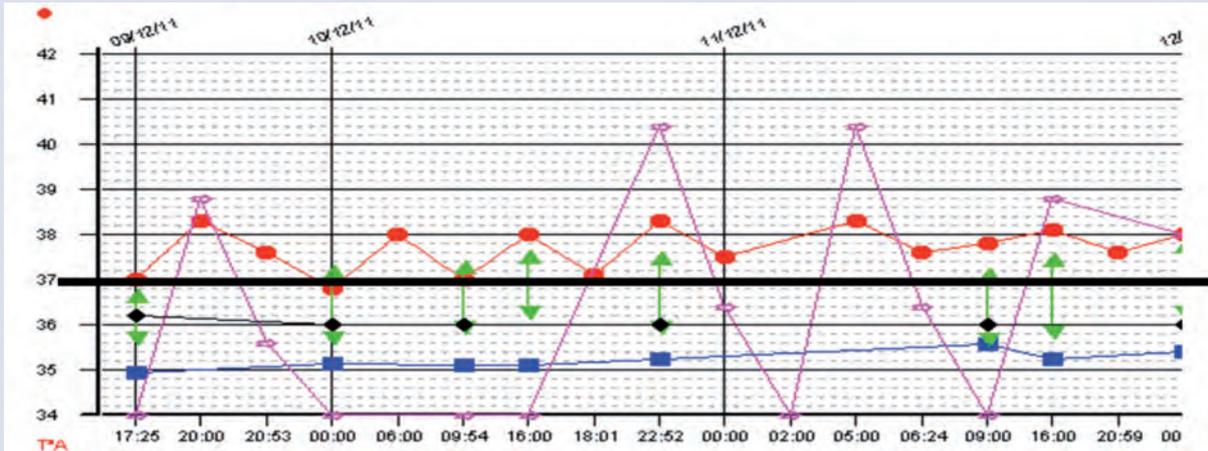
sencia de vegetaciones que puedan sugerir una Endocarditis Infecciosa. Ante la presencia de adenopatías y fiebre persistente se realizó TAC tóraco-abdominal que evidenció algunas adenopatías inguinales subcentimétricas sin significado patológico, siendo el resto de la exploración normal (Figura 3). Dados los antecedentes patológicos referidos se realiza interconsulta con Reumatología quien descarta origen reumatológico del proceso febril en curso.

DIAGNÓSTICO FINAL

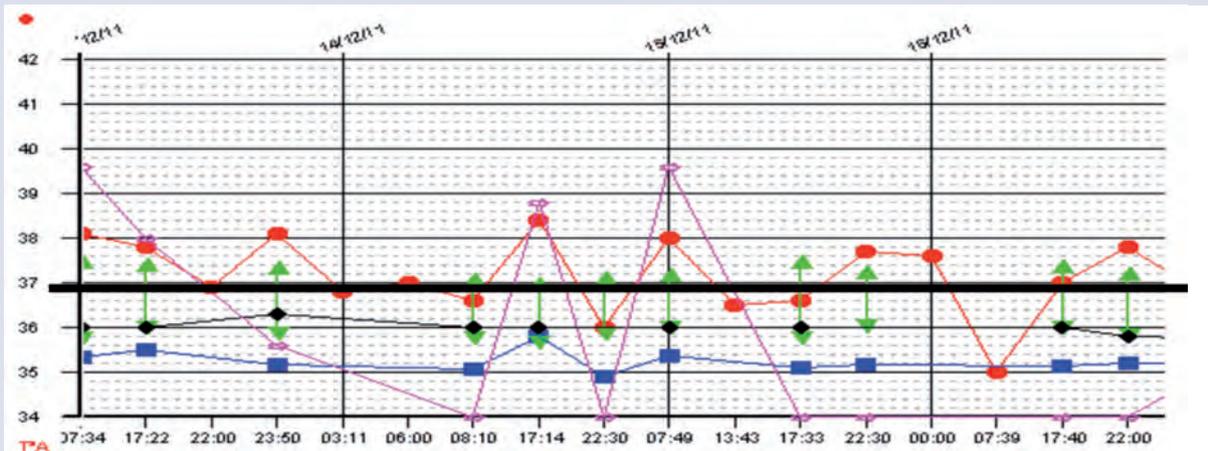
Dada la correcta evolución clínica y ante la ausencia de otras causas que expliquen la fiebre se planteó la posibilidad de fiebre inducida por fármacos. Tras 10 días de tratamiento con ceftriaxona se decidió suspender el tratamiento y dejar a la paciente en ventana antibiótica. A partir del periodo de lavado del antibiótico la paciente se mantiene afebril durante el resto del ingreso, persistiendo asintomática. Orientamos por tanto el diagnóstico como:

1. Meningitis meningocócica
2. Fiebre inducida por ceftriaxona

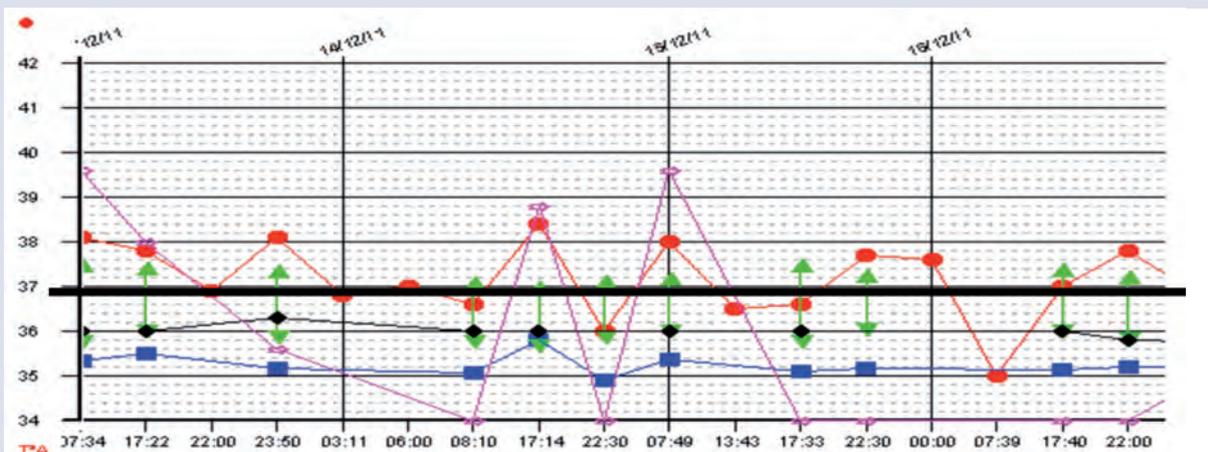
Tras 96 horas afebril se decidió alta a domicilio con excelente estado general, siendo la evolución óptima en controles posteriores al alta.



Gráfica 1: Evolución de la temperatura axilar durante los primeros 3 días de ceftriaxona



Gráfica 2: Evolución de la temperatura tras el 4º día de ceftriaxona



Gráfica 3: Evolución de la temperatura tras inicio ventana antibiótica

DISCUSIÓN

La fiebre inducida por fármacos es una causa frecuentemente olvidada de fiebre de origen desconocido. Plantea dificultades diagnósticas, especialmente cuando se presenta en el curso del tratamiento de una enfermedad infecciosa. En una mujer joven que se encuentra en tratamiento por una meningitis meningocócica, la persistencia de la fiebre obliga a buscar complicaciones u otros procesos intercurrentes. 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. 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 después de una a dos semanas de tratamiento). 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). En nuestra paciente se observó un cambio en las características de la fiebre entre el 3º y 4º día desde el inicio de ceftriaxona, con picos febriles diarios que se presentaban 7-10 horas después de la administración del antibiótico y volvían a la normalidad por la mañana. Al igual que lo observado en esta paciente, el buen estado general y la normalidad de los reactantes de fase aguda contrastan con la curva térmica y con posibles complicaciones de la enfermedad de fondo que motivó la indicación del tratamiento. En la mayoría de los pacientes existen antecedentes de atopia, como en este caso. 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, pero en la mayoría de los casos la exploración física es normal. 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. Por este motivo es posible que exista una reacción cruzada con otras cefalosporinas u otros betalactámicos, como es el caso de nuestra paciente que refería antecedentes de alergia a la penicilina en la infancia. Los otros mecanismos invocados son la liberación de pirógenos como parte de su acción farmacológica, la acción directa como pirógenos,

alteración de la termorregulación e inmunosupresión. El recuento leucocitario generalmente es normal aunque en ocasiones existe leucocitosis a predominio de eosinófilos o leucopenia. La VSG puede estar elevada. 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. En este caso la suspensión de la ceftriaxona 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. Si bien este tipo de reacción adversa carece de efectos perjudiciales graves para el paciente, tiene implicaciones médico-legales, prolonga la hospitalización y aumenta los costes asistenciales. Es oportuno que el médico conozca este tipo de reacción para realizar un diagnóstico y manejo oportunos y evitar futuras exposiciones al fármaco, excepto cuando sea necesario.

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. Cunha BA. Drug Fever. *Postgrad Med* 1986;80(5):123-9.
4. Johnson DH, Cunha BA. Drug Fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(1):85-91.
5. 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.
6. Hanson MA. Drug Fever. *Postgrad Med.* 1991;89(5):167-73.
7. Abdala D, Giacchetto G. Fiebre por antibióticos. *Arch Pediatr Urug.* 2002;73(4):226-9.
8. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am.* 2001;85(1):149-85.
9. Julián-Jiménez A, Parejo R. Síndrome febril en urgencias. En: Julián A, editor. *Manual de protocolos y actuación en urgencias*, 3ª ed. Madrid: Edicomplet;2010.p.583-96.

COMENTARIO EDITORIAL

Se trata de un caso muy ilustrativo de “una complicación” de algunas enfermedades infecciosas; en realidad de un efecto adverso “benigno” que puede perpetuar tratamientos innecesarios, estancias hospitalarias y múltiples solicitudes de pruebas complementarias como han señalado los autores en la discusión. Y antes de añadir algunas consideraciones al manejo del caso y al diagnóstico final, cabe felicitar a los autores por la sospecha, manejo y discusión que han realizado del caso. Así, la elección de la pauta empírica inicial de antimicrobianos, según las características y antecedentes de la paciente como bien explican, el seguimiento y registro de la fiebre junto a la situación clínica (estable y sin síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), los hemocultivos negativos y la negatividad de los reactantes de fase aguda les permitieron retirar un tratamiento antimicrobiano bajo la tutela de la observación clínica. Si bien hicieron lo que se debe hacer, hay que hacerlo. Frente a la ausencia de otras causas que expliquen la fiebre se debe pensar en fiebre inducida por fármacos. Si bien todos los fármacos podrían ser causa de fiebre, los citostáticos y los antimicrobianos constituyen la causa más frecuente, y entre estos últimos los betalactámicos constituyen el grupo más registrado (como en el caso relacionado con ceftriaxona). Los reactantes de fase aguda son útiles en la evaluación de posibles complicaciones infecciosas pero carecen de utilidad en el diagnóstico directo de fiebre inducida por fármacos, aunque si orientan ante su negatividad. En este sentido además de la negatividad de los hemocultivos, los biomarcadores y en especial la procalcitonina, pueden ser muy útiles, sobre todo ante la persistencia de fiebre y la disminución de la procalcitonina en más del 80% de su valor inicial si estaba elevada.

La fiebre inducida por antimicrobianos, como han mostrado los autores, es rápidamente reversible ante la suspensión de los mismos. Se estima que pueden representar hasta el 2-5% de las reacciones adversas a medicamentos. En el caso de los betalactámicos se relaciona su etiopatogenia con una reacción de hipersensibilidad de tipo III en la mayoría de casos.

Agustín Julián-Jiménez.
Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Salud de Toledo