

# Reacción similar a la enfermedad del suero secundaria al uso de cefalotina: reporte de un caso

Germán Sepúlveda-Barbosa<sup>1,2</sup>, Maria A. Montoya-Giraldo<sup>1,2,3</sup>, Gabriel Restrepo-Chavarriga<sup>1,2</sup>, Andres F. Zuluaga<sup>1,4,\*</sup>

## Resumen

La enfermedad del suero (SS, por sus siglas en inglés) y las reacciones similares a la SS (SSLR) son entidades clínicas indistinguibles pero con procesos fisiopatológicos diferentes, particularmente respecto al impacto en el sistema del complemento. La base de datos VigiAccess™ sólo contiene 3 casos potenciales de SS entre 2890 registros para cefalotina reportados entre 1968 y diciembre de 2021, pero ninguno de SSLR. Este antibiótico de uso común fue aprobado en 1974, y sus primeros estudios clínicos describieron que la totalidad de voluntarios sanos podían producir SSLR dependiendo de la dosis y velocidad de infusión. Aquí presentamos el caso de una mujer joven, previamente sana, quien sufrió un accidente ofídico y se le administró antiveneno y cefalotina, tras lo cual desarrolló aparentemente SS, requiriendo re-hospitalización, pero debido a que no hubo consumo de complemento, y su recuperación fue total y sin complicaciones, se definió como una probable SSLR.

**Palabras clave:** Enfermedad del Suero, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos, Reporte de Caso.

## Serum sickness-like reaction secondary to the use of cephalotin: a case report

### Abstract

Serum sickness (SS) and SS-like reactions (SSLR) are indistinguishable clinical entities but with different pathophysiological processes, particularly regarding its impact on the complement system. The VigiAccess™ database contains only 3 potential SS cases out of 2,890 records for cephalothin reported between 1968 and December 2021, but none for SSLR. This commonly used antibiotic was approved in 1974, and its first clinical studies described that all healthy volunteers could produce SSLR depending on the dose and infusion rate. Here we have the case of a young woman, previously healthy, who suffered an ophidian accident receiving both antivenom and cephalothin, in consequence she developed an apparent SS requiring re-hospitalization, because there was no complement activation and consumption, her recovery was complete and uncomplicated, it was defined as a probable SSLR.

**Keywords:** Serum Sickness, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Case Report

## Introducción

La enfermedad del suero (SS, por sus siglas en inglés) fue descrita por von Pirquet y Schick en 1905<sup>1</sup>. Ellos definieron el síndrome clásico de la SS en algunos pacientes quienes entre 5 y 10 días posteriores a una inmunización con proteínas heterólogas, como las antitoxinas derivadas de suero equino contra la difteria, desarrollaban una reacción caracterizada por fiebre, erupción cutánea y poliartritis<sup>2</sup>. En general, la SS se considera una reacción de hipersensibilidad mediada por complejos inmunes, auto limitada, con excelente pronóstico cuando se suspende el agente ofensor.

La reacción similar a la enfermedad del suero (SSLR, por sus siglas en inglés) puede desencadenarse por una gran variedad de medicamentos, y simular clínicamente la SS, aunque es causada por un mecanismo fisiopatológico diferente a los inmunocomplejos. Desde su desarrollo clínico, algunos antibióticos como cefalotina se han relacionado con la SSLR, dependiendo de la dosis y velocidad de infusión<sup>3</sup>, pero es raro encontrar reportes de caso asociados a este antibiótico de uso común. A pesar de su similitud clínica, la determinación de la activación y consumo del complemento puede permitir diferenciar entre una SS y SSLR. Aquí presentamos el caso de una paciente joven con sospecha clínica de SS por su

1. Laboratorio Integrado de Medicina Especializada (LIME), Facultad de Medicina, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

2. Convenio docente-asistencial, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Antioquia, Colombia

3. <https://orcid.org/0000-0002-3756-0074>

4. <https://orcid.org/0000-0001-5656-4153>

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: andres.zuluaga@udea.edu.co

Universidad de Antioquia, Calle 64 #51-31, segundo piso, sede prado, bloque B, Medellín, Antioquia, Colombia, C.P: 050100, teléfono: 6042192383

Recibido: 19/03/2022; Aceptado: 02/06/2022

Cómo citar este artículo: G. Sepúlveda-Barbosa, *et al.* Reacción similar a la enfermedad del suero secundaria al uso de cefalotina: reporte de un caso. *Infectio* 2022; 26(4): 465-467

antecedente de exposición a un antiveneno de origen equino, pero que realmente desarrolló un SSRL probablemente secundario a la administración de cefalotina. Este reporte de caso se adhirió a las recomendaciones de la guía CARE para su publicación<sup>4</sup>, previa anonimización de los datos, se obtuvo consentimiento informado por parte de la paciente.

## Descripción del caso

Mujer de 16 años, procedente de área rural del municipio de Segovia, Antioquia, Colombia. Previamente asintomática, sin ningún antecedente personal patológico conocido.

Debido a un accidente ofídico bothrópico moderado, localizado en maléolo externo derecho, tuvo que ser atendida en su hospital local donde le administraron 4 ampollas de suero antiofídico del Instituto Nacional de Salud por vía intravenosa, en dosis única, sin ningún tipo de reacción adversa durante la infusión; simultáneamente inició tramadol 50 mg IV cada 6 horas y cefalotina 1 gr IV cada 6 horas durante tres días más, momento en el cual fue dada de alta por su adecuada evolución clínica.

Sin embargo, cuatro días después la paciente tuvo que regresar al hospital local, esta vez manifestando que llevaba al menos dos días con malestar general, fiebre subjetiva, mialgias de predominio en miembros inferiores, artralgias de pequeñas articulaciones y exantema macular, eritematoso, generalizado. En el examen físico de reingreso describen placas anulares con centro pálido, generalizadas, pero no se documentó fiebre, ni otras alteraciones patológicas. Se sospechó un SS, como manejo inicial se administró una dosis única de hidrocortisona 200 mg IV y se decidió remitir para manejo especializado al Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Al ingresar a dicha institución, los signos vitales estaban dentro de la normalidad para su edad y género, no se documentó fiebre, ni síntomas respiratorios ni digestivos. Al examen físico se observaron lesiones maculares, de color rojo y violáceo, de distribución generalizada pero con predominio en extremidades inferiores, cara y tórax, y con patrón urticariforme. Se administró difenhidramina 50 mg IV cada 8 horas. Los exámenes de laboratorio reportaron leucocitos 15.600/mm<sup>3</sup>, con predominio de neutrófilos (80%), creatina-fosfocinasa (CPK) 865 U/L y proteína C reactiva 22,5 mg/L. La función renal y hepática permaneció conservada, no se presentaron alteraciones hidroelectrolíticas.

Un día después es valorada por la ronda de especialistas en farmacología y toxicología clínica, quienes ordenan niveles de complemento para diferenciar entre una posible SS versus una SSLR. Ordenan suspender difenhidramina y se aplica dosis única de metilprednisolona 20 mg IV para continuar con prednisolona 50 mg VO cada 24h. Un día después, el laboratorio reporta complemento (C3 y C4) dentro de rangos de referencia, sin activación ni consumo, y el resto de parámetros sin alteraciones incluyendo normalización de la CPK. Con base en los niveles del complemento, la ausencia de

compromiso de órgano blanco diferente a la piel y la normalización de parámetros se realiza diagnóstico de reacción similar a la enfermedad del suero asociada a cefalotina, se consideró un pronóstico favorable, se desmontan los esteroides y dada la mejoría clínica total se decide dar de alta al tercer día de su segunda hospitalización.

## Discusión

La SS y la SSLR son causas de fiebre, artralgia y exantema, pero rara vez se describen con el uso de antibióticos como cefalotina. Una búsqueda en la base de datos VigiAccess<sup>5</sup>, indica sólo 3 casos de SS entre los 2890 registros de eventos adversos reportados para cefalotina entre 1968 y diciembre de 2021, y ningún SSLR. Aquí reportamos un caso clínico de una paciente previamente sana, que presentó la triada descrita en los días siguientes a la exposición al antibiótico y antiveneno, lo cual causó confusión clínica en el diagnóstico. Es importante para el análisis mencionar que en este caso que no hubo activación ni consumo del complemento, además de una evolución clínica favorable tras la suspensión de esos medicamentos.

La SS y SSLR, por lo general, inician entre 3 y 10 días tras la exposición al medicamento y resuelve durante las dos semanas siguientes en la gran mayoría de los casos. Las complicaciones renales o vasculitis puede presentarse en la SS pero, en general, ambas entidades son autolimitadas y de buen pronóstico. Aunque son muy similares, la fisiopatología es diferente, pues la SSLR no genera la formación de inmunocomplejos que consumen el complemento y aunque no es clara su patogénesis podría tener relación con alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal<sup>6</sup>, además es causada por la administración de xenobióticos no proteicos, como algunos antibióticos<sup>7,8</sup>. De hecho, uno de los hallazgos frecuentes en los laboratorios de los pacientes con SS es el consumo del complemento. En nuestro caso, empleamos la medición del complemento para resolver nuestra duda diagnóstica entre SS y SSLR. La Tabla 1 contiene una lista con algunos de xenobióticos relacionados con la SSLR<sup>9,10</sup>.

En la literatura, incluso los estudios observacionales sobre SSLR son escasos pero recientemente en un hospital pediátrico de Irán se describió que los dos antibióticos con ma-

**Tabla 1.** Algunos medicamentos diferentes a cefalotina, relacionados en la literatura con la aparición de SSLR

Medicamentos comúnmente implicados
Cefaclor, cepafirina, cefixime, cefalotina
Penicilinas
Trimetoprim-sulfametoxazol
Medicamentos menos comúnmente implicados
Salicilatos
Barbitúricos
Captopril
Carbamazepina

yor prevalencia de SSLR eran aminopenicilinas y cefixime<sup>8</sup>. Curiosamente, la SSLR fue descrita en 1974 por Sanders y colaboradores en pacientes sanos, prisioneros, quienes recibieron dosis ascendentes de cefalotina y cefapirina, un par de nuevos antibióticos para la época, empezando con 0.5 g cada 24h hasta 2 g cada 6h infundidos entre 3 a 5 minutos<sup>3</sup>. Dichos autores describieron la aparición de malestar, fiebre, debilidad, artralgia, exantema, cefalea y linfadenopatías, entre otros síntomas en el 100% de los sujetos que recibieron las cefalosporinas (15 por brazo), con una elevación transitoria de la eritrosedimentación, pero sin otros hallazgos de relevancia en los paraclínicos. Desafortunadamente no les midieron niveles de complemento. La mejoría de los sujetos se obtuvo en la totalidad de los casos durante las siguientes semanas. Una de las hipótesis más fuerte de los autores es la posible relación de la sintomatología con la infusión rápida de cefalosporinas, alcanzando concentraciones pico rápidas y superiores a las observadas en pacientes hospitalizados<sup>3</sup>. En nuestro caso clínico, es factible que la infusión de cefalotina hubiese sido en bolo y no a lo largo de mínimo varios minutos. Sin embargo carecemos de esta confirmación en la historia clínica del hospital local, lo que se convierte en la principal limitación para corroborar esta hipótesis.

Finalmente, el SSLR es para muchos un diagnóstico de exclusión y la diferenciación con otras entidades de características clínicas similares es imposible, por lo que es indispensable solicitar paraclínicos para hacer diagnósticos diferenciales. Es importante recordar que ante la sospecha de SS y SSLR, debe considerarse diagnósticos diferenciales como: infecciones virales exantemáticas, vasculitis u otras reacciones reumatológicas, infecciones bacterianas como en la gonococcemia, DRESS, SSJ, o síndrome de Sweet<sup>2,10</sup>. Por lo anterior es fundamental contar con una serie de laboratorios básicos dentro de los que encontramos, hemoleucograma, proteína C reactiva, uroanálisis, función renal y hepática. Por lo general la biopsia de piel no es necesaria. En nuestro caso, la medición del complemento, el cual no se solicita de manera rutinaria, consideramos que fue útil en este contexto dados los factores de confusión con el fin de llegar a un diagnóstico diferencial entre SS y SSLR.

## Conclusión

La presencia de fiebre de bajo grado, artralgia y exantema, entre otros síntomas, en pacientes previamente sanos que reciben medicamentos para situaciones agudas, nos debe hacer sospechar de la presencia de SS o SSLR. Si el paciente esta expuesto simultáneamente a medicamentos biológicos (p.ej, antivenenos) o no biológicos (p.ej., antibióticos) puede ser útil apoyarse en laboratorios complementarios como la medición de complemento para diferenciar, de acuerdo al mecanismo fisiopatológico, entre las dos entidades. En ausencia de activación y consumo del complemento, el diagnóstico de SSLR es más factible. Aunque es escasa la descripción en la literatura, algunos antibióticos de uso común como cefalotina tienen una clara relación con el desarrollo del SSLR, incluso desde su introducción a la práctica clínica, por lo que la ocurrencia de esta entidad puede estar subregistrada.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos que permitan identificar algún paciente. Se solicitó consentimiento informado previo a la redacción del manuscrito.

**Declaración de contribución.** María A. Montoya-Giraldo y Andres F. Zuluaga participaron en la concepción y diseño del estudio, Germán Sepúlveda-Barbosa y Gabriel Restrepo-Chavarriga ayudaron con la adquisición de datos, Andrés F. Zuluaga hizo la revisión crítica del artículo. Todos los autores hicieron parte del análisis e interpretación de los datos, la redacción del artículo y la aprobación de la versión final.

**Financiamiento.** El Laboratorio Integrado de Medicina Especializada recibe financiación del Sistema General de Regalías (BPIN 2020000100152), mediante la cual se soporta este tipo de investigación.

**Conflictos de interés.** Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés, excepto por el doctor Zuluaga que ha recibido honorarios como conferencista o consultor de Abbvie, Pfizer, Sanofi, Merck, Procaps, en todos los casos sin relación alguna con el trabajo actual.

## Bibliografía

1. Pirquet von Cesnatico CP, Schick BI. Serum sickness. Baltimore.; Williams & Wilkins; 1951. xi, 130 p. p.
2. Gungorer V, Ertan K, Arslan S. Diagnosis that clinicians don't think of, serum sickness-like reaction. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e14740.
3. Sanders WE, Jr., Johnson JE, 3rd, Taggart JG. Adverse reactions to cephalothin and cephapirin. Uniform occurrence on prolonged intravenous administration of high doses. *N Engl J Med.* 1974;290(8):424-9.
4. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
5. Shankar PR. VigiAccess: Promoting public access to VigiBase. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(5):606-7.
6. Zhang Z, Xiang Y, Wang B, Chen H, Cai X, Wang X, et al. Intestinal mucosal permeability of children with cefaclor-associated serum sickness-like reactions. *European Journal of Pediatrics.* 2013;172(4):537-43.
7. Rixe N, Tavarez MM. Serum Sickness. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2021.
8. Mohsenzadeh A, Movahedi M, Saatchi M, Parvaneh N, Shariat M, Aghamohammadi A, et al. Serum sickness-like reactions in Iranian children: a registry-based study in a referral center. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(5):424-9.
9. Bruculeri M, Charlton M, Serur D. Serum sickness-like reaction associated with cefazolin. *BMC Clin Pharmacol.* 2006;6:3.
10. Shiari R, Eshgh FA, Rowshanzamir E, Derakhshanfar H. Clinical and laboratory profile of serum sickness-like reaction in children. *Indian Journal of Rheumatology.* 2011;6(4):173-7.