



REUNIÓN CON EL EXPERTO. " PATOLOGÍA INFECCIOSA "

M^a del Pilar Lupiani Castellanos.
Grupo de Patología Infecciosa AEPap. UGC Joaquín Pece. San Fernando. Cádiz.

Ana Cubero Santos.
Grupo de Patología Infecciosa AEPap. CS El Progreso. Badajoz.

Agradecimientos:
Alicia Berghezan Suárez, Olga Ramírez Balza
y M^a Rosa Albañil Ballesteros y al resto del GPI de AEPap
por el apoyo y la ayuda recibida.

ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA

Pregunta: ¿Cuándo debemos sospecharla?

La Enfermedad por Virus Zika, que se transmite por la picadura del mosquito del género *Aedes* (el *A. aegypti* o el *A. albopictus* [mosquito tigre]), es una enfermedad emergente, que ha creado alarma pues aunque está cursando en muchos casos como infección leve e incluso asintomática, tiene importancia en las mujeres embarazadas, por los problemas que pueden aparecer en el feto y en el RN^{1,2}.

Los primeros casos se diagnosticaron en 1952 en África y se ha ido extendiendo tanto por África como por Asia y América, desde donde en 2015 se comenzaron a notificar miles de casos con una extensión muy rápida³.

El mosquito adquiere el virus al picar a una persona infectada y se lo transmite al picar a otra sana. El *A. aegypti* vive en las zonas tropicales y subtropicales, mientras el mosquito tigre vive en zonas templadas. En España lo encontramos en la cuenca Mediterránea, País Vasco y Aragón. Esto nos lleva a no poder descartar posibles casos autóctonos tras la picadura a partir de algún caso importado².

El Comité de Emergencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró, a día 1 de febrero de 2016, LA INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA UNA EMERGENCIA DE SALUD PÚBLICA INTERNACIONAL.

Pregunta ¿Qué síntomas nos deben poner sobre la pista y hacer sospechar esta enfermedad?

La debemos sospechar de pacientes procedentes de las zonas de alta prevalencia que presentan fiebre y erupción cutánea.

Pregunta: ¿Cuál es la evolución esperable de esta enfermedad?

Tras la picadura y un periodo de incubación de 3-12 días, pueden aparecer síntomas que suelen durar entre 2-7 días.

La clínica puede pasar desapercibida o muy leve hasta una sintomatología florida con fiebre, erupción cutánea, dolor articular, conjuntivitis, mialgias y cefaleas. A veces se diagnostican erróneamente como Dengue o Chikunguya. Se ha observado que en zonas epidémicas raramente han aumentado los casos de meningitis o mielitis pero si han incrementado los casos de Guillain Barre^{4,5}.

Pregunta: ¿Cuáles son las formas de transmisión de esta infección?

El virus no solo se detecta en sangre sino también en saliva, orina, leche materna, semen, secreciones genitales femeninas. Aún no se han descrito contagio a través de la leche materna por lo que actualmente no está contraindicada. Si se han descrito casos de transmisión sexual y el virus puede estar presente en el semen hasta 6 meses después de haber padecido la infección. La OMS recomienda relaciones sexuales seguras al menos durante 6 meses desde el viaje a zonas endémicas tanto en hombres como en mujeres de riesgo.

Pregunta: Se ha hablado mucho en el último año sobre los problemas de este virus en las embarazadas y su potencial repercusión en el feto. ¿Podrías infor-



marnos acerca de en que fases del embarazo o parto se puede producir el contagio y sus consecuencias?

Existe la transmisión vertical tanto en el embarazo como en el parto. Las alteraciones en el feto pueden incluir microcefalia, alteraciones auditivas o visuales y retraso del crecimiento. La microcefalia es la que va a diferenciar el grado de crecimiento cerebral y la afectación del SNC y las alteraciones neurológicas.

Pregunta: ¿De qué herramientas disponemos actualmente para el diagnóstico de este virus?

En las dos primeras semanas PCR, en sangre. El tiempo para la detección del virus por PCR en sangre es breve, estimándose hasta un máximo de 7 días desde el inicio de los síntomas. En el caso de la PCR en orina la detección es algo más prolongada, hasta 20 días.

Si la PCR es positiva confirma la infección pero si es negativa no la excluye, por lo que en estos casos ante la duda hay que realizar Ig M específica (positiva desde el 4^o-5^o día hasta la 14 semana)⁴.

Pregunta: ¿En el momento actual se dispone de algún tratamiento frente a este virus?

En este momento solo hay tratamiento sintomático.

Antitérmicos (no usar el ibuprofeno hasta que no se haya descartado el dengue por el riesgo de aparición de complicaciones hemorrágicas), buena hidratación y reposo.

Pregunta: ¿Qué medidas de prevención se recomiendan para personas que tengan que permanecer en zonas donde circula el Zika?

Lo principal es evitar la picadura de mosquitos para prevenir la infección por Zika,



<https://espanol.cdc.gov/es/travel/page/zika-travel-information>

Las embarazadas que vivan en esos países o tengan obligatoriamente que viajar a ellos, deben seguir las mismas precauciones que la población general.



- Cubrir la piel expuesta con camisas de manga larga, pantalones y sombreros;
- En cada casa: mosquiteras, protección puertas y ventanas.
- Usar repelentes recomendados por las autoridades de salud y de la manera que lo indica la etiqueta; los repelentes de mosquitos que contenga DEET (dietiltoluamida) o picaridina o icaridina, son los que cuentan con los mayores niveles de seguridad para su uso en niños pequeños y durante el embarazo y lactancia. Aplicarlo en áreas expuestas del cuerpo, y por encima de la ropa cuando esté indicado. El uso de repelentes que contengan DEET no se recomienda en niños menores de 3 meses de edad.
- En los alrededores es muy importante buscar posibles focos de criaderos de mosquitos (tales como aguas estancadas) y eliminarlos.

Se recomienda que las mujeres embarazadas y los lactantes no viajen a países endémicos.

Pregunta: Tras el diagnóstico de un caso de Zika en nuestro medio. ¿Hay alguna medida que debemos tomar, a nivel de control epidemiológico?

La infección por virus Zika es una enfermedad de declaración obligatoria.

No existe riesgo de contagio por contacto, por lo que no se indican medidas de aislamiento.

El control del mosquito es la única medida que puede lograr la interrupción de la transmisión de los virus dengue, Zika y chikungunya.

DIAGNÓSTICO DE TOS FERINA

Pregunta: La tos ferina es una infección cuya incidencia ha aumentado en los últimos años tanto en España como en otros países con políticas y tasas vacunales similares. ¿Podrías hacernos un recuerdo acerca de esta enfermedad?

La tos ferina es una infección bacteriana de vías respiratorias provocada por la *Bordetella pertussis* o *parapertussis*. Puede afectar a cualquier edad siendo más peligrosa en los menores de 6 meses y sobre todo en los no vacunados⁶.

Desde los años 50 con la introducción de la vacuna hubo una importante disminución, pero no una desaparición, pues tanto la vacunación como el padecer la enfermedad no induce inmunidad permanente, observándose en las dos últimas décadas un aumento de la incidencia⁷.

Presenta una alta contagiosidad, sin estacionalidad, presentando una tasa de ataque de hasta el 90% de los contactos en el domicilio no inmunes. Se trasmite persona a persona a través de las gotitas expelidas en los accesos de tos con un periodo de incubación de 9-10 días con un rango de 6-20 días. No hay evidencia de portadores asintomáticos.

A nivel mundial, según la OMS, la tosferina se encuentra en el 5º lugar como causa de muerte por enfermedad inmunoprevenible en menores de 5 años. Es un importante problema de salud pública en el mundo causando entre 20-40 millones de infecciones al año y se estima que es responsable de 200000-400000 muertes anuales, la mayoría niños. Puede ser causa de muerte en los lactantes pequeños, sobre todo en los menores de 3 meses, en todo el mundo.

Los adolescentes y adultos suelen presentar cuadros atípicos o subclínicos, siendo la fuente de infección para los lactantes, que son muy susceptibles y presentan los cuadros más graves, sobre todo, los menores de 6 meses que no han finalizado la primovacunación y dentro de ellos los menores de 2 meses antes de comenzarla⁸.

Situación epidemiológica en España: En 2013 el Ministerio de Sanidad pública "La Revisión del Programa de Vacunación frente a la Tos Ferina en España". Con una cobertura de un 95%, la incidencia de la enfermedad fue disminuyendo,



pero a pesar de esto la enfermedad continúa presentando un patrón cíclico cada 3-4 años. La última onda epidémica comenzó en 2010 con 1,9 casos/100000 habitantes con un ascenso rápido en 2011 a 7,02/100000 habitantes, manteniéndose así en los años siguientes, en 2012 con 7,4/100000 habitantes, 2013 con 5,02/100000 habitantes y en 2014 17/100000 habitantes. En 2010 se produjeron 3 muertes en ese año, 8 muertes en 2011 y 6 muertes en 2012⁸.

Pregunta: ¿Qué clínica puede presentar?

El cuadro clínico comienza con una fase catarral, se sigue de una fase paroxística y terminando con la fase de convalecencia⁹. En la fase catarral, con una duración de alrededor de dos semanas, presenta congestión nasal y conjuntival, estornudos y no siempre fiebre baja.

En la fase paroxística se presenta tos en accesos que puede acabar en un estridor, "gallo", inspiratorio, de predominio nocturno, provocando vómitos a menudo. Puede durar hasta 4-6 semanas. En los accesos las lactantes y niños pequeños pueden presentar cianosis facial, aparece un color azulado alrededor de la boca y agotamiento tras los accesos.

En la fase de convalecencia comienzan a disminuir los síntomas de forma progresiva. Su duración está alrededor de las 2-3 semanas aunque se puede prolongar hasta las 10.

En edades tempranas, recién nacido, lactantes menores de 2 meses y prematuros, el cuadro puede presentar mayor gravedad causando apneas y cianosis sin presentar tos.

En adolescentes y adultos la tos persistente suele ser el único síntoma, ésta dura más de 2 semanas de evolución.

Pregunta: ¿De qué herramientas disponemos para su diagnóstico? ¿sería adecuado disponer de ellas en Atención Primaria?

EL diagnóstico en muchas ocasiones no es fácil al principio porque los síntomas en la fase catarral pueden ser muy inespecíficos. Para realizar una buena profilaxis sería conveniente un rápido diagnóstico para cortar la cadena de transmisión y reducir la morbimortalidad y se debería basar en las pruebas microbiológicas.

Tanto para el cultivo como para la PCR precisan recoger una muestra de la nasofaringe con hisopos que no sean de algodón (son tóxicos para la Bordetella)^{10,11,12}.

Fase enfermedad	cultivo primeras dos semanas	PCR ^{a, b} Primeras 3 semanas hasta cuarta	Serología ^c a partir de tercera o cuarta semana
especificidad	100 %	86-98% (falsos + por contaminación)	
sensibilidad	50-70%	el 96-99%	
Interferencia con tto	Sí tras 48 horas de inicio permite la tipificación molecular de las cepas	no	
Interferencia con vacunación reciente			sí
Demora de resultados	días	<24horas	¿?

a) PCR cuantitativa en tiempo real (rt-PCR), que detecta menor cantidad de ADN en menos tiempo y tiene menos falsos positivos
 b) Son recomendables los test que incluyen la determinación de múltiples secuencias además de la IS481, como la IS1001, IS1002, el gen de la toxina pertúsica, gen de la porina, gen del adenilatociclasa y el gen recA, ya que mejoran la especificidad y permiten distinguir los distintos tipos de Bordetella (B. pertussis, B. parapertussis, B. bronchiseptica, B. holmesii).
 c) positividad: seroconversión o aumento en el nivel de anticuerpos respecto a una muestra inicial o cuantificación de anticuerpos en una sola muestra entre cuatro y doce semanas del inicio de la tos +2-3DS respecto a valores de sueros controles o superiores al percentil 99%



Dado que se precisa hacer un diagnóstico rápido sería conveniente que la prueba de la PCR estuviera disponible en AP.

Aunque la contagiosidad de la tos ferina es máxima durante los primeros días, una persona con tos ferina sin tratamiento antibiótico es contagiosa desde el comienzo de la fase catarral hasta 2 semanas después del inicio de la tos paroxística (aproximadamente 21 días). Cuando se trata adecuadamente la contagiosidad desaparece a los 5 días de un tratamiento eficaz.

FARINGOAMIGDALITIS

Pregunta: La faringoamigdalitis aguda (FAA), es una de las patologías más frecuentes en nuestras consultas de pediatría de Atención Primaria. En ocasiones, puede ser difícil confirmar una etiología vírica o bacteriana en base solo a criterios clínicos y epidemiológicos. ¿En qué pruebas complementarias de laboratorio podríamos apoyarnos?

Existen en la actualidad test de detección antigénica rápida del estreptococo (TDR) (se basan en la extracción rápida o enzimática del antígeno carbohidrato específico de la pared celular del EbhGA) con una precisión diagnóstica muy próxima a la del cultivo, con una buena selección de los pacientes a los que se les realice, (sensibilidad 84-99%, especificidad 95-99%) y cuyo resultado se obtiene entre 5-10 minutos. Son específicos para el EbhGA y no detectan a los del grupo C y G, que no producen fiebre reumática^{13,14}.

La técnica de recogida de la muestra es esencial para evitar resultados erróneos y fallos. La muestra se recoge con un hisopo raspando en la superficie de ambas amígdalas y en los pilares posteriores de la faringe. Es importante evitar el contacto con la mucosa bucal y lingual y con la saliva.

En Extremadura el test rápido no está disponible en Atención Primaria y en las urgencias hospitalarias, no en todas.

Pregunta: Son muchas las Guías o documentos consenso publicadas acerca de este tema. Muchas veces nos surgen dudas en nuestro día a día acerca de cuando y como tratar. ¿Podrías actualizarnos al respecto?

El tratamiento antibiótico debería realizarse en las infecciones por EbhGA para evitar la transmisión, acortar el curso de la enfermedad, evitar la aparición de secuelas tanto supuradas como no supuradas¹³.

Basándonos en el uso racional del antibiótico, deberíamos utilizar los que cubriendo al EbhGA conlleven un menor gasto, con un espectro más bajo (disminuir la aparición de cepas resistentes). Lo ideal sería tratar solo a los pacientes confirmados tanto por TDR como por cultivo exudado faríngeo^{15,16,17}.

La penicilina se sigue considerando tratamiento de elección (por su bajo coste y espectro reducido).

La penicilina V (fenoximetilpenicilina) (vía oral (vo)) en <27kg 250 mg/12h y en >27kg 500mg/12 horas, durante 10 días.

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	VÍA	DOSIFICACIÓN	DURACIÓN
Penicilina V Fenoximetilpenicilina potásica	Penilevel® Sobres 250 mg	Oral	< 27kg, 250mg/12h > 27kg, 500mg/12h	10 días
Fenoximetilpenicilina benzatina	Benoral® Suspensión 250000UI/5mL	Oral	< 27kg, 8mL/12h > 27kg, 16mL/12h	10 días



No se puede administrar con alimentos pues se altera su absorción (administrar una hora antes o dos horas después de una comida principal).

La fenoximetilpenicilina benzati-

La penicilina G benzatina (intramuscular (IM)), cuya administración es muy dolorosa, solo se recomendaría en casos de vómitos o ante la sospecha de mal cumplimiento del tratamiento vía oral. La dosis de <27kg 600000 UI y >27kg 1200000 UI, en dosis única.

La amoxicilina, que es efectiva, presenta mejor adherencia al tratamiento, no se modifica su absorción por la ingesta de alimentos, si bien su espectro es más amplio. Actualmente se considera de primera elección junto con la fenoximetilpenicilina. La dosis sería a 50 mg/kg/día cada 12-24 horas, con dosis máxima de 500mg cada 12h o de 1g cada 24h.

En alérgicos a la penicilina, reacción retardada no mediada por IgE, se puede utilizar cefalosporina de 1ª generación.

Cefadroxilo 30 mg/kg/día cada 12h durante 10 días (vo) (máximo 1g al día).

En alérgicos a la penicilina, reacción inmediata, mediado por IgE, macrólidos

Azitromicina 20mg/kg /día dosis única, durante 3 días (vo) (máximo 500mg)

Si hay resistencias a macrólidos de 14 ó 15 átomos:

Josamicina 30-50 mg/kg/día, cada 12h durante 10 días (vo) (máximo 1g al día).

Clindamicina 20-30 mg/kg/día, cada 8-12h durante 10 días (vo) (máximo 900mg al día).

Diacetato de midecamicina: 40 mg/kg/día, cada 12h durante 10 días (vo) (máximo 1,5g al día).

OTITIS MEDIA AGUDA (OMA)

Pregunta: La OMA es, al igual que las FAA de las que ya hemos hablado, una de las enfermedades más frecuentes en la infancia. ¿Qué criterios clínicos la definen?

Definición OMA: Presencia de líquido en el oído medio con signos y síntomas de infla-

mación aguda, como la hiperemia timpánica intensa, la otalgia y el abombamiento, que en lactantes se suele manifestar como irritabilidad, llanto, insomnio o rechazo del alimento, vómitos o diarrea^{18,19}.

Pregunta: ¿Cuáles han sido tradicionalmente los gérmenes más frecuentemente implicados en esta patología? ¿Consideras que ha habido cambios en los últimos años con la introducción de nuevas vacunas?

Los agentes bacterianos que con más frecuencia se aislaban en nuestro medio antes de la introducción de la vacuna antineumocócica eran *Streptococcus pneumoniae* (35%), *Haemophilus influenzae no tipificable* (25%), *Streptococcus pyogenes* (3-5%), *Staphylococcus aureus* (1-3%) y *Moraxella catarrhalis* (1%). La etiología viral está poco documentada por las dificultades que ha planteado su detección. Se discute el papel de los virus en esta patología, ya que no se sabe si son agentes causales o simplemente aislados sin significación clínica²⁰.

En los últimos años, desde la introducción de las vacunaciones antineumocócicas conjugadas 7-valente y posteriormente la 13-valente (ya introducida en todos los calendarios autonómicos), así como debido a la propia ecología del neumococo, se están produciendo cambios en la colonización nasofaríngea, con disminución de los neumococos más agresivos y más resistentes a los antibióticos, observándose un ligero incremento del *Haemophilus influenzae no tipificable*.

Pregunta: ¿De qué herramientas disponemos actualmente para su diagnóstico?

El diagnóstico se basa en el cumplimiento de tres criterios^{21,22}:

1.- Síntomas y signos de presentación aguda.

2.-Presencia de exudado en oído medio, manifestado por:

Abombamiento timpánico.

Nivel hidroaéreo.

Otorrea (no debida a otitis externa).



Timpanograma plano (timpanometría).

Alteración de la movilidad timpánica, limitada o ausente.

Tanto la timpanometría como la otoscopia neumática aproximan al diagnóstico de derrame u ocupación de oído medio.

3.- Síntomas o signos de inflamación en oído medio:

Hiperemia timpánica marcada, el abombamiento de la membrana. Otalgia/irritabilidad con interferencia en la actividad normal o el sueño. En lactantes habría que valorar síntomas alternativos a la otalgia: rechazo de la alimentación, irritabilidad, diarrea, fiebre. La otalgia, síntoma tradicionalmente considerado específico, sólo aparece en la mitad de los casos.

Según las últimas recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (2013) puede hacerse el diagnóstico de OMA en los siguientes supuestos:

Abombamiento moderado o intenso del tímpano o presencia de otorrea reciente (descartada otitis externa).

Abombamiento timpánico discreto y reciente (menos de 48 horas), otalgia (o sus equivalentes) o eritema intenso de la membrana timpánica.

Pregunta: La otitis media es una de las principales causas de prescripción de antibióticos en los países desarrollados. Es nuestra responsabilidad como pediatras luchar porque se haga un uso racional de los mismos. ¿Podrías recordarnos en qué ocasiones es necesario usar antibioterapia como primera línea de tratamiento?

Tratamiento sintomático con analgésicos durante 24-72 h en pacientes mayores de 6 meses, que no presenten factores de riesgo, OMA grave (otalgia intensa, fiebre $>39^{\circ}$), otorrea, u otitis bilateral²³.

Pregunta: ¿Qué puedes comentarnos acerca de la utilidad de mucolíticos o antihistamínicos en la OMA?

No existe evidencia de que mucolíticos y antihistamínicos sirvan para aliviar

los síntomas o mejorar la evolución de la OMA.

El inicio de la terapia antibiótica podría ser diferido y consensuado con los padres, cuando no haya mejoría o se produzca un empeoramiento de los síntomas y signos en las siguientes 24-72 h y siempre que se pueda garantizar un seguimiento del paciente.

Se pueden presentar curaciones espontáneas: *M. catharrallis* 75% *H. influenzae* 50% *S. pneumoniae* 17%.

El tratamiento indiscriminado de niños con un diagnóstico dudoso ha favorecido el desarrollo de resistencias bacterianas.

Tratar el dolor durante 24-48 horas con los analgésicos habituales:

Paracetamol 10-15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas (vo).

Ibuprofeno 5-10 mg/kg/dosis cada 6-8 horas (vo). Este presenta mejor perfil de acción por su doble efecto analgésico y antiinflamatorio.

Pregunta: ¿En qué ocasiones sí que sería adecuado iniciar tratamiento antibiótico desde el inicio de los síntomas?

La mayoría de las guías recomiendan tratamiento antibiótico inicial en²³:

Niños menores de seis meses.

Niños menores de dos años con OMA bilateral, síntomas severos (fiebre $>39^{\circ}$, otalgia intensa de más de 48 horas de evolución, afectación del estado general) u otorrea (no debida a otitis externa).

Niños mayores de 2 años con síntomas severos u otorrea.

Niños de cualquier edad en los que no se pueda garantizar un adecuado seguimiento.

La amoxicilina vía oral (vo) continúa siendo el antibiótico de elección para la OMA porque ofrece una cobertura adecuada de las bacterias implicadas, mejor actividad entre todos los β -lactámicos frente a neumococo con resistencia intermedia a la penicilina, relativamente pocos efectos adversos. Ningún antibiótico ha mostrado ser superior en ensayos clínicos. Tradicionalmente, la duración aconsejada de la antibioterapia ha sido un mínimo de diez días, no obstante, para niños mayores de dos años con otitis media aguda



no complicada puede ser suficiente con 5-7 días. Ello facilitaría el cumplimiento de la prescripción, disminuiría los efectos indeseables, entre ellos la aparición de resistencias bacterianas.

En nuestro país existe consenso sobre la necesidad de incrementar la dosis de amoxicilina a 80-90 mg/kg/día repartidas cada 8-12 horas (dosis máxima 3 g/día). No obstante, esta situación puede verse modificada en los próximos años por el impacto de las vacunas conjugadas frente a neumococo.

Tradicionalmente, tanto la amoxicilina como la amoxicilina-clavulánico se han empleado en pautas de tres dosis diarias, ensayos clínicos y revisiones publicados en los últimos años demuestran que altas dosis de amoxicilina repartidas cada 12 horas permiten mantener adecuadas concentraciones en el foco infeccioso y tienen resultados comparables.

Indicaciones establecidas para utilizar amoxicilina-clavulánico (vo) o cefuroxima-axetilo (en mayores de 3 meses) (vo) de primera elección: Menores de 6 meses, OMA grave en menores de 2 años (fiebre $>39^{\circ}$, bilateralidad, otorrea), antecedentes familiares de secuelas óticas por OMA, OMA recurrente con historia de fracaso terapéutico previo con amoxicilina, OMA con conjuntivitis purulenta (etiología más frecuente *H. Influenzae*), tratamiento antibiótico previo con amoxicilina en los últimos 30 días. La dosis de amoxicilina-clavulánico, similar a lo comentado para la amoxicilina y de cefuroxima-axetilo a 30 mg/kg/día cada 12 horas (dosis máxima 1g/día).

El fallo del tratamiento se define por la ausencia de mejoría de los síntomas a las 48-72 horas, siendo necesario entonces buscar un fármaco estable también frente a la producción de β -lactamasa, que puede ser amoxicilina-clavulánico (en una proporción 8:1), cefuroxima axetilo en caso de no tolerancia de amoxicilina-clavulánico o ceftriaxona intramuscular, 50mg/kg/día, dosis única (dosis máxima 4g/día, máximo 3 días) en caso de intolerancia oral. Cuando se use la amoxicilina-clavulánico, hay que tener en cuenta que no todas las presentaciones comerciales disponibles respetan esa pro-

porción 8:1. Una presentación adecuada es amoxicilina-clavulánico 100/12.5mg.

Pregunta: ¿Qué alternativas terapéuticas tenemos a nuestra disposición cuando nos encontremos con un paciente que nos cuente el antecedente de una reacción alérgica a betalactámicos?

Antecedentes de reacción alérgica a betalactámicos¹⁸:

No anafiláctica (no mediada por IgE): cefuroxima-axetilo 30mg/kg/día cada 12 h, 10 días. Administrar con alimentos ya que aumentan su absorción.

Anafiláctica (mediada por IgE): claritromicina 15/mg/kg/día cada 12h, 10 días (dosis máxima 1g/día) o azitromicina 10mg /kg/día el primer día (dosis máxima 500mg) seguido de 5mg/kg/día 4 días más (dosis máxima 250 mg/día) o azitromicina 10mg /kg/24 horas 3 días (dosis máxima 500 mg/día).

En estos casos se aconseja seguimiento estrecho, dada las resistencias de los gérmenes implicados en la OMA a los macrólidos (en nuestro medio entre un 30 y un 50 % de los neumococos son resistentes a macrólidos).

Si hay fracaso terapéutico: levofloxacino 10mg/kg cada 12 horas si edad 6 meses a 5 años o 10mg/kg cada 24 horas en mayores 5 años (dosis max 500 mg/día) y con consentimiento informado por tratarse de utilización off-label o no incluida en ficha técnica. Valorar derivar a otorrinolaringología para tratamiento según antibiograma.

INMUNOESTIMULADORES

Pregunta: La alta frecuencia de las Infecciones Respiratorias de Vías Altas (IRVAS), sobre todo en los pacientes más pequeños hacen pensar a los padres que tienen las "defensas bajas" ¿Qué podemos decirles al respecto?

Las IRVAS son las patologías más frecuente en la consulta diaria de cualquier pediatra sobre todo durante los meses de otoño invierno y en muchos casos coincidiendo con inicio de guardería o etapa escolar, muchos padres pueden llegar a tener la percepción



que sus hijos están siempre enfermos y muchos de ellos tienen la creencia de que están "bajos de defensas" por lo que hacen muchas preguntas y llegan a ser consumidores de "productos que aumentan las defensas"²⁴.

En el mercado existen gran variedad de productos para dicho fin entre los que se incluyen las plantas medicinales, suplementos nutricionales y probióticos cuya eficacia e idoneidad resulta controvertida²⁴.

Pregunta: ¿Qué puedes contarnos acerca de los productos que podemos encontrar en el mercado? ¿Son seguros y eficaces?

Vamos a revisar distintos grupos de sustancias que se utilizan para "aumentar las defensas", su mecanismo de acción, su seguridad y la eficacia mostrados en la literatura.

FITOTERAPIA

La mayoría se administran como extractos y suelen utilizarse por vía oral o tópica. La mayoría se comercializan como complementos alimenticios. Dentro de estas la más utilizada es la Echinacea.

Hay múltiples revisiones y estudios, incluidos Cochrane 2006 y Karsh-Völk de 2014, donde no quedan claros sus mecanismos de acción. En alguno de ellos se ha demostrado el efecto sobre el sistema inmune in-vitro cuando se administran por vía intravenosa pero no se ha establecido la biodisponibilidad de los principios activos a dosis razonables administrados por vía oral, también asociándose a lesiones celulares^{25,26,27}.

La EMA (Agencia Europea del Medicamento) en 2014 realizó un informe que avala la eficacia y seguridad del zumo exprimido de la Echinacea purpurea en la reducción de la duración y los síntomas del IRVAS en adolescentes y adultos con una pauta de 6-9 ml de zumo exprimido, repartido en 2-4 tomas durante 10 días²⁷.

Actualmente y aunque algunos derivados de plantas podrían presentar actividad estimulante, en conjunto no han demostrado eficacia y en muchos de los casos carecen de controles farmacéuticos y de seguridad. Muchos

son comercializados como complementos alimenticios y no son sometidos a los controles estrictos a los que son sometidos los medicamentos.

VITAMINAS y MINERALES:

Vitamina C:

Se basa su utilización en que podría aumentar la proliferación de linfocitos, la fagocitosis, la producción de citoquinas e interferón.

En Revisiones de la Cochrane en 2006 y 2013, la utilización de megadosis de Vitamina C para prevención de las IRVAS, con los datos de los estudios revisados, no se justifican. Se recomiendan la realización de ECA terapéuticos adicionales²⁸.

En 2015 se hizo una revisión sobre la Vitamina C y el embarazo donde concluyen que los datos no apoyan el suplemento de forma rutinaria de Vitamina C sola o en combinación con otros suplementos para la prevención de muerte fetal o neonatal, disminución del crecimiento fetal, presentarse un parto prematuro o aparición de preeclampsia. Se necesitan más investigaciones para dilucidar el posible papel de vitamina C en la prevención del desprendimiento de la placenta y la ruptura precoz de membranas. No se han encontrado pruebas convincentes de que el suplemento con Vitamina C sola o en combinación con otros suplementos dé lugar a otros beneficios o daños importantes²⁹.

Vitamina D:

Posee efectos sobre el sistema innato y el adaptativo y regula la cascada inflamatoria.

Hay numerosos estudios sobre el déficit de Vitamina D y el riesgo de desarrollar IRVAS. Parece ser que si se mantiene el equilibrio de la misma, incluso durante el embarazo podría ser una especie de profilaxis para prevenir IRVAS, episodios de sibilancias e incluso otitis media aguda. Son necesarios más estudios para confirmar y determinar estos efectos^{30,31}.

Revisión de la Cochrane de 2016 concluye que no ha demostrado un efecto de la vitamina D sobre la muerte o las infecciones respiratorias en niños menores de cinco años de edad. Tampoco se encuentran ensayos



que evalúen el suplemento de vitamina D para prevenir otras infecciones como tuberculosis y malaria³².

Zinc:

En la literatura no encontramos que la suplementación con zinc a dosis no tóxicas prevenga la aparición de IRVAS^{33,34}.

OTROS:

Ajo:

Revisión de la Cochrane de 2014 concluye que la evidencia de ensayos clínicos son insuficientes sobre los efectos del ajo en la prevención o el tratamiento del resfriado común. Solo un ensayo sugirió que el ajo podría prevenir la aparición del resfriado común, pero se necesitan más estudios para validar este hallazgo³⁵.

Probióticos^{36,37}:

Revisión de la Cochrane de que los probióticos fueron mejores que el placebo en la reducción del número de participantes que experimentaron episodios de IRVAS, la duración media de un episodio de IRVAS, el uso de antibióticos y la ausencia a la escuela relacionada con el frío. Esto indica que los probióticos pueden ser más beneficiosos que el placebo para prevenir las IRVAS. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja o muy baja.

HOMEOPATÍA^{38,39,40}:

Esta se utiliza a nivel mundial tanto por prescripción por profesionales como por auto-prescripción, para tratar múltiples patologías. Es una práctica también usarlo en niños para la prevención y el tratamiento de las IRVAS.

No se encuentran muchos estudios de calidad, se observan defectos de diseño, comparación de sustancias, usando otras sustancias homeopáticas, y muchas de las conclusiones reflejadas son dudosas.

Según la evidencia no han demostrado la eficacia respecto al uso de placebos o la medicación tradicional.

Derivados de Bacterias y Hongos:

Muchos de los IE se basan en la activación de la inmunidad innata a través de distintos receptores como son los Todd-like (TLR) que reconocen formas inespecíficas de patógenos, las moléculas PAMPs (patrones moleculares asociados a patógenos), que son comunes a muchos patógenos, son reconocidas en las primeras fases de esta respuesta innata.

Se han desarrollado distintos compuestos que estimulen la inmunidad por esta vía.

Algunos de los más usados son derivados de hongos:

-glucano solo o asociado a vitamina C, derivado fúngico del *Pleurotus ostreatus*. Este compuesto estimularía la inmunidad innata. En un estudio de 2013 a doble ciego tanto el diseño como los resultados son poco consistentes⁴¹.

AM3 o glicofosfopeptical, derivado de la *Candida utilis*. Se ha propuesto para la profilaxis de múltiples patologías como en complicaciones de EPOC en ancianos, hepatitis B, verrugas, aftas bucales o infecciones respiratorias agudas en niños. Según algunos estudios los resultados son prometedores pero que son difíciles de valorar en la práctica clínica. Se precisa la realización de estudios más rigurosos con metodología adecuada y evaluación de eficacia y seguridad^{42,43}.

Moléculas sintéticas:

Pidotimod, no se encuentra como medicamento en la AEMPS, aprobado para niños mayores de 3 años. En distintos estudios, con pocos números de participantes, parecen disminuir el número de episodios de IRVAS. Se ha realizado también en paciente con Síndrome de Down donde se observó esta disminución pero no en un estudio en niños sin patología de base que acudían a guardería^{44,45,46}.

Pregunta. Después de esta estupenda puesta al día en un tema que me resulta muy interesante y del que muchas veces nos resulta complicado obtener información basada en la evidencia. ¿Un mensaje para "llevarnos a casa"?



En conclusión por todo lo expuesto, ante el amplio abanico de sustancias que utilizan como inmunoestimulantes, se precisan más estudios para demostrar su eficacia pues en la actualidad los productos comercializados no presentan suficiente evidencia científica

BIBLIOGRAFÍA:

1.-Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por el virus Zika. [Fecha de acceso 31 ene 2017] Disponible en

http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/Preguntas_y_Respuestas_Zika_16.12.2015_Version_final.pdf

2.-Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Enfermedad por el virus Zika.[Fecha de acceso 31 ene 2017] Disponible en <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/zika/home.htm>

3.-Organización Mundial de la Salud. Información para quienes viajen a países afectados por el virus de Zika. Actualización 6 de septiembre 2016. [Fecha de acceso 31 ene 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/disease/zika/information-for-travelers/es/>

4.-Zika virus. *BMJ* 2016; 352: i1049. [Fecha de acceso 31 ene 2017] Disponible en <http://www.bmj.com/content/352/bmj.i1049/submit-a-rapid-response>

5.-Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, et al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1598-1601

6.- Campins M, Moreno-Pérez D, Gil de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación Epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2013; 31: 240-253.

7.- CDC. Pertussis (Whooping Cough). [Fecha de acceso 30 ene 2017] Disponible en <https://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/index.html>

8.- Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública

del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

9.- TOSFERINA ¿En qué punto nos encontramos? Lupiani Castellanos MP, Grande Tejada AM, Dapena Archiles M, Ares Alvarez J. Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Tosferina ¿En qué punto nos encontramos?. Octubre 2014 [Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologiainfecciosa/contenido/documentos>

10.- Cheryl JD, Tan T, Wirsing von Konig CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1756-1764.

11.- Van der Zee A, Schellekens JF, Mooi, FR. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28: 1005-1026.

12.- Protocolo de vigilancia de tos ferina. En: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2013. p. 590-602. [Fecha de acceso 31 oct 2016]. Disponible en

http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/PROTOCOLOS_RENAVE-ciber.pdf

13.- Cubero Santos A, García Vera C, Lupiani Castellanos P. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Faringoamigdalitis. *AEPap*. 2015 (en línea). Disponible en

<http://algoritmos.aepap.org/adjuntos/faringoamigdalitis.pdf>

14.- García Vera C, Alfayate Miguélez S, Bengoa Gorosabel A, Cocho Gómez P. Test de detección rápida en infecciones ORL y respiratorias: utilidad en la consulta. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl*. 2014; (23): 49-59.

15.- Taketomo C K, Hodding J H, Kraus D M. Pediatric&Neonatal dosage handbook 22nd Edition. Wolters Kluwer Clinical Drug Information 2015 p. 138-145

16.- American Academy of Pediatrics. Principles of appropriate use of antimicrobial therapy for upper respiratory tract infections. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2015. P. 878-890.

17.- Lupiani Castellanos MP, Ramírez Balza O, Albañil Ballesteros MR. ¿Qué hay de nuevo en patología infecciosa en Pediatría de Atención Primaria? En: *AEPap*(ed.) Curso de Actualización en Pedia-



tría 2017. Madrid Lua Ediciones 3.0; 2017.p.143-160.

18.-Del Castillo Martín F, Baquero Artigao F, de la Calle Cabrera T, López Robles MV, Ruiz Canela J, Alfayate Miguélez S, et al. Documento de consenso sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la otitis media aguda. Rev Pediatr Aten Primaria. 2012; 14: 195-205

19.-García Vera C Otitis media aguda. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2013; 22: 49-59.

20- Klein JO, Pelton S. Acute otitis media in children: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations and complications. UpToDate. (Dec 1, 2015. Consultado 20-02-2017)

21.- Wald ER. Acute otitis media in children: Diagnosis. UpToDate. (Oct 14, 2014, review Nov 2015. Consultado 20-02-2017)

22.-Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Pediatrics 2013; 131; e964-e999.

23.-Klein JO, Pelton S.. Acute otitis media in children: Treatment. UpToDate. (Sep 18, 2015. Consultado 20-02-2017).

24.- Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienra-Monge JLL.

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004974.

DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.

25.- Linde K, Barrett B, Wölkart K, Bauer R, Melchart D. Equinácea para la prevención y el tratamiento del resfriado común Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006, Número 4

26.-Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 20; 2: CD000530. doi: 10.1002/14651858.

CD000530.pub3.

27.-Assessment report on Echinacea purpurea (L.) Moench, radix EMA/HMPC/424584/2016

28.- Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.

CD000980.pub4.

29.- Rumbold A1, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in preg-

nancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 29; (9): CD004072. doi: 10.1002/14651858.

CD004072.pub3.

30.- Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. BMC Infect Dis [Internet]. 2015; 15(1): 487. [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4628332&tool=](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4628332&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

[pmcentrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4628332&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

31.- Hewison M. Vitamin D and Innate and Adaptive Immunity. Vol. 86, Vitamins and Hormones. 2011. 23-62 p.

32.- Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD008824. DOI: 10.1002/14651858.CD008824.pub2.

33.- Singh M. Das RR. Zinc for the Common Cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 18; 6: CD001364. doi:

10.1002/14651858.CD001364 pub 4

34.- Das RR. Singh M. Oral Zinc for the Common Cold. JAMA. 2014 Apr 9; 311(14): 1440-1. doi: 10.1001/jama.2014.1404.

35.-Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD006206. DOI:

10.1002/14651858.CD006206.pub4.

36.-Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. Science (80. 2016; 352(6285): 539-44.

37.-Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD006895. DOI:

10.1002/14651858.CD006895.pub3.

38.-Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. Science. 2016 Apr 29; 352(6285): 539-44. doi:

10.1126/science.aad9378.

39.-Canadian Paediatric Society. Homeopathy in the paediatric population. Paediatr Child Health [Internet]. 2005; 10(3): 173-7. Available from: [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2435338&tool=](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2435338&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

[pmcentrez&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2435338&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

40.- Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled



- trial. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2001; 20(2). Available from:
http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2001/02000/Homeopathic_treatment_of_acute_otitis_media_in.12.aspx
- 41.-Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (-glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2013; 15(2): 395–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2012.11.020>
- 42.-Berber A., Del-Rio-Navarro B. Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2001. 11(4): 235-246.
- 43.-Reyes Martínez E, Fernández Almendros B C, Álvarez-Salac JL, Álvarez-Mond M. Efecto del inmunomodulador AM3 sobre las agudizaciones en enfermos con bronquitis crónica: una revisión sistemática de estudios controlados. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 466-71 - Vol. 204 Núm. 9
- 44.-Mameli C, Pasinato A, Picca M, Bedogni G, Pisanelli S, Zuccotti GV, et al. Pidotimod for the prevention of acute respiratory infections in healthy children entering in today care: A double blind randomized placebo-controlled study. *Pharmacol Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2016 Sep 1]; 97: 79–83. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25931316>
- 45.-Ferrario BE, Garuti S, Braido F, Canonica GW. Pidotimod: the state of art. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2015; 13(1): 8. Available from:
<http://www.clinicalmolecularallergy.com/content/13/1/8>
- 46.-Manikam L, Reed K, Venekamp RP, MD, Hayward A, Littlejohns P, Schilder A, Lakhanpaul M. Limited Evidence on the Management of Respiratory Tract Infections in Down's Syndrome A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1075–1079.