



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



REPORTE DE CASO

Síndrome seudogripal en un paciente con terapia antituberculosa



Jorge Enrique Machado-Alba*, Nini Johana Erazo-Bravo, Andrés Gaviria-Mendoza y Diego Alejandro Medina-Morales

Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A., Pereira, Colombia

Recibido el 6 de mayo de 2015; aceptado el 6 de noviembre de 2015
Disponible en Internet el 19 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Rifampicina;
Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos;
Tuberculosis pulmonar;
Farmacovigilancia (fuente DeCS)

KEYWORDS

Rifampin;
Drug-related side effects and adverse reactions;
Pulmonary tuberculosis;
Pharmacovigilance (source MeSH)

Resumen El síndrome seudogripal es un cuadro consistente en fiebre, malestar general, cefalea, mialgias y vómitos, que puede ser generado por agentes infecciosos o por medicamentos. Se reporta el caso de un paciente de sexo masculino de 69 años de edad, con cuadro de 4 meses de evolución de tos con expectoración purulenta, astenia, diaforesis nocturna y baciloscopia seriada de esputo positiva. Empieza tratamiento con rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol. Tres horas después del inicio de la terapia presenta malestar general, escalofrío, vómitos y fiebre. Al día siguiente, aunque el paciente refiere mejoría del cuadro, al ingerir la segunda dosis del tratamiento antituberculoso reaparecen los síntomas referidos. Se hace el diagnóstico de síndrome seudogripal, una entidad poco frecuente pero relacionada a algunos antibióticos para la tuberculosis, el cual debe reconocerse para establecer manejo oportuno y mejorar la adherencia a la farmacoterapia.

© 2016 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Flu-like syndrome in a patient with antitubercular therapy

Abstract Flu-like syndrome is a clinical state characterised by fever, malaise, headache, myalgia and vomiting that can be generated by various infectious agents or drugs. A case of a 69 year-old man with a 4-month history of cough with purulent sputum, fatigue, night sweats and serial sputum smear for acid alcohol fast bacilli positive is presented. The patient began treatment with rifampicin + isoniazid + pyrazinamide + ethambutol and three hours after treatment administration, he presented with malaise, chills, vomiting and fever. The next day, although he reported an improvement in his condition, upon taking the second therapy dose the referred

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: machado@utp.edu.co (J.E. Machado-Alba).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.11.002>

0123-9392/© 2016 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

symptoms recurred. Flu-like syndrome was diagnosed. This is a rare entity that has been related to antitubercular drugs and must be promptly identified to provide appropriate management and to improve the patient's adherence to pharmacotherapy.

© 2016 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndromeseudogripal, denominado en inglés *flu-like syndrome*, se caracteriza por la presencia de síntomas como fiebre de inicio súbito ($> 38^{\circ}\text{C}$), escalofríos, malestar general, entre otros; está relacionado a una variedad de infecciones como las causadas por virus de la influenza, rinovirus, adenovirus, herpes virus y el uso de medicamentos como interferón, anticuerpos monoclonales, bifosfonatos y agentes antituberculosos. Entre estos últimos, la rifampicina ha sido el fármaco más asociado al síndromeseudogripal, que al parecer puede ser explicado por la producción de anticuerpos dependientes de rifampicina y se presenta con mayor frecuencia cuando se utilizan pautas de tratamiento intermitentes¹⁻³. La rifampicina es un antibiótico del grupo de las rifamicinas, útil contra una gran variedad de agentes infecciosos; sin embargo, el principal papel en la actualidad es su capacidad para atacar a las poblaciones de *Mycobacterium tuberculosis*, tanto de multiplicación rápida como aquellas localizadas intracelularmente y aquellas en los focos caseosos que se multiplican más lentamente⁴.

Se presenta el caso de un paciente con tuberculosis pulmonar en un hospital de primer nivel de Pereira, Colombia, quien desarrolla un síndromeseudogripal inducido por el inicio de la terapia antituberculosa.

Caso clínico

Hombre de 69 años de edad, empleado del servicio de transporte público, residente en zona urbana. Ingresó al servicio de hospitalización con cuadro clínico de 4 meses de evolución caracterizado por tos húmeda, productiva, con expectoración purulenta, el cual a los 2 meses de iniciado se asocia a malestar general, astenia, adinamia, fiebre alta no cuantificada, escalofríos y diaforesis profusa de predominio vespertino. Dos semanas previas al ingreso a urgencias, el paciente consulta y le es solicitada baciloscopia seriada de esputo, la cual es reportada como positiva. Se instaura tratamiento médico con esquema acortado supervisado autorizado por Ministerio de Salud de Colombia, con comprimidos de rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol (RHZE: 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg), 3 tabletas cada día por vía oral, para ser tomada por 56 dosis.

Aproximadamente 3 h después de la ingesta de la primera dosis del tratamiento antituberculoso, el paciente presenta malestar general, mialgias, escalofríos, fiebre no cuantificada y vómito en repetidas ocasiones, que persiste durante aproximadamente 6-8 h, momento en el cual hay remisión de tales síntomas. Al día siguiente y tras la segunda dosis

del tratamiento antimicrobiano, el paciente presenta nuevamente los síntomas descritos, con una duración similar, razón por la cual decide acudir al servicio de urgencias.

Al momento de la consulta, el paciente se encontraba en malas condiciones generales, decaído, desnutrido, orientado en tiempo, espacio y persona, sin signos de deshidratación. Signos vitales: temperatura: 37°C , presión arterial: 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca 120 latidos/min, frecuencia respiratoria: 26 respiraciones/min, peso: 40 kg, talla: 160 cm, índice de masa corporal: 15,63, SaO_2 : 98%. En el examen físico cardiopulmonar se encuentra disminución de murmullo vesicular en forma bilateral, pero más marcado en la región apical izquierda; además, presencia de roncus en ambos campos pulmonares, sin uso de músculos accesorios de la respiración. El resto del examen físico no muestra hallazgos de importancia.

Debido a las condiciones clínicas se decide hospitalizar. Durante los 2 días siguientes, el paciente presentó malestar general, escalofríos y náuseas, que se desarrollaban tras la administración de RHZE. Ante esto, se instauró tratamiento con metoclopramida 10 mg vía oral cada 8 h y acetaminofén 500 mg, por vía oral, cada 6 h. La evolución después del cuarto día de hospitalización fue favorable; el paciente tuvo remisión de los síntomas compatibles con síndromeseudogripal y pudo darse egreso con el tratamiento médico autorizado para el manejo de la tuberculosis. A los 9 meses de seguimiento, el paciente refiere que finalizó el esquema de tratamiento exitosamente sin aparición de nueva sintomatología.

Para la recolección de la información se obtuvo el consentimiento informado del paciente y se respetó la confidencialidad de su identidad de acuerdo con lo reglamentado por la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Discusión

Este caso describe un paciente de 69 años de edad con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, a quien se le inició el tratamiento autorizado en Colombia para tales casos y que se basa en un esquema de administración acortado supervisado de comprimidos de RHZE. Posterior al inicio de esta terapia el paciente desarrolló síntomas compatibles con síndromeseudogripal, una reacción adversa poco frecuente (es decir, aquellas que aparecen en una de cada 100-1.000 pacientes expuestos) pero reconocida para algunos de los medicamentos de este tratamiento^{1,2}. En Brasil, la incidencia de este síndrome en más de 20.000 pacientes con lepra quienes recibieron la terapia múltiple recomendada

por la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue del 0,26%⁵. Recientemente, se describió que el 3,5% de pacientes tratados con rifapentina más isoniazida para tuberculosis latente, presentaron reacciones adversas sistémicas, de las cuales el 63% fueron por síndrome seudogripal⁶.

La rifampicina es uno de los fármacos antituberculosos mejor tolerados y altamente efectivos. Entre las reacciones adversas ocasionalmente produce fiebre, la cual puede deberse a hipersensibilidad o a síndrome seudogripal⁷. Este último se caracteriza por fiebre mayor a 38 °C de inicio súbito, escalofríos, tos seca, rinorrea, hiporexia, prurito, náuseas, vómito, entre otras, las cuales suelen aparecer típicamente entre 2-3 h después de la ingesta del medicamento y dura cerca de 8 h¹⁻³.

Al paciente de este caso se le realizó diagnóstico de tuberculosis sobre la base de las manifestaciones clínicas y el reporte de baciloscopias seriadas positivas. Ante esto, se instauró el tratamiento recomendado por la OMS y adoptado por el Ministerio de Salud de Colombia. El síndrome seudogripal asociado a medicamentos antituberculosos, si bien es más frecuente con rifampicina, también ha sido descrito para isoniazida y etambutol²; sin embargo, existen otras condiciones como infecciones por virus de la influenza, virus sincitial respiratorio, rinovirus, adenovirus, herpes virus, virus de inmunodeficiencia humana, dengue, malaria y otros grupos medicamentos que también lo pueden causar². En este caso, no se realizaron pruebas serológicas en busca de otros virus debido a la clara relación temporal entre la aparición de los síntomas y la administración del medicamento, aunque, el test de ELISA para virus de la inmunodeficiencia humana reportó 0,211 mg/dL, valor considerado no reactivo.

Las manifestaciones clínicas descritas por el paciente y observadas durante su hospitalización fueron compatibles con el síndrome; adicionalmente, tuvieron relación temporal con la administración del medicamento y la presentación y duración de estos fue acorde con lo descrito en otros reportes. De acuerdo con los criterios establecidos por el algoritmo de Naranjo et al. para establecer la asociación de causalidad entre el medicamento y la reacción adversa, esta se calificó como probable (8 puntos) y fue clasificada como grave dado el compromiso clínico del paciente^{1,8}.

El síndrome seudogripal puede ser desencadenado por la presencia de anticuerpos contra rifampicina, especialmente cuando se emplea en dosis intermitentes y mejora con tratamiento sintomático o pasando a pautas de administración diaria^{1,9}. Por ejemplo, a dosis de 900 mg una vez a la semana, el porcentaje de pacientes con la reacción es del 22-31 vs. 8% cuando se da 2 veces por semana⁹. Hasta hace algunos años se pensaba que las dosis de rifampicina necesarias para producir el síndrome seudogripal eran altas (600-1.200 mg), mientras que dosis entre 450-600 mg eran seguras; sin embargo, una serie de 4 casos mostró que podía presentarse incluso con estas últimas, similar a como ocurrió en este caso^{1,3}. Ha sido descrito que el tratamiento de los cuadros de síndrome seudogripal pueden basarse en analgésicos, antipiréticos o antihistamínicos, sin requerir la suspensión del medicamento¹. Sin embargo, también se ha propuesto un abordaje consistente en el retiro de los medicamentos y la reintroducción de cada uno en forma individual, con el fin de identificar el fármaco responsable y considerar su cambio, generalmente a una fluoroquinolona². Este paciente recibió una dosis total diaria de 450 mg de

rifampicina y el cuadro clínico se manifestó justo después de la primera dosis del medicamento y repitió a diario tras las siguientes dosis; luego hubo mejoría al instaurar tratamiento sintomático basado en analgésico y antipirético común asociado a antiemético, para resolver al día 4 de tratamiento.

En conclusión, el paciente desarrolló un síndrome seudogripal de acuerdo con el algoritmo de causalidad de Naranjo et al., basado en la presencia de síntomas compatibles, la relación temporal entre la administración del esquema de tratamiento para tuberculosis y la aparición de los síntomas, así como la mejoría del cuadro clínico con tratamiento sintomático y la exposición diaria al medicamento.

Debido a la poca frecuencia de este síndrome y la escasa notificación de casos en Colombia y América Latina, es relevante dar a conocer su presentación clínica, la relación con otras entidades y medicamentos, y las medidas de tratamiento a instaurar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Financiación

Este trabajo recibió financiación de la Universidad Tecnológica de Pereira y de Audifarma S.A.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dhar S, Kaur I, Sharma VK, Kumar B. Flu syndrome due to rifampin; experience with four cases. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1995;63(1):92-4.
2. Pandit S, Choudhury S, Das A, Datta S, Das SK. Isoniazid-induced flu-like syndrome: A rare side effect. *Lung India.* 2013;30(1):61-3.
3. García JF. Manejo de los efectos adversos del tratamiento anti-tuberculoso. *Galicia Clin.* 2008;69(1):21-8.
4. Steingart KR, Jotblad S, Robsky K, Deck D, Hopewell PC, Huang D, et al. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: A systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(3):305-16.

5. Brasil MT, Opromolla DV, Marzliak ML, Nogueira W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996;64(2):97–104.
6. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al., Tuberculosis Trials Consortium. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):527–35.
7. Bedi RS. Rifampicin induced fever: A case report. *Ind J Tub.* 1991;(38):233–4.
8. Naranjo CA, Busto V, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.
9. Grosset J, Leventis S. Adverse effects of rifampin. *Rev Infect Dis.* 1983;5 Suppl 3:S440–50.