



BOLETÍN



DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

AÑO XVI

NÚMERO 2 (Trimestral)

JUNIO 2009

Autores: Lorenzo S*, Gutiérrez I*, Rollán A**, Rumoroso M*

INFECCIONES GENERALES

BRUCELOSIS

SUMARIO

INFECCIONES GENERALES

Brucelosis: pág 1

Tuberculosis: pág 3

**Profilaxis de la enfermedad
meningocócica:** pág 7

Conclusiones: pág 8

Bibliografía: pág 9

ETIOLOGÍA ⁽¹⁾

Se conoce con el término de brucelosis el conjunto de enfermedades ocasionadas por microorganismos del género *Brucella*, tanto en el hombre como en los animales. Se trata de una zoonosis endémica en España catalogada como Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO). El reservorio de la bacteria son los animales domésticos. Produce aborto contagioso en el ganado bovino, ovino, cabras, cerdos y perros. La bacteria infecta las glándulas mamarias del animal y se elimina por la leche. La enfermedad se transmite al hombre mediante estos mecanismos:

- Contacto directo con los animales infectados o sus productos, inoculación accidental o inhalación de aerosoles.
- Contacto indirecto a través de la ingestión de productos lácteos sin pasteurizar.

El género *Brucella* está formado por coccobacilos gramnegativos pequeños, inmóviles, aerobios y de crecimiento lento. Se reconocen 3 especies clásicas responsables de la brucelosis humana, con especificidad de especie animal, distribución geográfica y peculiaridades patógenas:

- *Brucella melitensis* es la responsable de la mayoría de los casos en España, ocasionando además los de mayor gravedad.
- *Brucella abortus* es poco frecuente en España, siendo responsable de la mayor parte de cuadros asintomáticos en personas con exposición profesional.
- *Brucella suis* no ha producido ningún caso declarado en España.

SINTOMATOLOGÍA Y FORMAS CLÍNICAS ⁽¹⁾

Los síntomas y signos iniciales son, a menudo, inespecíficos y no existe ninguna asociación sindrómica que se pueda considerar patognomónica.

Con este Boletín continuamos con la revisión de las patologías infecciosas más prevalentes en atención primaria que iniciamos en diciembre de 2006.

En los próximos números se revisará el uso de antiinfecciosos en la población pediátrica y en situaciones especiales como embarazo, lactancia, insuficiencia renal y hepática etc.

En ellos hemos contado con la información sobre la sensibilidad antimicrobiana en nuestro medio proporcionada por los hospitales de nuestra Comunidad.

* Farmacéuticos de Área. Atención Primaria Torrelavega Reinosa.

** Pediatra de Atención Primaria

El periodo de incubación es variable y habitualmente oscila entre 1 y 3 semanas. Los síntomas y signos iniciales consisten en fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, anorexia, astenia, pérdida de peso, cefaleas, artromialgias, esplenomegalia y linfadenopatías.

Aunque la enfermedad se conoció inicialmente como fiebre ondulante, este rasgo se observa en la clínica con muy poca frecuencia, siendo habitual la presencia de fiebre mantenida durante varias semanas con ascensos vespertinos, o bien la presencia de fiebre continua durante algunos días, que posteriormente se autolimita.

La brucelosis puede afectar a cualquier órgano o sistema, produciendo manifestaciones **focalizadas** de la enfermedad, que se deben considerar como verdaderas complicaciones. La afectación osteoarticular es la más frecuente seguida de las complicaciones genitourinarias (especialmente orqui-epididimitis unilateral) y la afectación del SNC (meningitis aguda o meningoencefalitis). La endocarditis brucelar, aunque es una complicación infrecuente, es la principal causa de muerte relacionada con esta enfermedad.

La brucelosis tiene una marcada tendencia a producir **recidivas**, tanto en infecciones no tratadas como en los primeros seis meses de la infección inicial tratada, aunque puede aparecer hasta los 12 a 18 meses.

Aunque la enfermedad induce alguna forma de inmunidad duradera, es frecuente observar la presencia de **reinfección** en personas de riesgo.

DIAGNÓSTICO ⁽²⁾

La presencia de un cuadro clínico sugerente, aunque inespecífico debido al polimorfismo de la enfermedad, unido al antecedente epidemiológico de exposición al germen, debe hacer sospechar la presencia de brucelosis. El diagnóstico se basa en el aislamiento del germen (directo) y la demostración de la presencia de anticuerpos específicos en el suero del paciente (indirecto).

Diagnóstico directo o bacteriológico:

- **Cultivo:** la muestra biológica de elección es la sangre (hemocultivo), utilizándose la técnica de Castañeda con medio bifásico y una incubación no inferior a 30 días.
- **Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR):** detecta el DNA bacteriano, es rápido, sensible y específico.

Diagnóstico indirecto o serológico:

- **Rosa de Bengala:** prueba rápida de aglutinación en placa, utilizada para el diagnóstico inicial y como prueba de cribaje por su rapidez y bajo coste.
- **Seroaglutinación en tubo (SAT) o Aglutinación de Wright:** la más utilizada por su sencillez, sensibilidad y especificidad.
- **Prueba de Coombs anti-Brucella:** detecta anticuerpos con poca o nula capacidad aglutinante.
- **Enzimo-inmunoensayo (ELISA):** permite cuantificar los anticuerpos específicos IgG, IgM o IgA con alta sensibilidad y especificidad.
- **Inmuncaptura-aglutinación:** se realiza en un solo paso para la detección de anticuerpos totales.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la brucelosis son: acortar el periodo sintomático, reducir las complicaciones y prevenir las recidivas.

Brucella spp tiene la **capacidad de sobrevivir en el interior de las células fagocitarias**, por lo que se utiliza una combinación de antibióticos con efecto sinérgico, incluyendo al menos un fármaco con buena penetración intracelular como es el caso de las tetraciclinas. La duración del tratamiento es de varias semanas para evitar la aparición de recidivas. En el caso de presentarse éstas, se repetirá nuevamente la pauta antibiótica ya que la bacteria mantiene una sensibilidad idéntica al episodio inicial.

-**Tratamiento en adultos o niños >8 años** ⁽³⁾

De elección

Doxiciclina 100 mg/12 h vía oral (v.o) durante 6 semanas + **Estreptomina** 1g/día IM (vía intramuscular) durante 2-3 semanas. La tasa de recidivas es el 7,4% ⁽⁴⁾.

Doxiciclina 100 mg/12 horas v.o durante 6 semanas + **Gentamicina** 5mg/kg/día IM durante 2-3 semanas. La tasa de recidivas es el 5,2% ⁽⁴⁾.

Alternativa

Doxiciclina 100 mg/12 horas v.o+ **Rifampicina** 600-900 mg/día v.o ambas durante 6 semanas. Por su tolerancia y la comodidad de la vía oral tiene mayor aceptación, pero se acompaña de un porcentaje de recidivas más elevado, entre un 3%-16%, lo que tiene especial importancia en las formas complicadas de la enfermedad ⁽²⁾.
Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) 160/800 mg/12 horas v.o durante 6 semanas + **Gentamicina** 5 mg/kg/día IM durante 2 semanas.

-Tratamiento en niños < 8 años ⁽⁶⁾.

Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) 5-6 mg/kg de TMP/12h v.o + **Rifampicina** 15-20 mg/kg/día hasta un máximo de 600 mg diarios repartidos en dos dosis v.o ambos durante 6 semanas. La tasa de recidivas es aproximadamente el 3,5%.

-Tratamiento en embarazadas ⁽⁵⁾.

De elección: Rifampicina 900 mg/24h (15 mg/kg/día si peso menor de 50 kg) durante 6 semanas.

Alternativa. Rifampicina 900 mg/24h v.o + **TMP/SMX** 5mg de TPM/kg/12h v.o, ambos durante 4 semanas. Si se pauta este régimen las semanas próximas al parto, hay que tener en cuenta que, al contener una sulfamida, existe la posibilidad de desarrollar kernicterus en el feto.

PREVENCIÓN

El control definitivo de la brucelosis en el hombre depende de la eliminación de la enfermedad en los animales domésticos. La inmunización del ganado (cabras y ovejas) en nuestro país, de forma sistemática, está consiguiendo una reducción de las cifras de incidencia en humanos. Debe evitarse la producción y el consumo de leche y productos lácteos no pasteurizados. En personas en contacto con ganado (granjeros, trabajadores de mataderos, veterinarios, etc) se considera enfermedad profesional y se deben asegurar medidas de protección personal que aminoren la exposición o contacto ⁽⁷⁾. No existe una **vacuna** para su prevención en el **hombre**.

La **quimiprofilaxis** tras inoculación accidental (al manipular un cultivo o la vacuna de bacterias atenuadas empleada para vacunar el ganado) o exposición a secreciones de animales potencialmente infectadas consiste en Doxiciclina 100 mg/12h v.o + Rifampicina 600 mg/día v.o durante 3 semanas ⁽⁸⁾.

TUBERCULOSIS

ETIOLOGÍA ⁽⁷⁾

La tuberculosis constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial. Está causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, constituido por tres especies: *M. tuberculosis* (agente etiológico habitual), *M. africanum* (excepcional en nuestro medio) y *M. bovis* (su transmisión casi ha desaparecido al generalizarse el consumo de productos lácteos pasteurizados). Se trata de un bacilo aerobio estricto, ácido-alcohol resistente, sensible a la luz solar, al calor, a la luz ultravioleta y a algunos desinfectantes pero resistente a la desecación. La **vía** habitual de transmisión es la **aérea**. El reservorio fundamental es el ser humano

infectado que puede desarrollar la enfermedad y eliminar bacilos con todas las maniobras respiratorias, especialmente al toser o estornudar, convirtiéndose así en fuente de infección. En lugares donde existe tuberculosis bovina, la transmisión por vía digestiva debe tenerse en cuenta si se consumen leche o productos lácteos sin pasteurizar. La enfermedad también puede transmitirse por contacto directo a través de mucosa y de piel no intacta, pero este mecanismo es extremadamente raro.

SINTOMATOLOGÍA Y FORMAS CLÍNICAS ^(7,9)

Debemos diferenciar entre:

§ **Infección tuberculosa**. Se produce cuando el sujeto entra en contacto con *M. tuberculosis*, desencadenándose en su organismo una respuesta inmune. En el 90% de los casos la respuesta inmunitaria que se desencadena es suficiente para evitar el desarrollo de la enfermedad clínica, los bacilos permanecen en estado latente en pequeños focos y la única prueba de que el paciente está infectado es la presencia de una reacción tuberculínica positiva. En el otro 10% de casos la infección progresa a enfermedad y se producen manifestaciones clínicas.

§ **Enfermedad tuberculosa** o tuberculosis propiamente dicha (TB). Viene definida por la presencia de síntomas o hallazgos en la exploración física del paciente sugestivos de enfermedad activa. Estos síntomas pueden ser **sistémicos** (fiebre, pérdida de apetito y peso, astenia, sudoración nocturna profusa y malestar general) y **específicos de órgano**, que varían en función de la localización de la enfermedad. La localización más frecuente es la **pulmonar** y su síntoma más habitual es la tos seca o productiva, con expectoración mucosa, purulenta y hemoptoica, y ocasionalmente hemoptisis franca. Dentro de las formas **extrapulmonares** destacan la TB pleural, ganglionar, genitourinaria, ósea, meníngea, laríngea y miliar.

DIAGNÓSTICO ⁽¹⁰⁾

Las pruebas básicas para el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa son la radiografía de tórax y el examen microbiológico. En algunos casos concretos, como los niños, la prueba de la tuberculina también puede ofrecer información importante.

- **Radiografía de tórax**. Es fundamental en el diagnóstico de TB pulmonar aunque no existe ningún signo patognomónico de la misma. Una radiografía de tórax normal descarta TB en más del 95% de los adultos inmunocompetentes. Es muy sensible pero poco específica.

- Examen microbiológico.

Y **Baciloscopias seriadas de esputo.** Es el procedimiento más simple, barato y rápido para proporcionar al clínico una orientación diagnóstica preliminar. Más del 95% de los casos sospechosos de TB con baciloscopia positiva se corresponden con esta enfermedad, por lo que ante la positividad de la prueba se recomienda iniciar tratamiento. Es muy específica pero tiene una moderada sensibilidad (entre 22-80% según la localización de la forma clínica).

Y **Cultivo de esputo y de otras muestras clínicas.** Es necesario cultivar todas las muestras, ya que el cultivo aporta mayor sensibilidad y especificidad, además de permitir identificar el agente causal y la realización de las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos.

La rentabilidad del esputo es menor en niños, tanto para baciloscopia como para cultivo, sobretodo en menores de 5 años. En estos niños se pueden obtener otras muestras alternativas, como lavado gástrico o biopsia de nódulo linfático u otro material de biopsia.

- **Prueba de la tuberculina.** Pone de manifiesto la hipersensibilidad adquirida con la infección tuberculosa. Habitualmente se realiza con la Técnica de Mantoux, por inyección intradérmica del derivado proteico purificado (PPD) en la cara anterior del antebrazo. Un individuo que no ha tenido contacto con bacilos tuberculosos no reacciona a la tuberculina, pero si por el contrario la persona ha padecido la primoinfección, aparece en el sitio de la inoculación un eritema indurado. La reacción se debe leer a las 48-72 horas mediante la medición en milímetros del diámetro transversal de la induración. Debe realizarse a la población que presente mayor probabilidad de infección o enfermedad tuberculosa, como es el caso de los niños sospechosos y los contactos estrechos de enfermos bacilíferos. En general, no se recomienda en población de bajo riesgo debido a la alta tasa de falsos positivos en este grupo.

- Otros métodos diagnósticos.

Y Estudio histológico de piezas de biopsia. Es el modo habitual para obtener el diagnóstico de las formas extrapulmonares pero otras enfermedades pueden producir lesiones granulomatosas parecidas por lo que se ha de confirmar con el cultivo.

Y Laboratorio. La elevación de la enzima adenosindesaminasa contribuye al diagnóstico de la TB pleural, peritoneal y meníngea.

Y Métodos que utilizan la detección de ácido nucleico de microorganismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

Y Determinación de interferón gamma, mediante ensayos IGRA. Es igual de sensible y más específico que la prueba de la tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa, pero todavía no se han sistematizado los criterios para su utilización.

TRATAMIENTO

FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS⁽¹¹⁾

• **De primera línea.** Son bactericidas y de elección para el tratamiento de casos nuevos: **isoniazida (H)**, **rifampicina (R)**, **pirazinamida (Z)** y **estreptomina (S)**. También se incluye el **etambutol (E)** que aunque sólo es bacteriostático, se utiliza junto a los de primera línea por su propiedad de prevenir la resistencia a dichos fármacos. En la *tabla 1* se muestran las dosis y los principales efectos adversos de estos fármacos.

• **De segunda línea.** Tienen menor actividad antituberculosa y más efectos secundarios, por lo que su manejo es más complicado y están indicados en retratamientos o como alternativa en situaciones clínicas aisladas. En la *tabla 2* se muestran estos fármacos, sus dosis y sus principales efectos adversos.

OBJETIVOS Y PRINCIPIOS BÁSICOS DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS⁽¹¹⁾

El tratamiento antituberculoso pretende conseguir la negativización de los cultivos en el menor tiempo posible, prevenir la aparición de resistencias y asegurar la curación completa sin recaídas. Su mayor riesgo es el de provocar resistencias adquiridas. Para conseguir con éxito estos objetivos se tienen que cumplir estrictamente unos principios básicos:

1. **Uso simultáneo de diversos fármacos.**
2. **Duración suficiente de tratamiento.**
3. **Dosificación y dosis única.** La dosificación se ha de realizar de acuerdo al peso. Se ha de administrar, siempre que sea posible, en dosis única matinal, con el estómago vacío, es decir al menos 1 hora antes o 2 horas después del desayuno, para asegurar una absorción rápida y completa.
4. **Adherencia al tratamiento.** Es fundamental para conseguir el éxito del tratamiento. El médico debe motivar al paciente explicándole la importancia de seguir el tratamiento durante todo el tiempo prescrito. Existen programas de tratamiento directamente observado (TDO) para aplicar

a los pacientes en los que, por sus características personales o sociales, se les sospecha dificultades para adherirse al tratamiento (indigentes, presos, toxicómanos, etc.) así como a aquellos con TB resistente o multirresistente.

TRATAMIENTO DE LA TB INICIAL: enfermos nunca tratados con anterioridad o tratados durante menos de 1 mes

Pauta estándar

Los casos iniciales de TB deben recibir la combinación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante dos meses, seguida de isoniazida y rifampicina durante 4 meses más, hasta completar **6 meses**, siempre que no exista contraindicación para alguno de los fármacos que la componen: **2HRZ+4HR**.

Si existe riesgo de que la infección esté producida por una cepa resistente (resistencia primaria a la isoniazida en la comunidad superior al 4%, paciente que ha estado expuesto a un caso de infección por una cepa resistente o procedente de un país con altas tasas de resistencia) debe añadirse un cuarto fármaco, etambutol o estreptomina, hasta disponer del antibiograma. Si el antibiograma indica que la cepa es sensible a isoniazida, rifampicina y pirazinamida, el cuarto fármaco podrá retirarse⁽⁸⁾.

En la silicotuberculosis se recomienda tratamiento durante 9 meses según la pauta 2HRZE+7HR y en meningitis tuberculosa, se recomiendan 12 meses de tratamiento con la pauta 2HRZE+10HR, y añadir 20-40 mg de corticoides en la fase inicial⁽⁹⁾.

	Fase inicial		F.continuación		Total meses
	Fcos	Meses	Fcos	Meses	
TB pulmonar y extrapulmonar	HRZ*	2	HR	4	6
SilicoTB	HRZE	2	HR	7	9
Meningitis/SNC	HRZE	2	HR	10	12

*En inmigrantes o pacientes procedentes de lugares con resistencia primaria a isoniazida con prevalencia superior al 4%, debe añadirse etambutol los dos primeros meses.

Siempre que sea posible, deben utilizarse preparados farmacológicos en combinación fija, ya que existe menor riesgo de seleccionar mutantes resistentes en caso de interrupción del tratamiento y simplifican la pauta para el tratamiento lo que conlleva un mejor cumplimiento. En la *tabla 3* se muestran las especialidades farmacéuticas disponibles.

Otras pautas⁽¹¹⁾

- **Pautas alternativas** de administración diaria. Se utilizan cuando existe contraindicación o intolerancia a alguno de los fármacos de la pauta

estándar. Por ejemplo, cuando no se puede utilizar pirazinamida (pacientes con gota úrica) se utiliza la pauta de **9 meses**: 2HRE+7HR.

- **Pautas intermitentes** de 6 meses donde, tras un periodo de administración diaria, los fármacos se administran 2 ó 3 veces por semana en dosis superiores a las utilizadas diariamente. Se fundamentan en el hecho de que la dosis única de los fármacos consigue picos séricos elevados y activos que consiguen frenar el crecimiento de los bacilos durante periodos largos de tiempo, lo cual posibilita alargar la frecuencia de administración. El principal problema de estos tratamientos es que requieren una meticulosa supervisión (TDO) para asegurar el cumplimiento, ya que si no es así no se puede asegurar la curación sin riesgo de recidiva. Además producen mayores efectos indeseables.

Situaciones especiales⁽¹¹⁾

- **Embarazo y lactancia.** La pauta más utilizada ha sido 2HRE+7HR. No existe una extensa información sobre el uso de Z, pero tampoco se ha descrito teratogenicidad a las dosis empleadas habitualmente. S es el único antituberculoso de primera línea que no se debe administrar durante el embarazo. Por todo ello parece no haber inconveniente en utilizar la pauta estándar **2HRZ+4HR**. Los fármacos antituberculosos se eliminan por leche materna, pero a concentraciones tan bajas que no perjudican al lactante. Se recomienda añadir piridoxina a las embarazadas mientras toman isoniazida.

- **Niños.** Su tratamiento es igual que el del adulto, ajustando la dosis al peso. En los niños más pequeños el E no es muy aconsejable, ya que es difícil evaluar los posibles cambios en la agudeza visual.

- **Hepatopatía.** Se pueden tratar con la pauta estándar, a pesar de la potencial hepatotoxicidad de H, R y Z. Es necesario hacer una valoración previa de la gravedad de la enfermedad hepática y posteriormente controlar la función hepática rutinaria y cuidadosamente.

- **Insuficiencia renal.** La eliminación de R y de H se influye mínimamente por la alteración de la función renal, y se pueden utilizar a las dosis habituales. Existe escasa información sobre el empleo de Z en insuficiencia renal, probablemente haya que reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. En el caso de la S, se deben reducir las dosis en pacientes con afectación significativa de la función renal. Se debe reducir la dosis de E según el grado de insuficiencia renal.

- **Pacientes VIH.** Parece prudente tratar, como norma general, durante 9 meses (2HRZ±E+7HR). En casos seleccionados con buena situación inmune, buena respuesta al tratamiento antirretroviral y rápida respuesta de la TB, se puede optar por tratamiento estándar de 6 meses ⁽¹²⁾.

Control del tratamiento ⁽⁹⁾

- **Clínico.** Debe realizarse a las 2-3 semanas para detectar errores y toxicidad precozmente, y luego cada mes hasta finalizar el tratamiento.

- **Analítico.** Debe incluir hemograma, recuento y fórmula de leucocitos, tiempo de tromboplastina parcial, perfil hepático, renal y ácido úrico. Debe realizarse siempre en el primer mes de tratamiento. En los controles posteriores deberá repetirse el hemograma y el perfil hepático en los meses 2, 4 y 6.

- **Bacteriológico.** Deben efectuarse baciloscopia y cultivo de esputo a los 2,4 y 6 meses, siempre que sea posible la obtención de muestras.

- **Radiográfico.** Debe realizarse radiografía de tórax a los 2 meses y al finalizar el tratamiento, y siempre que se considere necesario. En TB extrapulmonar, hay que individualizar las técnicas de imagen según la localización.

RETRATAMIENTO DE LA TB: enfermos que han recibido tratamiento anteriormente por un periodo superior a 1 mes

Todos los casos que han sido previamente tratados deben recibir tratamiento y ser controlados por profesionales expertos de referencia en TB ⁽¹⁰⁾.

El retratamiento consiste en instaurar una **pauta no estándar** (PNE) tras un **fracaso terapéutico** (no mejoría clínica ni radiológica y no negativización del cultivo tras 4 meses de tratamiento, o reaparición de cultivos positivos tras unos meses de negativización) o tras una **recidiva** (reaparición de enfermedad clínica y de cultivos positivos significativos en un paciente dado de alta por curación).

Una PNE es la que contiene una combinación de fármacos distinta a 2HRZ+4HR, tiene una duración superior a los 6 meses de la pauta estándar, entre 9 y 24 meses, y casi siempre incluye fármacos de segunda línea ⁽⁹⁾.

Los motivos para iniciar una PNE son resistencias, intolerancia, toxicidad e interacciones.

QUIMIOPROFILAXIS ⁽¹³⁾

Es el tratamiento que se da a las personas predispuestas para evitar la infección tuberculosa o el paso de infección a enfermedad.

• **Quimioprofilaxis primaria.** Está indicada en sujetos no infectados (negativos para la tuberculina) pero con elevado riesgo de infección por haber tenido contactos con enfermos bacilíferos, principalmente en el caso de niños, adolescentes e inmunodeprimidos.

La profilaxis se realiza con **isoniazida** 300 mg diarios en adultos y 10 mg/kg/día en niños (máximo 300 mg) hasta **2 meses y medio** después de la interrupción del contacto o de la negativización de la baciloscopia, excepto si se comprueba, pasado este tiempo, una conversión de la reacción tuberculínica, en cuyo caso procedería completar una quimioprofilaxis secundaria, tras descartar la existencia de enfermedad activa.

• **Quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de la infección tuberculosa latente.** Está indicada en pacientes de riesgo con prueba positiva para la tuberculina (ver *tabla 5*)⁽¹⁴⁾.

Aspectos a tener en cuenta:

- Antes de iniciarla, debe descartarse la existencia de tuberculosis activa.
- Explicar claramente al paciente los síntomas de hepatotoxicidad, advirtiéndole de la necesidad de suspender el tratamiento y acudir al médico si se presentan.
- Aprovechar la indicación de tratamiento para completar aspectos de educación sanitaria: importancia de la adherencia al tratamiento y de colaborar en la búsqueda de contactos no detectados.

De elección

Isoniazida 300 mg diarios en adultos y 10 mg/kg/día en niños (máximo 300 mg). Se ha demostrado su efectividad cuando se utiliza durante 6 meses o más y, aunque la eficacia parece aumentar al prolongar el tratamiento más de 6 meses (9 ó 12), esto no está claramente demostrado en la práctica clínica, por lo que la pauta estándar es **6 meses**. En niños, pacientes con lesiones fibróticas residuales en la radiografía de tórax y en VIH se recomienda prolongar el tratamiento a 9 meses ⁽⁹⁾.

Alternativas ⁽⁹⁾

- Rifampicina 10 mg/kg/día (máximo 600 mg) durante 4 meses. Se utiliza cuando hay resistencia a la isoniazida.
- Rifampicina e isoniazida durante 3 meses. Tiene una eficacia similar a H en monoterapia y mejor cumplimiento.
- Rifampicina y pirazinamida durante 2 meses. Se desaconseja por sus efectos secundarios.

VACUNA BCG ⁽¹³⁾

La indicación de la BCG sigue siendo polémica debido a que su eficacia es muy variable (entre el 0 y el 80%), no ha logrado modificar sustancialmente la epidemiología de la tuberculosis e interfiere con el valor predictivo de la prueba de la tuberculina.

Esta vacuna no evita la infección tuberculosa ni protege al infectado. La protección que confiere consiste básicamente en evitar las complicaciones graves que pueden seguir a la primoinfección tuberculosa como son la meningitis y la TB miliar.

Sólo debe utilizarse en personas negativas para la tuberculina. En general, se acepta que no tiene indicación más que en los países en desarrollo que no disponen de otros medios para el control de la tuberculosis. En países desarrollados, su empleo sólo se indica de forma muy individualizada y en situaciones muy especiales: a) niños que vuelven a un país de alta incidencia, b) niños en contacto con bacilíferos incumplidores recalcitrantes, y c) cooperantes que viajan al tercer mundo.

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

INTRODUCCIÓN ^(7, 15)

Es una enfermedad bacteriana aguda provocada por *Neisseria meningitidis*, un cocobacilo gramnegativo aerobio que se clasifica de acuerdo a las características del polisacárido capsular en serogrupos (A, B, C, E-29, H, I, K, L, M, W-135, X, Y, Z), según las proteínas de membrana en serotipos y serosubtipos y según el DNA cromosómico en genotipos.

La enfermedad meningocócica (EM) se caracteriza por comienzo repentino, con fiebre, cefalea intensa, náuseas, vómitos, rigidez de nuca y frecuentemente erupción petequeal. A menudo surgen delirio y coma; a veces pueden ocurrir casos fulminantes con postración súbita y shock.

Puede limitarse a la nasofaringe con síntomas locales o sin síntomas, y puede ser invasiva en individuos en grave estado con shock.

El **reservorio** exclusivo es el hombre. Se **transmite** de persona a persona a través de las gotitas o secreciones respiratorias del tracto superior. En la mayoría de los casos las personas portan el meningococo en su nasofaringe como una simple colonización, sin ninguna significación clínica.

El **periodo de incubación** puede variar de 2 a 10 días, pero usualmente es de 3-4 días. El riesgo de desarrollar la enfermedad invasiva después de la adquisición del meningococo en la nasofaringe varía con las características del

huésped, pero también depende en gran medida de las características de la cepa adquirida.

MEDIDAS PREVENTIVAS ⁽⁷⁾

El factor de riesgo de desarrollar una infección sistémica no es el estado de portador sino la adquisición reciente de ese estado. Por esta razón es muy importante actuar con rapidez al establecer las medidas preventivas. Los factores favorecedores de la transmisión son el hacinamiento, la exposición a las secreciones nasofaríngeas del enfermo y las condiciones socioeconómicas desfavorables.

QUIMIOPROFILAXIS ⁽⁷⁾

La recomendación de quimioprofilaxis a los contactos estrechos de un caso de EM debería realizarse tan pronto como fuera posible, idealmente en las primeras 24 horas después del diagnóstico. Administrada después de 14 días del inicio de los síntomas su valor es prácticamente nulo o muy limitado. En la siguiente tabla se muestran la pauta de administración de los distintos fármacos recomendados:

Fármaco y vía administración	Grupo edad	Dosis	Duración
Rifampicina vía oral	Niños < 1 mes	5 mg/kg/12h	2 días
	Niños ≥ 1 mes	10 mg/kg/12h	2 días
	Adultos	600 mg/12h	2 días
Ciprofloxacino vía oral	Adultos	500 mg	dosis única
Ceftriaxona vía intramuscular	Niños < 15 años	125 mg	dosis única
	Adultos	250 mg	dosis única

Se excluirá de la profilaxis con **rifampicina** a mujeres embarazadas, mujeres que tomen anticonceptivos orales, personas con insuficiencia hepática grave y pacientes con hipersensibilidad demostrada a las rifampicinas. La rifampicina puede causar una coloración rojiza de la orina, esputo, lágrimas, heces, sin ninguna significación. Igualmente puede provocar coloración permanente en las lentes de contacto blandas.

El **ciprofloxacino** es una buena alternativa para mujeres que estén tomando anticonceptivos orales, ya que la rifampicina interfiere su eficacia. Está contraindicado en niños.

La **ceftriaxona** es una buena opción en mujeres embarazadas, donde la rifampicina y el ciprofloxacino están contraindicados. Al tratarse de una dosis única su uso podría ser útil en situaciones de dudoso cumplimiento de la pauta habitual.

Una revisión sistemática (Revisión Cochrane traducida) de 24 ensayos clínicos aleatorizados o cuasialeatorizados concluye que ciprofloxacino y rifampicina resultaron efectivas en la **erradicación de *N. meningitidis*** una y dos semanas después del tratamiento, en comparación con placebo. La rifampicina continuó siendo efectiva en comparación con el placebo hasta cuatro semanas después del tratamiento, aunque se detectaron cepas resistentes después del tratamiento profiláctico⁽¹⁶⁾.

VACUNACIÓN ⁽¹⁵⁾

Hay que incidir en que la vacunación en ningún caso sustituye a la quimioprofilaxis, ya que ambas son necesarias para la rápida prevención de casos secundarios ante la aparición de un caso índice.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PRECOZ

Aunque no existen claras evidencias científicas que apoyen la antibioticoterapia prehospitalaria en la sospecha de EM (y es muy probable que nunca se obtengan, ya que es éticamente rechazable y prácticamente imposible realizar estudios prospectivos aleatorizados sobre este tema), debido a la extraordinaria gravedad de la enfermedad y su rapidez de evolución, y a que el tratamiento no produce perjuicios y probablemente sea beneficioso, es razonable recomendar el inicio de tratamiento antibiótico prehospitalario por vía parenteral ante cualquier niño con sospecha de EM. Esta medida no debe retrasar el traslado al hospital ni el inicio de otras medidas terapéuticas ⁽¹⁷⁾.

Se recomienda el uso de **bencilpenicilina** IV o IM. En España por la existencia de meningococos moderadamente resistentes a la penicilina estaría justificado utilizar una cefalosporina de tercera generación, como la **ceftriaxona**, aunque estas resistencias podrían superarse incrementando las dosis de penicilina. Los casos tratados con penicilina deben ser objeto de quimioprofilaxis antes de salir del hospital, para evitar la transmisión posterior. Los pacientes tratados con ceftriaxona no requieren quimioprofilaxis, ya que éste fármaco es eficaz en la erradicación del estado de portador.

Actualmente, en los centros de salud más alejados del hospital de referencia se dispone de ceftriaxona para la administración parenteral inmediata a los pacientes ante la sospecha fundada de EM.

- Dosis en niños: 100 mg/kg (máx 4 g) IM o IV.
- Dosis en adultos: 4 g IM o IV ⁽¹⁸⁾.

CONCLUSIONES

- Brucelosis, tuberculosis y la enfermedad meningocócica son Enfermedades de Declaración Obligatoria.
- **Brucella** es una bacteria capaz de sobrevivir en el interior de las células fagocíticas, lo que explica su tendencia a la focalización en determinados órganos, su curso recidivante y la necesidad de utilizar para su tratamiento una combinación de antibióticos con efecto sinérgico, incluyendo al menos un fármaco con **buena penetración intracelular** como es el caso de las **tetraciclinas**. La duración del tratamiento es de **varias semanas** para evitar la aparición de recidivas. En el caso de presentarse éstas, se repetirá nuevamente la pauta antibiótica ya que la bacteria mantiene una sensibilidad idéntica al episodio inicial.
- El uso simultáneo de varios fármacos, la dosificación en función del peso en dosis única, la duración adecuada y la adherencia al tratamiento son claves para conseguir el éxito del tratamiento de la **enfermedad tuberculosa**.
- La **pauta estándar** de la enfermedad tuberculosa inicial es **2HRZ+4RH**. En inmigrantes o pacientes procedentes de lugares con resistencia primaria a isoniazida, con prevalencia superior al 4%, debe añadirse etambutol los 2 primeros meses.
- Siempre que sea posible, deben utilizarse preparados farmacológicos en **combinación fija**, ya que existe menor riesgo de seleccionar mutantes resistentes en caso de interrupción del tratamiento y simplifican la pauta para el tratamiento lo que conlleva un mejor cumplimiento.
- El tratamiento de elección de **la infección tuberculosa latente** consiste en isoniazida 300 mg diarios en el adulto y 10 mg/kg/día en niños (máx 300 mg) durante 6 meses. En niños, pacientes con lesiones fibróticas residuales en la radiografía de tórax y en VIH se recomienda prolongar el tratamiento a 9 meses. Antes de instaurarlo debe descartarse la existencia de tuberculosis activa.
- Debería realizarse **quimioprofilaxis** a los **contactos estrechos** de un caso de **enfermedad meningocócica**, tan pronto como fuera posible, idealmente en las primeras 24 horas después del diagnóstico. La rifampicina, el ciprofloxacino y la ceftriaxona son fármacos eficaces.

• El tratamiento antibiótico precoz mejora el pronóstico de los pacientes con sepsis meningocócica. Es razonable recomendar el inicio de tratamiento antibiótico prehospitalario por vía parenteral ante cualquier niño con sospecha de enfermedad meningocócica. Para ello, en los centros de salud más alejados del hospital de referencia se dispone de ceftriaxona para administración parenteral inmediata.

SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

GERENCIAS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE LOS SECTORES: SANTANDER-LAREDO / TORRELAVEGA-REINOSA

Avda. Cardenal Herrera Oria s/n
Edificio anexo a la Residencia Cantabria 39011 SANTANDER
Teléfono: 942 20 27 00 Fax : 942 20 34 04
Avenida del Besaya s/n 39300 TORRELAVEGA
Teléfono: 942 83 50 50 Fax: 942 89 81 84

Vindionet (Farmacia/Boletines)

ISSN: 1576-8295 Dep Legal: SA 165-2000
<http://www.scsalud.es/publicaciones/>

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Zapata M, Solera Santos J, Sánchez Martínez L, Álvarez-Mon Soto M. Brucelosis. Aspectos patogénicos. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Formas específicas de enfermedad. *Medicine* 1998; 7 (79): 3651-3658.
- Segura Luque JC. Brucelosis. *Fisterra Guías Clínicas*. Disponible en <http://www.fisterra.com/fisterra/> (acceso 27/5/2009)
- Gilbert D, Moellering R, Sande M. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 32 ed. USA: Antimicrobial Therapy; 2002.
- Hasanjani Roushan, MR, Mohraz, M, Hajiahmadi, M, et al. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1075.
- Dale Everett E. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of brucellosis in adults. Up to date. Disponible en <http://www.uptodateonline.com> acceso 27/5/2009)
- Dale Everett E. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of brucellosis in children. Up to date. Disponible en <http://www.uptodateonline.com> acceso 27/5/2009)
- Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
- Mensa J, Gastel JM, Aranza JR, Domínguez-Gil A. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 17ª ed. Barcelona; 2007.
- Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Barcelona: Elsevier España S.L 2008.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas Comunidades Autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo Documento de consenso. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 (3): 139 144.
- Aguado JM, Rufi G, García Rodríguez JA, Solera J, Moreno S Tuberculosis. Protocolos clínicos SEIMC. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/> (acceso 5/6/2009)
- Panel de expertos de GESIDA y Plan nacional sobre el SIDA Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. Disponible en http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dc_ycrc2008infecciones_oporunistas.pdf (acceso 8/6/2009)
- Grupo de trabajo del área TIR de SEPAR. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:441-51.
- Sola J, Uriz J, Castiello J, Reparaz J. Prevención de las infecciones. Disponible en <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electrónico%20de%20temas%20de%20Urgencia/12.Infecciones/Perfil%20en%20enfermedades%20infecciosas.pdf> (acceso 11/6/2009)
- Castells C, García MA, Tobalina MC, Robertson M. Profilaxis de la infección meningocócica. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2004
- Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibióticos para la prevención de infecciones meningocócicas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- López-Herce Cid J. Should antibiotics be given before admission when meningococcal disease is suspected? *Evid Pediatr*. 2006; 2:65
- Gal P y Reed MD. Medicamentos. En Nelson. Tratado de Pediatría. 16ª ed. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana, 2008; p 2491.

Fármaco	Dosis diaria		Dosis para dos veces-semana		Dosis para tres veces-semana		Efectos adversos
	niño	adulto	niño	adulto	niño	adulto	
Isoniazida (H)	10 mg/kg máx 300mg	5 mg/kg máx 300 mg	20 mg/kg máx 900 mg	15 mg/kg máx 900 mg	20 mg/kg máx 600 mg	15 mg/kg máx 600 mg	Hepatitis, neuropatía periférica reac. hipersensibilidad (RHS) convulsiones, lupus-like
Rifampicina (R)	10 mg/kg máx 720 mg	10 mg/kg máx 720 mg	10 mg/kg máx 720 mg	10 mg/kg máx 720 mg	10 mg/kg máx 720 mg	10 mg/kg máx 720 mg	Hepatitis, RHS, intolerancia GI fiebre, trombopenia, interacción medicamentosa
Pirazinamida (Z)	25-30 mg/kg máx 2,5 g	25-30 mg/kg máx 2,5 g	60 mg/kg máx 3 g	60 mg/kg máx 3 g	40 mg/kg máx 2 g	40 mg/kg máx 2 g	Hepatitis, vómitos, artralgias, hipersensibilidad cutánea, Hiperuricemia
Etambutol (E)	12-25 mg/kg máx 1,5 g	12-25 mg/kg máx 1,5 g	50 mg/kg máx 3 g	50 mg/kg máx 3 g	30 mg/kg máx 2 g	30 mg/kg máx 2 g	Neuritis retrobulbar, artralgia
Estreptomicina (S)	20 mg/kg máx 1 g	15 mg/kg máx 1 g	25-30 mg/kg máx 1,5 g	25-30 mg/kg máx 1,5 g	25-30 mg/kg máx 1 g	25-30 mg/kg máx 1 g	Toxicidad auditiva, vestibular y renal

Las dosis máximas de rifampicina de 720 mg son si se utilizan preparados de fármacos combinados, si no se utilizan, la dosis máxima será de 600 mg

Tabla 1. Dosis y principales efectos adversos de los fármacos antituberculosos de primera línea

Fármaco	Dosis diaria	Principales efectos secundarios	
Parenterales	Capreomicina Kanamicina Amikacina	15 mg/kg (máx 1g) 7,5 mg/kg/12h 15 mg/kg (máx 1g)	Disfunción renal, vértigo, ototoxicidad Oto y nefrotoxicidad Disfunción renal, ototoxicidad
Orales	Protionamida Etionamida Cicloserina Rifabutin PAS Tioacetazona Ofloxacino Ciprofloxacino	15-30 mg/kg (máx 1g) 15 mg/kg (máx 1g) 15 mg/kg (máx 1g) 150-450 mg 10-12 g 150 mg 400 mg/12h 750 mg/12h	Intolerancia GI, hepatotoxicidad, neuropatía periférica Trastornos neuropsiquiátricos Alt. GI y hepáticas, reacciones de hipersensibilidad Intolerancia GI, toxicodermia Erupciones cutáneas, pénfigo, alt. hematológicas Trastornos GI, reacciones de HS, mialgias, arritmias, cristaluria, tendinitis

Tabla 2. Dosis v principales efectos adversos de los fármacos antituberculosos de segunda línea

FASE INICIAL, 2 MESES					
RIFATER® Envase 100 comp recubiertos		RIMSTAR® Envase 60 comp cub. pelicular			
PESO	Composición (mg) por FF H 50, R 120, Z 300	PESO	Composición (mg) por FF H 75, R 150, Z 400, E 275		
< 40 kg	3	30-37 kg	2		
40-49 kg	4	38-54 kg	3		
50-64 kg	5	55-70 kg	4		
>=65 kg	6	>=71 kg	5		
FASE DE CONTINUACIÓN, 4 MESES					
RIFINAH® Envase 60 comp recubiertos		RIMACTAZID® Envase 60 grageas		TISOBRIF® Envase 60 sobres	
PESO	Composición (mg) por FF H 150, R 300	Composición (mg) por FF H 150, R 300	Composición (mg) por FF H 300, R 600, B6 50		
> 50 kg	2	2	1		

Tabla 3. Tratamiento de la tuberculosis con preparados en combinación fija. Número de formas farmacéuticas (FF) diarias según el peso del paciente y la especialidad farmacéutica

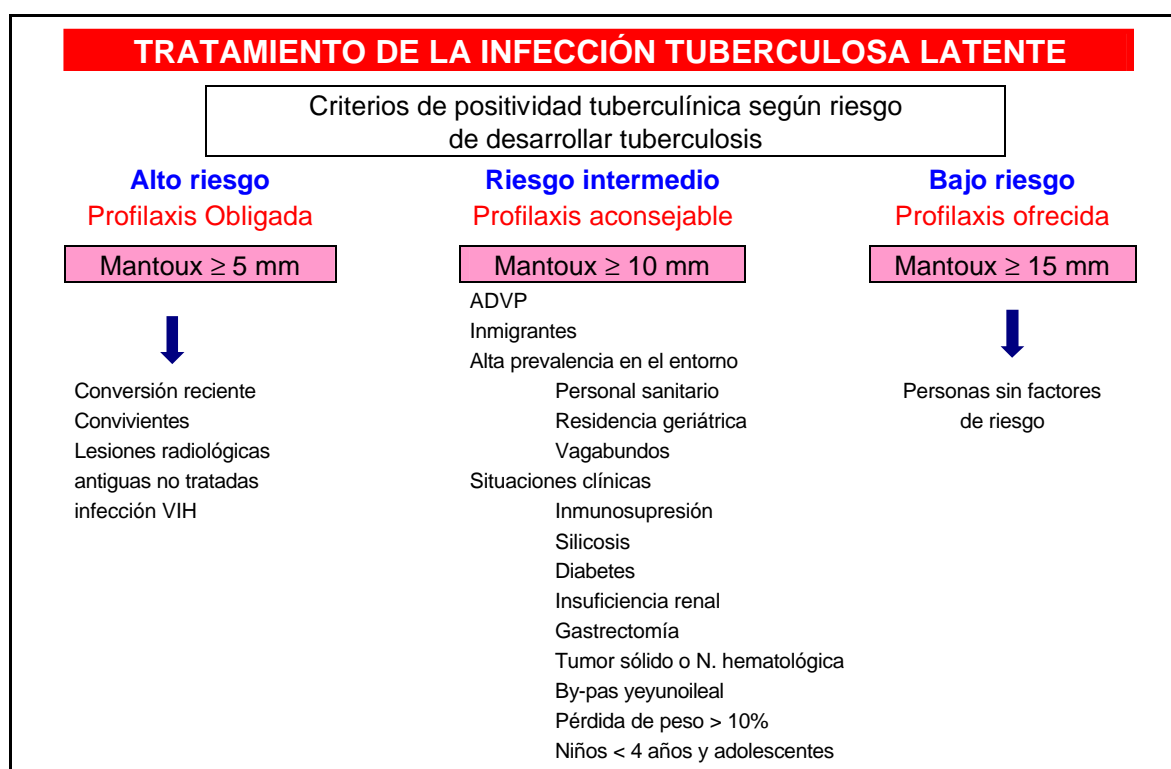


Tabla 5. Indicaciones de tratamiento de la infección tuberculosa latente