

pacientes vueltos a tratar deben someterse a planes recomendados para personas con sífilis que dure más de un año. En términos generales, conviene sólo un ciclo de repetición de la terapia. Habrá que pensar siempre en la posibilidad de reinfección o de infección por VIH coexistente cuando se trate de nuevo a personas con sífilis temprana.

Los pacientes de neurosífilis deben ser sometidos periódicamente a estudios serológicos, a valoración clínica a intervalos semestrales y repetición de los estudios de LCR. Si no ha disminuido el número de células en dicho líquido después de seis meses o el líquido no se ha normalizado totalmente después de dos años, habrá que pensar en la repetición del tratamiento.

**AISLAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO:** Se recomienda seguir las precauciones estándar en todos los pacientes, incluidos lactantes en quienes se sospecha sífilis congénita o se ha corroborado su presencia. Además, en los pequeños con sífilis congénita sospechada o corroborada, los padres, los visitantes, el personal nosocomial y los médicos deben usar guantes cuando los manipulen, hasta que se hayan completado 24 h después del tratamiento. Las lesiones abiertas húmedas, y quizá la sangre, son contagiosas en todos los sífilíticos, razón por la cual habrá que usar guantes al atender a quienes tienen sífilis primaria o secundaria, con lesiones cutáneas y de mucosas, hasta un lapso de 24 h de haber completado el tratamiento.

#### **MEDIDAS PREVENTIVAS:**

- Habrá que practicar pruebas de detección sistemática de sífilis en toda mujer en los comienzos del embarazo, y de preferencia en el parto. Las que están expuestas a un gran riesgo de tener la enfermedad deben ser estudiadas de nuevo a las 28 semanas de gestación.
- Son convenientes medidas como instruir a los pacientes de las poblaciones en cuanto a enfermedades de transmisión sexual, tratamiento de contactos sexuales, notificación de cada caso a las autoridades sanitarias locales para investigar contactos y emprender vigilancia apropiada y también la detección de poblaciones de alto riesgo por medio de estudios serológicos.
- Se necesita identificar, estudiar, someter a pruebas serológicas y tratar de manera adecuada a todos los contactos sexuales recientes de una persona con sífilis adquirida. Los contactos sexuales en los últimos 90 días están expuestos a gran peligro de sífilis temprana y habrá que tratarlos como si tuvieran sífilis adquirida temprana, sean o no seropositivos. Se hará todo intento, incluida la exploración física y la práctica de estudios serológicos, para definir el diagnóstico en tales pacientes.
- Debe someterse a examen clínico a todas las personas, incluido el personal nosocomial, que han tenido contacto muy cercano y no protegido con un pequeño con sífilis congénita temprana, antes de identificar la enfermedad o durante las primeras 24 h de tratamiento, en busca de lesiones dos a tres semanas después del contacto. Se practicarán métodos serológicos y se repetirán a los tres meses después del contacto, o antes en caso de surgir síntomas. Si se considera importante el grado de exposición, habrá que pensar en el tratamiento inmediato.

## **Tétanos**

### **(Trismo)**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** El tétanos generalizado (trismo) es un cuadro neurológico que incluye dicha manifestación (trismo) y espasmos musculares graves. Es causado por la neurotoxina producida por la bacteria anaerobia *Clostridium tetani* en una herida

contaminada. Su comienzo es gradual y abarca uno a siete días, y los síntomas evolucionan hasta espasmos musculares generalizados muy intensos que suelen ser agravados por cualquier estímulo externo. Los espasmos graves persisten durante una semana o más, y en personas que se recuperan ceden en un periodo de semanas.

El tétanos localizado se manifiesta en la forma de espasmos musculares locales en zonas vecinas a la herida. La variante cefálica es una disfunción de los pares craneales, que proviene de heridas infectadas en la cabeza y el cuello. Los dos trastornos preceden al tétanos generalizado.

**CAUSAS:** *Clostridium tetani*, que es el bacilo del tétanos, es un bacilo esporógeno, anaerobio y grampositivo. Contamina heridas y no causa destrucción tisular ni una respuesta inflamatoria. La forma vegetativa produce una endotoxina potente codificada por plásmido (tetanospasmina) que se liga a gangliósidos en la unión mioneural del músculo de fibra estriada y a las membranas neuronales de la médula espinal, lo que bloquea los impulsos inhibitorios a las motoneuronas. No se ha corroborado con tanta exactitud la acción de la toxina tetánica en el encéfalo y el sistema nervioso simpático.

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:** El tétanos es una enfermedad de distribución mundial; es más frecuente en climas cálidos y en meses de verano, en parte por la mayor frecuencia de heridas contaminadas, vinculadas con tales sitios y estaciones. El microorganismo que habita normalmente en la tierra y los intestinos de animales y seres humanos tiene una distribución amplísima en el entorno, especialmente en sitios en que es frecuente la contaminación con las excretas. Las heridas, identificadas o no, son los sitios de multiplicación del microorganismo y su elaboración de toxina. Las expuestas a un mayor peligro son las contaminadas, en particular las que tienen tejidos desvitalizados y traumatismo profundos y puntiformes. El tétanos neonatal es frecuente en muchos países en desarrollo en que las mujeres no son vacunadas adecuadamente contra la enfermedad, y se siguen todavía prácticas antihigiénicas para el cuidado del cordón umbilical. La vacunación activa amplia contra el tétanos ha modificado los aspectos epidemiológicos de la enfermedad en Estados Unidos, país en el cual se han notificado desde 1995 menos de 50 casos al año. El tétanos no es transmisible de una persona a otra.

El **periodo de incubación** varía de dos días a meses, y casi todos los casos surgen en término de 14 días. En los neonatos, el periodo de incubación va de cinco a 14 días; lapsos más breves se han vinculado con heridas contaminadas más intensamente, con un cuadro más grave y un pronóstico peor.

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:** El diagnóstico del tétanos se hace sobre bases clínicas al descartar otras causas de espasmos tetánicos, como sería la tetania hipocalcémica, reacciones por fenotiacinas, intoxicación por estricnina e histeria. Habrá que hacer intentos para identificar *C. tetani* en cultivos; sin embargo, el índice de confirmación diagnóstica es inadecuado y el hecho de que un cultivo sea negativo no descarta la presencia de la enfermedad. No debe utilizarse la concentración de antitoxina sérica protectora para descartar la posibilidad de tétanos.

#### **TRATAMIENTO:**

- El concentrado inmunoglobulínico antitetánico humano (*tetanus immune globulin*, TIG) se recomienda para tratar la enfermedad, en una sola dosis total de 3 000 a 6 000 U para niños y adultos. No se ha definido la dosis terapéutica óptima, y dosis incluso de 500 U han sido eficaces y han ocasionado menos molestias al paciente. Se pueden aplicar por vía intramuscular los preparados regulares. Algunas autoridades recomiendan infiltrar parte de la dosis en la zona alrededor de la herida a pesar de que no se ha demostrado la eficacia de esta

estrategia. Son antagónicos los resultados de estudios de los beneficios de la administración intrarraquídea de TIG. El preparado que se usa en Estados Unidos no ha sido aprobado ni formulado para uso intrarraquídeo o intravenoso.

- En países en que no se distribuye TIG puede obtenerse antitoxina tetánica equina, producto que desde hace algún tiempo ha sido retirado del mercado en Estados Unidos. La antitoxina equina se administra después de practicar pruebas adecuadas de sensibilidad y emprender desensibilización si es necesario (véase “Pruebas de sensibilidad en reacciones a sueros de animales” y “Desensibilización a sueros de animales”, sección 1).
- El concentrado inmunoglobulínico intravenoso contiene anticuerpos contra el tétanos y cabe pensar en su uso si no se dispone de TIG. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* no ha aprobado el uso de TIG para tal finalidad ni se ha precisado la dosis.
- Es necesario limpiar y desbridar de manera apropiada todas las heridas, en particular si hay necrosis extensa. En el tétanos neonatal no conviene la extirpación amplia del muñón umbilical.
- Son de gran importancia las medidas de apoyo y la farmacoterapia para erradicar los espasmos tetánicos.
- La administración oral o intravenosa de metronidazol (30 mg/kg al día a intervalos de 6 h; dosis máxima, 4 g/día) es eficaz para disminuir el número de formas vegetativas de *C. tetani* y es el antimicrobiano más indicado. Otra posibilidad sería usar penicilina G parenteral (100 000 U/kg al día a intervalos de 4 a 6 h; dosis máxima, 12 millones de unidades/día). Se recomienda un ciclo de 10 a 14 días.

**AISLAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO:** Se recomienda seguir las precauciones estándar.

#### **MEDIDAS PREVENTIVAS:**

**Atención de personas expuestas (cuadro 3-67).** Después de la inmunización primaria con toxoide tetánico, la antitoxina persiste en el organismo de casi todas las personas en concentraciones de protección durante unos 10 años como mínimo, y más tiempo después de la aplicación de una dosis de refuerzo.

- El uso del toxoide tetánico y TIG o la antitoxina para el tratamiento de la herida depende de las características de la misma y el antecedente de inmunización con el toxoide como se describe en el cuadro 3-67.
- Cualquier herida abierta es una fuente potencial de tétanos, pero existe un mayor peligro de contaminación en aquellas contaminadas con suciedad, excrementos, tierra o saliva. Las que contienen tejido desvitalizado que incluyen las necróticas o gangrenosas, el congelamiento, las lesiones por aplastamiento y avulsión y las quemaduras están predispuestas particularmente a la contaminación con *C. tetani*.
- Si la inmunización antitetánica es incompleta en el momento de tratar la herida, habrá que aplicar una dosis de la vacuna y completar la serie conforme al plan primario de vacunación. Debe administrarse concentrado inmunoglobulínico antitetánico en heridas en que puede ocurrir fácilmente tétanos en pacientes infectados del virus de inmunodeficiencia humana, sin importar sus antecedentes de inmunizaciones contra el tétanos.
- En la práctica habitual cuando se necesita el toxoide tetánico para profilaxia de heridas en niños de siete años o mayores, es conveniente utilizar los toxoides diftérico y tetánico (Td) de tipo adulto en vez del toxoide tetánico solo, de tal forma que como beneficio adicional se conserve la inmunidad a la difteria. Si

### Cuadro 3-67. Guía para la profilaxia tetánica en la asistencia habitual de heridas

Antecedente de aplicación de toxoide tetánico absorbido (dosis)	Heridas pequeñas limpias		Todas las demás heridas <sup>1</sup>	
	Td <sup>2</sup>	TIG <sup>3</sup>	Td <sup>2</sup>	TIG <sup>3</sup>
<3 o se desconoce	Sí	No	Sí	Sí
≥3 <sup>4</sup>	No <sup>5</sup>	No	No <sup>6</sup>	No

Td, vacuna de toxoides de difteria y tétanos para el adulto; TIG, concentrado inmunoglobulínico antitetánico (humano).

- <sup>1</sup> Por ejemplo (pero no exclusivamente), heridas contaminadas con suciedad, excremento, tierra y saliva; lesiones puntiformes; avulsiones y heridas como consecuencia de proyectiles, aplastamiento, quemaduras y congelamiento.
- <sup>2</sup> En el caso de niños menores de siete años de edad se recomienda la vacuna triple (toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular de tos ferina [DTaP]); si está contraindicada la vacuna contra la tos ferina, se aplica la vacuna de toxoides de difteria y tétanos (DT). Para niños de siete años o mayores se recomienda la vacuna de difteria y tétanos (Td).
- <sup>3</sup> Hay que usar la antitoxina tetánica equina si se cuenta con ella en caso de que no se distribuya concentrado inmunoglobulínico antitetánico (TIG).
- <sup>4</sup> Si el niño ha recibido sólo tres dosis del toxoide fluido, habrá que aplicar una cuarta dosis, de preferencia toxoide adsorbido. A pesar de que su uso está aprobado, rara vez se utiliza el toxoide tetánico fluido.
- <sup>5</sup> Sí, si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis.
- <sup>6</sup> Sí, si han transcurrido más de cinco años desde la última dosis. No se necesitan aplicaciones más frecuentes de las dosis de refuerzo porque pueden agravar los efectos adversos.

conviene aplicar una dosis de refuerzo en la profilaxia de heridas en niños menores de siete años, habrá que utilizar la vacuna triple, es decir con toxoides diftérico y tetánico y acelular de tos ferina (diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis, DTaP), salvo que esté contraindicada esta última (véase “Tos ferina” en esta sección), y en esta situación se recomienda la aplicación de toxoides de difteria y tétanos (*diphtheria and tetanus toxoids*, DT).

- Cuando se necesita TIG para profilaxia de la herida, se la aplica por vía intramuscular en una dosis de 250 U. Conviene utilizar la antitoxina tetánica equina si no se dispone de TIG después de someter a pruebas adecuadas al paciente en cuanto a sensibilidad (véase “Pruebas de sensibilidad a reacciones a sueros de animales”, sección 1). No se dispone de la antitoxina equina en Estados Unidos. Si se aplican simultáneamente el toxoide tetánico y TIG y la antitoxina tetánica equina, será mejor utilizar jeringuillas y sitios independientes. La administración de TIG o de la antitoxina equina no es motivo para no emprender la vacunación activa con toxoide tetánico. Se harán intentos para emprender tal medida y terminarla. La administración simultánea del toxoide tetánico, o después de un intervalo de haber recibido el concentrado inmunoglobulínico, no altera sustancialmente la síntesis de aparición de anticuerpos protectores.
- Sea cual sea el estado de vacunación hay que limpiar y desbridar lo mejor posible las heridas sucias si se advierte en ellas suciedad o tejido necrótico. En ellas se hará tratamiento quirúrgico inmediato para eliminar todo el tejido desvitalizado y cuerpos extraños como parte esencial de la profilaxia antitetánica. No es necesario ni apropiado desbridar extensamente lesiones puntiformes.

**Vacunación.** La vacunación activa con toxoide tetánica está indicada en todas las personas. En lo que se refiere a todas las indicaciones, la medida anterior se realiza por

medio de vacunas que contienen toxoide diftérico. La vacuna se aplica por vía intramuscular y puede utilizarse junto con otras (véase “Administración simultánea de múltiples vacunas”, sección 1). La vacunación con toxoide tetánico se sustituye con las vacunas del conjugado de *Haemophilus influenzae* de tipo b que contengan dicho toxoide (PRP-T). En la figura 1-1 y en el cuadro 1-6 se plantean las recomendaciones para utilizar las vacunas que contienen toxoides tetánico y diftérico y son las siguientes:

- El plan de vacunación de niños de dos meses de edad hasta los siete años (fig. 1-1 y cuadro 1-6) debe incluir cinco dosis de vacuna que contenga toxoides tetánico y diftérico. Las tres primeras dosis serán de la vacuna triple (DTaP) aplicadas a intervalos de dos meses, desde los dos meses de vida, aproximadamente. Se recomienda aplicar una cuarta dosis seis a 12 meses después de la tercera, por lo común cuando el niño tiene 15 a 18 meses (véase “Tos ferina”, en esta sección). También se recomienda aplicar otra dosis más de la vacuna triple antes que el niño comience el ciclo escolar (kindergarten o escuela primaria) entre los cuatro y seis años de vida, salvo que la cuarta dosis se haya aplicado después de los cuatro años de edad. La vacuna triple se puede aplicar junto con otras más (véase “Administración simultánea de múltiples vacunas”, sección 1).

El plan de vacunación contra el tétanos y la difteria en niños menores de siete años en quienes está contraindicada la vacuna contra la tos ferina (véase “Tos ferina”, en esta sección) debe incluir DT y no la vacuna triple (DTaP), de este modo:

- En el caso de niños menores de un año de vida, se aplican tres dosis de DT a intervalos de dos meses; se aplicará una cuarta dosis seis a 12 meses después de la tercera, y la quinta se administrará antes de que el niño comience su ciclo escolar entre los cuatro y seis años de vida.
- En los niños de uno a seis años que no han recibido previamente preparados como DT, DTaP y los toxoides diftérico y tetánico y la vacuna contra tos ferina (*diphtheria and tetanus toxoids and pertussis*, DTP), habrá que aplicar dos dosis de DT con una diferencia de dos meses en promedio, para seguir con una tercera dosis seis a 12 meses más tarde y completar la serie inicial. La vacuna DT puede aplicarse junto con otras más. Antes de que el niño comience a ir a la escuela, entre los cuatro y seis años de vida, se recomienda aplicar una dosis más, salvo que la dosis previa se haya aplicado después del cuarto año de edad.
- En niños de uno a seis años de vida que han recibido una o dos dosis de DTaP, DTP o DT en el primer año de vida, y en quienes está contraindicada más dosis de vacuna contra tos ferina, habrá que administrar dosis adicionales de DT hasta que el niño reciba un total de cinco dosis de toxoides de difteria y tétanos para cuando comience su ciclo escolar. La cuarta dosis se administra seis a 12 meses después de la tercera. No se aplica la quinta dosis de la etapa preescolar si la cuarta se administró después de los cuatro años de vida.
- En caso de niños que han recibido un número de dosis menor de las recomendadas de vacuna contra tos ferina, pero que han recibido el número recomendado de dosis de DT correspondiente a su edad (p. ej., aquellos en quienes el plan de vacunación se comenzó con DT y que recibieron después el DTaP [o DTP]), se administrarán dosis de vacuna triple para completar el plan de vacunación recomendado contra tos ferina (véase “Tos ferina”, en esta sección). Sin embargo, el número total de dosis de los toxoides de difteria y tétanos (en las formas de DT, DTaP o DTP) no debe exceder de seis antes de cumplir el niño siete años.

Otras recomendaciones en la vacunación contra tétanos y difteria, que incluyen las correspondientes a niños de mayor edad, son las siguientes:

- Para niños que han cumplido siete años (cuadro 1-6) la vacunación antitetánica se hará con Td (es decir, los toxoides de difteria y tétanos para adultos). El preparado Td no contiene más de 2 Lf (unidades de floculación) de toxoide diftérico por dosis, en comparación con 6.7 a 25.0 Lf por dosis en la vacuna triple y el preparado DT para utilizar en lactantes y niños de corta edad. Ante el hecho de que la vacuna Td tenga una dosis menor del toxoide de difteria, habrá menor posibilidad de que las vacunas DTaP o DT produzcan reacciones adversas en niños de mayor edad y adultos. Se aplican dos dosis a intervalos de uno o dos meses, y se usa una tercera dosis seis a 12 meses después de la segunda.
- Una vez completada la serie inicial de vacuna a los cuatro a seis años de vida, se recomienda aplicar una dosis de refuerzo de los toxoides de difteria y tétanos (en presentación Td) entre los 11 y 12 años de vida, pero que no exceda de los 16 años, y a partir de esa fecha, cada 10 años. El periodo decenal se fija desde la fecha en que se aplicó la última dosis, independientemente de que se haya usado como parte de la vacunación habitual en la niñez o como elemento de la atención de heridas. Se ha comprobado que dura largo tiempo la inmunidad conferida por los preparados del toxoide tetánico adsorbidos, razón por la cual no conviene aplicar los refuerzos con una frecuencia menor de 10 años, y pudiera vincularse con una mayor incidencia e intensidad de reacciones adversas.
- Si han transcurrido más de cinco años desde la última dosis, habrá que pensar en una dosis de refuerzo de Td para personas que participarán en expediciones a lugares selváticos en que quizá no se disponga fácilmente de las dosis de refuerzo contra el tétanos.
- La prevención del tétanos neonatal se logra por la vacunación prenatal de una mujer que no había estado vacunada. Las embarazadas que no completaron su serie primaria deben ser sometidas a tal medida antes del parto, si el tiempo lo permite. Si no se cuenta con tiempo suficiente se aplicarán dos dosis de Td cuando menos con una diferencia de cuatro semanas, y la segunda dosis se aplicará como mínimo dos semanas antes del parto. No está contraindicado en el embarazo la aplicación de toxoide tetánico ni toxoides diftérico y tetánico.
- Siempre se emprenderá la vacunación activa contra el tétanos en la fase de convalecencia de la enfermedad, porque este cuadro mediado por una exotoxina por lo común no confiere inmunidad a ella.

**Reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones.** Se han notificado casos de reacciones anafilácticas graves, síndrome de Guillain-Barré y neuritis braquial atribuibles al toxoide tetánico, pero son raras. No se ha observado un mayor peligro de que surja el síndrome mencionado con el empleo de la vacuna de DTaP en niños y por esa razón no se recomienda seguir precauciones especiales cuando se vacune a niños con el antecedente del síndrome comentado.

La reacción anafiláctica inmediata a la vacuna que contiene toxoides de tétanos y difteria (es decir, DTaP, DT o Td) constituye contraindicación para aplicar más dosis, salvo que el paciente se haya desensibilizado a tales toxoides (véase "Tos ferina", en esta sección). Ante la incertidumbre sobre cuál componente de la vacuna (difteria, tétanos o tos ferina) es el causante de tal reacción y la importancia de la vacunación antitetánica, conviene que las personas que muestran reacciones anafilácticas sean enviadas a un alergólogo para su valoración y posible desensibilización.

**Otras medidas preventivas.** La esterilización de los abastos de hospital evitará los casos raros de tétanos que a veces surgen en nosocomios por suturas, instrumentos o material de enyesado contaminados.

Para evitar el tétanos neonatal, las medidas preventivas (además de la vacunación materna) comprenden programas de vacunación en la comunidad para jóvenes adolescentes y mujeres en edad de procreación y el entrenamiento adecuado de las parteras en cuanto a recomendaciones para la vacunación y la práctica de una técnica estéril.

## Tifus endémico

(Tifus por pulgas o murino)

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS:** El tifus transmitido por pulgas se asemeja al epidémico (transmitido por piojos), pero suele ser menos grave, su comienzo es menos repentino y los síntomas sistémicos menos intensos. En niños de corta edad el cuadro es benigno. La fiebre se acompaña de cefalea y mialgias persistentes. En forma típica surge una erupción entre el cuarto y el séptimo día de la enfermedad, de tipo macular o maculopapular, dura cuatro a ocho días y tiende a permanecer circunscrita, con pocas lesiones y sin hemorragia. El trastorno rara vez dura más de dos semanas y pocas veces hay afeción visceral.

**CAUSAS:** El tifus transmitido por pulgas es causado por *Rickettsia typhi* (antes *Rickettsia mooseri*) y por *Rickettsia felis*.

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:** Las ratas son los reservorios naturales pues en ellas la infección no es manifiesta. También se pueden infectar las zarigüeyas y los gatos y perros domésticos, y servir de hospedadores. El vector para la transmisión entre las ratas y los seres humanos es la pulga de rata (por lo común *Xenopsylla cheopis*). El mecanismo consiste en la frotación de los excrementos infectados de pulga en la piel o las membranas mucosas no indemnes, o bien se le inhala en la forma de aerosol. La distribución de la enfermedad es mundial; tiende a surgir más a menudo en adultos y en los varones y más frecuentemente de abril a octubre. Es rara en Estados Unidos, y casi todos los casos aparecen en el sur de California y de Texas, la costa del golfo en su porción sureste y en Hawaii. El principal factor de peligro para contraer la infección es la exposición a las ratas y sus pulgas, aunque a menudo no se tiene el antecedente de tal situación. En algunas regiones, el ciclo clásico de rata-pulga-rata ha sido sustituido por otro peridoméstico en que participan gatos, perros y zarigüeyas y sus pulgas.

El **periodo de incubación** va de seis a 14 días.

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:** Los títulos de anticuerpos medidos por la prueba de inmunofluorescencia indirecta, el inmunoanálisis enzimático, el método de aglutinación de látex o de fijación de complemento alcanza su máximo en cuatro semanas después de la infección. El diagnóstico se confirma con el incremento cuádruple de los títulos entre las muestras de suero de fase aguda y convalecencia, y un inmunoanálisis enzimático específico del anticuerpo IgM puede ser útil para confirmar el diagnóstico clínico. Sin embargo, por medio de los métodos serológicos es imposible diferenciar entre el tifus murino y el epidémico (por piojos), sin pruebas de absorción cruzada de anticuerpos, que no se practican en todos los laboratorios. El aislamiento del microorganismo en cultivo es posible, pero es peligroso y necesita la participación de laboratorios especializados.

**TRATAMIENTO:** La doxiciclina por vía intravenosa u oral es el fármaco más indicado (2.2 mg/kg cada 12 h; dosis máxima 300 mg/24 h). La terapia debe hacerse durante