

compararse con la cantidad de producción científica sobre cada zoonosis. En este trabajo examinamos la relación entre la incidencia de las ZBNG en España y el número de trabajos publicados por centros españoles sobre estas enfermedades, con especial referencia a los trabajos realizados con financiación pública. Nuestros objetivos fueron conocer si, en España, a) la cantidad de publicaciones sobre las distintas ZBNG es proporcional a sus incidencias y b) si hay alguna ZBNG con incidencia elevada pero poco estudiada.

Se buscaron en MEDLINE los trabajos realizados en España y publicados entre 2000–2008 que trataran sobre alguna de las ZBNG incluidas en el sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) o en el SIM. Para cada enfermedad se realizó una búsqueda combinando las palabras clave con el filtro geográfico de Valderas JM et al<sup>7</sup> mediante el operador «AND». Las palabras clave usadas en las búsquedas fueron: brucelosis, «brucel\*»; peste, «plague OR yersinia pestis»; tularemia, «tularemia\* OR francisella»; fiebre recurrente por garrapatas, «borreli\* OR relapsing fever»; carbunco, «bacillus anthracis OR anthrax»; listeriosis, «lister\*»; fiebre Q, «coxiella OR q fever»; infecciones zoonóticas por *Rickettsia*, «rickettsi\* OR boutonneuse fever OR typhus OR spotted fever OR tibia OR debone»; borreliosis de Lyme, «borreli\* OR lyme»; leptospirosis, «leptospir\*». Se revisaron las referencias obtenidas y se incluyeron en el estudio los trabajos que cumplieron los siguientes requisitos: a) la institución del primer autor era un centro de trabajo español, b) la zoonosis o su agente era un objeto de la investigación y c) el trabajo presentaba resultados originales. Se excluyeron las referencias a actas de congresos, los trabajos sobre infecciones importadas y los que describían un único caso clínico. De cada documento, se registró si se reconocía la financiación por una institución pública para la ejecución del trabajo. Se recogió el número de casos de cada zoonosis declarados al sistema EDO o al SIM entre 2000–2007.

Se incluyeron en el estudio 468 documentos, de los que 301 (64%) reconocían la financiación pública. Recibieron financiación de una institución pública española 289 (62%) trabajos, y 62 (13%), de una institución internacional o extranjera. En la figura 1 se compara, para cada zoonosis, el número de documentos con el de casos declarados a los SVE. La figura 1 muestra una tendencia a que las enfermedades con mayor número de casos declarados fueran objeto de más estudios, tanto si se considera el número total de documentos como si se cuentan solo los trabajos con financiación pública española (fig. 1). La fiebre Q fue la excepción, ya que fue objeto de pocos trabajos a pesar de ser la zoonosis con más casos declarados al SIM. Esta desproporción se mantiene, o es incluso más evidente, si se comparan los documentos con financiación pública española (fig. 1B). Los SVE adolecen de cierto

grado de infradeclaración. La validez de nuestros resultados podría verse afectada si la infradeclaración de casos, dentro de cada SVE, se produjera más con unas zoonosis que con otras. La declaración al SIM, que es voluntaria y no cubre toda la población, solo refleja las incidencias de las enfermedades en las zonas donde se ubican los laboratorios declarantes. Sin embargo, no disponemos para el conjunto de España de otros datos que permitan comparar las incidencias de la fiebre Q, la listeriosis, la borreliosis de Lyme y la leptospirosis. Considerando la magnitud de la incidencia de la fiebre Q que refleja el SIM, se concluye que es escaso el esfuerzo investigador español, y en particular aquél con financiación pública, que se dedica a esta enfermedad. Estos resultados sugieren que la fiebre Q merece más atención de la comunidad investigadora española.

## Bibliografía

- Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Comentario epidemiológico de las Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. España. Año 2007. Bol Epidemiol Semanal. 2008;16:85–90.
- Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996.
- Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Información Microbiológica. Disponible en: <http://www.isciii.es/jsps/centros/epidemiologia/informacionMicrobiologica.jsp>.
- Durando P, Sticchi L, Sasso L, Gasparini R. Public health research literature on infectious diseases: coverage and gaps in Europe. Eur J Pub Health. 2007; 17(Supl 1):19–23.
- Perel P, Miranda JJ, Ortiz Z, Casas JP. Relation between the global burden of disease and randomized clinical trials conducted in Latin America published in the five leading medical journals. PLoS ONE. 2008;3:e1696.
- Isaakidis P, Swingler GH, Peinaar E, Volmink J, Ioannidis JPA. Relation between burden of disease and randomised evidence in sub-saharian Africa: survey of research. BMJ. 2002;324:1–5.
- Valderas JM, Mendivil J, Parada A, Losada-Yáñez M, Alonso J. Development of a geographic filter for PubMed to identify studies performed in Spain. Rev Esp Cardiol. 2006;59:1244–51.

Joaquín Bartolomé-Álvarez<sup>a,b,\*</sup>, Lorena Robles-Fonseca<sup>a</sup>, María Rosario Vicente-Romero<sup>a</sup> y María Dolores Crespo-Sánchez<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>b</sup> Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbartolome@sescam.jccm.es  
(J. Bartolomé-Álvarez).

doi:10.1016/j.eimc.2010.03.011

## Encefalopatía aguda y síndrome mononucleósico tras instauración de quimioprofilaxis antituberculosa

### Acute encephalopathy and mononucleosis syndrome associated with tuberculosis chemoprophylaxis

Sr. Editor:

El resurgimiento de la tuberculosis ha hecho de la decisión de iniciar tratamiento farmacológico de sus formas latentes una situación frecuente no siempre clara a pesar de la existencia de Guías<sup>1</sup>. Factor importante en la decisión es la potencial toxicidad

de los fármacos antituberculosos, una de cuyas formas más conocidas es la hepatitis aguda<sup>2</sup>. Sin embargo, existen reacciones más infrecuentes pero que conviene recordar por su potencial gravedad, tal y como ilustra el presente caso.

Mujer de 27 años de edad fumadora que negaba la toma de otros tóxicos o antecedentes médicos de interés salvo control en los últimos 3 meses por psiquiatra de zona por cuadro ansioso-depresivo coincidente con el diagnóstico de una tuberculosis renal a su madre, motivo por el que había seguido tratamiento quimioproláctico primero con isoniazida y posteriormente con rifampicina ante la positividad de un segundo test de Mantoux en el estudio de contactos de TBC. Había consultado en 3 ocasiones en

la semana previa por masa dolorosa submandibular derecha y laterocervicales bilaterales, fiebre y malestar general. A la exploración física destacaba temperatura de 38,8°C con afectación importante del estado general y múltiples adenopatías submandibulares y laterocervicales bilaterales de características inflamatorias. La analítica presentaba linfocitosis ( $3,08$  leucocitos  $10^9/l$ , 55,6% linfocitos) y plaquetopenia ( $66 \times 10^9/l$ ) con frotis de sangre periférica con 22% neutrófilos, 65% linfocitos granulares con apoptosis y neutropenia severa. Añadía patrón bioquímico de hepatitis (GOT 182 UI/l, GPT 174 UI/l, LDH 976 UI/l) y elevación de reactantes de fase aguda (PCR 6,4 mg/dl). La radiografía de tórax y ecografía hepática fueron normales, al igual que las serologías para CMV, VEB, VIH, VHB, VHC, VHA, y hemocultivos seriados. Se interpretó el episodio como un síndrome mononucleósico. La negatividad de los estudios microbiológicos más el frotis de sangre periférica hicieron plantearse la posibilidad de causas no infecciosas, fundamentalmente tóxicas. En la anamnesis dirigida la paciente relacionaba la sintomatología con inicio unos días antes de rifampicina 600 mg/d. Ya se ha comentado que 3 meses antes había iniciado tratamiento de tuberculosis latente con isoniazida 300 mg/piridoxina 50 mg diarios. Pocas semanas después la paciente fue evaluada por su psiquiatra ante el desarrollo insidioso de cuadro ansioso-depresivo con intensa ideación autolítica. Todos los síntomas psiquiátricos desaparecieron a los pocos días de sustituir isoniazida por rifampicina, de tal manera que en la semana previa al ingreso solo tomó rifampicina. Dada la elevada sospecha de que tanto el síndrome mononucleósico como la alteración conductual pudiesen ser secundarios a la toma de los fármacos antituberculosos, y sumando a ello la dudosa necesidad de tratamiento profiláctico antituberculoso<sup>1</sup>, al tratarse de un contacto inmunocompetente de una forma no respiratoria de tuberculosis, se suspendió este, asistiéndose en los días siguientes a la total normalización clínica y analítica, que se ha mantenido al año de control ambulatorio.

La aplicación de la Escala de Naranjo<sup>3</sup> permite establecer una relación causal de grado probable entre la toma de rifampicina y el desarrollo del síndrome mononucleósico por un lado, y la de isoniazida con el cuadro psiquiátrico por otro. Aunque infrecuentes, son numerosos los efectos secundarios asociados a rifampicina más allá de la afectación hepática<sup>2</sup>, destacando reacciones inmunomediadas graves en forma de fallo renal agudo, anemia hemolítica, trombopenia y síndrome pseudogripal<sup>4</sup>. Sin embargo, no hemos hallado en la literatura la descripción de un cuadro mononucleósico como el acontecido en la paciente presentada. Creemos de interés conocer este efecto secundario ya que su desarrollo bien pudiera interpretarse como actividad tuberculosa y por tanto resistencia al tratamiento, y no meramente relacionada con el fármaco. Es difícil aventurar el mecanismo patogénico subyacente, aunque las adenopatías inflamatorias, elevación de reactantes de fase aguda y trombopenia, permitirían, por extrapolación a partir del mejor conocido síndrome pseudogripal asociado a Rifampicina, sospechar un mecanismo inmunomediado inducido por este fármaco. Más infrecuente, aunque recogida en la literatura<sup>5-7</sup>, es la afectación del sistema nervioso central por isoniazida. Tras la toxicidad hepática, es la neuropática la más frecuente y conocida inducida por isoniazida, si bien suele afectar al sistema nervioso periférico. Los pacientes con afectación del sistema nervioso central por isoniazida suelen presentar crisis epilépticas rebeldes al

tratamiento convencional y disminución del nivel de conciencia, siendo característica la rápida respuesta a la administración de piridoxina<sup>8</sup>. No se sabe exactamente el mecanismo de lesión del sistema nervioso central, aunque se cree consecuencia de la interrupción de la síntesis de ácido gamma-amino butírico por unión de isoniazida a piridoxina. También pudiera contribuir un efecto inhibitor de la monoamino oxidasa. Estas alteraciones de neurotransmisores llevarían a una mayor irritabilidad cerebral, y convulsiones. Más infrecuente es la inducción de trastornos psiquiátricos, habiendo sido descritos cuadros de manía, psicosis, y, sobre todo, cuadros ansioso-depresivos con ideación autolítica. No existe un perfil de riesgo establecido, siendo la ausencia de antecedentes psiquiátricos y la falta de relación con la dosis de isoniazida lo más común, pudiendo aparecer pocos días o meses tras la toma del fármaco. Como en el caso presentado, la recuperación completa en pocos días o semanas es lo común, aunque no siempre<sup>9</sup>. Más allá de su excepcionalidad, los efectos secundarios aquí descritos deben hacernos recordar el potencial efecto iatrógeno de nuestras decisiones, y que en casos poco claros, deben ser tenidos en cuenta a la hora de tomarlas. En definitiva como en cualquiera de nuestras decisiones clínicas, debemos considerar los potenciales efectos secundarios de estas frente a los potenciales beneficios y hacer un adecuado seguimiento para la pronta detección de los primeros. Es esta una observación especialmente aplicable cuando debemos decidir el inicio de tratamiento para una tuberculosis latente, ya que los casos dudosos en este campo no son infrecuentes como igualmente no lo son los potenciales efectos secundarios de los antituberculosos, algunos de ellos raros pero en ocasiones graves.

## Bibliografía

1. Aguado JM, Rufi G, García JF, Solera J, Moreno S. Tuberculosis. En: *Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. Capítulo VII. 2006. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/>.
2. Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5:231–49.
3. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45.
4. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:361–9.
5. Devandatta S. Isoniazid induced encephalopathy. *Lancet*. 1965;2:440.
6. Iannaccone R, Sue YJ, Avner JR. Suicidal psychosis secondary to isoniazid. *Pediatr Emerg Care*. 2002;18:25–7.
7. Abouesh A, Stone C, Hobbs WR. Antimicrobial-Induced Mania (Antibiomania): A Review of Spontaneous Reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:71–81.
8. Temmerman W, Dhondt A, Vandewoude K. Acute isoniazid intoxication: seizures, acidosis and coma. *Acta Clin Belg*. 1999;54:211–6.
9. Robert N, McLay RN, Drake A, Rayner T. Persisting dementia after Isoniazid overdose. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17:256–7.

Vicente Giner\*, Carmen Sánchez, Vanesa Blanes y María José Esteban

*Sección de Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, España*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [giner\\_vicgal@gva.es](mailto:giner_vicgal@gva.es) (V. Giner).