Viernes 17 de febrero de 2017
Seminario:
¿Qué hay de nuevo en patología infecciosa en Pediatría de Atención Primaria?

Moderadora:
María Rosa Albañil Ballesteros
Pediatra. CS Cuzco. Fuenlabrada. Madrid. Coordinadora del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.

Ponentes/monitoras:

- **M.ª del Pilar Lupiani Castellanos**
  Pediatra. Unidad de Gestión Clínica Joaquín Pece. San Fernando, Cádiz. Miembro del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.
- **Olga Ramírez Balza**
  Pediatra. CS Collado Villalba-Estación. Collado Villalba, Madrid. Miembro del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

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 Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 143-60.

¿Qué hay de nuevo en patología infecciosa en Pediatría de Atención Primaria?

M.ª del Pilar Lupiani Castellanos
Pediatra. Unidad de Gestión Clínica Joaquín Pece. San Fernando, Cádiz.
Miembro del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.
lupiani.pilar@gmail.com; pililupi@hotmail.com
Olga Ramírez Balza
Pediatra. CS Collado Villalba-Estación. Collado Villalba, Madrid.
Miembro del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.
olgaramirez_1986@yahoo.es
María Rosa Albañil Ballesteros
Pediatra. CS Cuzco. Fuenlabrada, Madrid.
Coordinadora del Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap.
mralba100@hotmail.com

RESUMEN

La mayoría de los procesos patológicos atendidos en Atención Primaria son de causa infecciosa: cualquier sistema, aparato u órgano es susceptible de infectarse.

En torno a la patología infecciosa existen actividades e intervenciones distintas a la atención a los procesos patológicos: actividades preventivas (vacunación y profilaxis), conocimiento de la epidemiología de la enfermedad y su repercusión en el entorno del paciente y en la Salud Pública de la comunidad. La diversidad, variación y distinta accesibilidad a los métodos diagnósticos, la emergencia de nuevos procesos o de cambios en su forma de presentación, entre otros, hacen necesaria la actualización en este campo.

La cantidad de literatura científica publicada sobre patología infecciosa es ingente. No toda la información tiene la misma importancia ni tendrá una aplicación directa e inmediata en nuestra práctica diaria, pero es preciso conocer y disponer de aquellas evidencias que pueden aportar un beneficio a nuestros pacientes.

Los objetivos de este seminario son:

- Revisar las novedades bibliográficas más relevantes en patología infecciosa y aportar la bibliografía necesaria para ampliar la información.

- Conocer y actualizar los métodos diagnósticos de aplicación en la práctica diaria en relación a los temas presentados.

- Actualizar los aspectos más importantes para la práctica diaria respecto a nuevas patologías emergentes, nuevas pautas antibióticas en patologías prevalentes y aparición de resistencias a viejos gérmenes, así como nuevas alternativas terapéuticas.

ENFERMEDAD POR EL VIRUS ZIKA: LO QUE EL PEDIATRA DEBE CONOCER

La enfermedad por el virus Zika es una enfermedad emergente que en general cursa como una infección leve e incluso asintomática, pero tiene especial importancia en mujeres embarazadas, por las consecuencias graves que puede tener en el feto y en el recién nacido[1].

Se transmite por la picadura de un mosquito del género *Aedes*, principalmente de dos especies: *A. aegypti* y *A. albopictus*, este último comúnmente llamado mosquito tigre. El mosquito adquiere el virus al picar a una persona o mono infectados y lo transmite al picar a una persona sana. El *A. aegypti* se encuentra en zonas tropicales y subtropicales y el *A. albopictus* en zonas más templadas y está ampliamente extendido en Europa, sobre todo en países de la zona mediterránea. En España se encuentra desde 2004 en toda la costa mediterránea, desde Cataluña hasta Andalucía, además de las Islas Baleares, País Vasco y Aragón. Dada la circulación del mosquito transmisor en ciertas zonas de nuestro país, no se descartan otros posibles casos autóctonos por picadura a partir de algún caso importado[2].

El virus Zika es un arbovirus (virus transmitido por insectos) ARN del género *Flavivirus* de la misma familia que el virus del Dengue, de la fiebre amarilla y de la encefalitis japonesa.

Aunque se detectaron los primeros casos en humanos en 1952 en Uganda y Tanzania, desde entonces se ha ido extendiendo a otros continentes y a zonas urbanas en África (occidental y central), Asia, Pacífico Occidental y a las Américas, donde desde mayo de 2015 se han notificado miles de casos en 22 países de América Latina, lo cual indica que el virus se está extendiendo de forma rápida[3].

La enfermedad

El periodo de incubación desde el momento de la picadura es de 3 a 12 días y la duración de los síntomas de 2 a 7. Desde el inicio de los síntomas, el virus permanece en sangre y puede infectar durante 3 a 5 días. Las infecciones asintomáticas son frecuentes y se estima que tan solo uno de cada cuatro infectados desarrolla clínica.

La sintomatología suele ser leve y puede pasar desapercibida o diagnosticarse erróneamente como dengue, chikunguña u otras patologías virales que cursen con fiebre y exantema. Los síntomas principales son[4]:

- Temperatura corporal por encima de 37,2 °C.

- Exantema máculo-papular que se extiende frecuentemente desde la cara al resto del cuerpo.

- Artritis o artralgia pasajera principalmente en las articulaciones pequeñas de manos y pies

- Hiperemia conjuntival.

- Síntomas inespecíficos como mialgia, cansancio y dolor de cabeza.

En los países donde se han producido epidemias, se ha descrito un aumento de los casos de síndrome de Guillain-Barré, con incremento de incidencia entre 2 y 9,8 veces[5]. Raramente produce meningitis, meningoencefalitis o mielitis.

En humanos el virus se ha detectado en sangre, orina, saliva, semen, secreciones genitales femeninas y leche materna. Existen pocos casos documentados en Brasil de transmisión por sangre o hemoderivados. No se conoce ninguno por saliva, orina o leche materna. No hay

suficientes datos para contraindicar la lactancia materna y las recomendaciones oficiales la permiten, ya que sus ventajas de momento superan el potencial riesgo. Ya existen casos documentados de transmisión sexual desde varones contagiados, incluso asintomáticos. Se ha detectado el virus Zika en semen hasta seis meses después de haberse padecido la enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) aconseja prácticas sexuales seguras durante seis meses desde la posible exposición al virus (viaje a zona epidémica) o desde la enfermedad confirmada. Tampoco se descarta la posibilidad de transmisión de mujeres a sus parejas sexuales masculinas, existiendo las mismas recomendaciones preventivas para mujeres de riesgo que para hombres.

Embarazo, afectación fetal y secuelas en recién nacidos

No existen dudas de que las mujeres embarazadas pueden transmitir el virus a sus fetos durante el embarazo o durante el parto. La transmisión del virus al feto puede dar lugar a microcefalia además de otras alteraciones sensoriales, tanto visuales como auditivas, así como retraso del crecimiento. Los diferentes grados de microcefalia condicionan una mayor o menor afectación en el desarrollo cerebral y por tanto en el grado de afectación neurológica del recién nacido. La patogenia y el mecanismo exacto por el cual el virus produce la afectación del desarrollo del cerebro fetal están en estudio.

Diagnóstico

Durante las dos primeras semanas de la enfermedad, el ARN del virus Zika se puede detectar mediante PCR cuantitativa en tiempo real (rt-PCR) en el suero del paciente. Su positividad confirma el diagnóstico, pero la negatividad no lo excluye. En estos casos, se recomienda determinación de IgM específica, ya que la IgM puede ser positiva desde el 4.º-5.º día de inicio de los síntomas hasta 14 semanas después, por lo que puede ser útil en fases tardías[4].

Tratamiento y prevención

El único tratamiento es sintomático: reposo, buena hidratación y paracetamol para control de la fiebre o dolor. No se recomienda ibuprofeno mientras no se descarte la posibilidad de padecer Dengue, por las complicaciones hemorrágicas que esta enfermedad puede producir.

Para la prevención de la picadura del mosquito, se recomiendan repelentes tipo DEET (dietiltoluamida) al 40-50%, cubrir la mayor superficie posible del cuerpo con ropa, mosquiteras y protección de ventanas y puertas con redes o mallas y eliminación de focos de aguas estancadas. También se recomienda que las mujeres embarazadas no viajen a países de riesgo.

ENTEROVIRUS: VIEJOS CONOCIDOS. NUEVAS AMENAZAS

Desde que se ha considerado erradicada la polio en gran parte del mundo (hasta el 80%), gracias a la vacunación masiva, se mantiene un control y seguimiento de las parálisis flácidas agudas diagnosticadas[6].

Los enterovirus se dividen en virus polio y no-polio con distribución mundial tanto en animales como humanos, afectan a millones de personas, con mayor gravedad a menores de 5 años e inmunodeprimidos. Son resistentes a temperatura ambiente durante días. En los países templados presentan picos de incidencia en verano y otoño[6,7].

El periodo de incubación es de 3-6 días. Se encuentran en secreciones respiratorias y deposiciones de las personas infectadas con trasmisión directa de persona a persona (trasmisión respiratoria, en la primera semana de infección), fecal-oral (ya en la segunda semana de infección)) o de forma indirecta a través de alimentos, aguas contaminadas o fómites. Hasta un 50% de los infectados pueden estar asintomáticos[6,7].

La **clínica** es muy variada (Tabla 1) y va desde infección febril inespecífica hasta cuadros de evolución tórpida con sintomatología grave, afectación del SNC

(romboencefalitis, ataxia, parálisis flácida aguda no polio), cardiaca (miocarditis o pericarditis) y respiratoria grave que precisan ingreso hospitalario y, en pocos casos, se ha producido el fallecimiento[6-8].

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de infección por enterovirus

Resfriado común
Alteraciones cutáneas Erupción máculo-papular Exantema de Boston Exantemas y enantemas Eccema *coxsackium* Síndrome pie-mano-boca (*Coxsackie* A6, Enterovirus 71) Púrpuras y petequias
Herpangina (*Coxsackie* A)
Conjuntivitis hemorrágica aguda (Enterovirus D70, *Coxsackie* A24)
Alteraciones neurológicas Meningitis asépticas (*Coxsackie* B, *Echovirus*) Encefalitis (*Coxsackie* A, B, *Echovirus*) Infección de SNC (Enterovirus 71) Parálisis flácida (Enterovirus D68)
Alteraciones cardiopulmonares Afectación respiratoria (Enterovirus D68) Pleurodinia. Enfermedad de Bornholm (*Coxsackie* B) Miocarditis y pericarditis (*Coxsackie* B)

El **E D68**, enterovirus emergente, se aisló por primera vez en California (EE. UU.) en 1962. Se asocia a cuadros respiratorios graves (bronquiolitis, bronquitis, neumonía y exacerbación de asma)[9] algunos con ingreso hospitalario, incluso en cuidados intensivos, tanto por el agravamiento de la patología respiratoria como por la asociación de parálisis flácida aguda no polio[9].

En verano del 2014, tanto en EE.UU. como en Canadá comienza un brote de infecciones respiratorias agudas que crean alarma, tanto por el aumento de los casos con alteraciones neurológicas como por la dificultad para la recuperación de los pacientes. También se detectan casos en Europa (408), tres de parálisis flácida aguda en Francia y Noruega[9]. En España, de manera significativa en Cataluña y de forma aislada en otras localizaciones, se comienza a detectar cuadros respiratorios graves causados por el E D68, que en ningún caso se asocia a enfermedad neurológica grave o fallecimiento del paciente[10].

Según el informe del Centro Nacional de Epidemiología de mayo de 2016, entre 2015 y ese mes se habían notificado 43 casos de parálisis flácida aguda. En 5 se identificó enterovirus no-polio, 3 eran E D68 (Aragón, Cataluña y Galicia) y 2 *Coxsackie A* (Murcia, C. Valenciana)[11].

Otro enterovirus emergente es el **A71** implicado en la etiología de la enfermedad mano-boca-pie, síndromes febriles y meningitis. Se ha asociado a enfermedad neurológica grave. Se encuentra en las secreciones respiratorias, oro-fecales y fluidos de vesículas cutáneas[12,13].

Desde los años 60 se detectan casos esporádicos o pequeños brotes tanto en EE. UU. como en Europa. En los 90 comienzan grandes brotes, en Asia, de enfermedad mano-boca-pie con afectación neurológica grave y alta mortalidad. También se ha observado en España, triplicándose los casos de enfermedad mano-boca pie y síndrome febril, pero sin asociar parálisis flácida aguda[12].

Desde abril hasta el 30 de agosto de 2016 se han detectado en Cataluña 110 casos de afectación neurológica aguda, de los que 48 han precisado ingreso hospitalario, con buena evolución y solo 2 necesitaron ingreso en UCIP. En el estudio microbiológico se han detectado E A71 (2) Enterovirus A (15), no detectándose E D68. El 13 de septiembre se comunicó el fallecimiento de un lactante que ingresó por un cuadro inespecífico de fiebre y vómitos con una evolución fatal, en el estudio microbiológico se confirmó la presencia de E A71[14,15].

No existe tratamiento para estas infecciones víricas, pero ante los cuadros de afectación neurológica grave se recomienda la utilización de inmunoglobulinas a dosis inmunorreguladoras en caso de romboencefalitis moderada y añadir megadosis de corticoides en las formas graves[7].

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) continúa siendo uno de los problemas sanitarios de magnitud mundial. Especialmente grave en países pobres, aunque en los más ricos aumenta la incidencia, debido a la inmigración desde zonas endémicas y al aumento de cepas resistentes[16].

Cribado de tuberculosis: indicaciones

Una de las principales estrategias para reducir la carga de TB en la infancia y adolescencia es la detección de infección tuberculosa latente (ITBL).

El grupo PrevInfad de la AEPap ha actualizado recientemente sus recomendaciones respecto al cribado de la ITBL en nuestro país, basadas en guías nacionales (SNS) e internacionales (NICE)[17].

1. Se recomienda **no** realizar cribado universal de ITBL en España.
2. Se recomienda realizar cribado de la ITBL en los **grupos de riesgo.**
3. Se sugiere el **uso de la tuberculina** como primera prueba para cribado de la ITBL..
4. Se sugiere **usar los test de liberación de interferón gamma (IGRA)** para los niños y adolescentes de cinco o más años con prueba de tuberculina positiva y antecedentes de vacunación por BCG **para mejorar la especificidad** de la prueba de cribado.

Los grupos de riesgo (según el SNS y la guía NICE) se muestran en la Tabla 2[17]. El más numeroso lo constituyen los procedentes de países de alta carga de TB.

Pruebas de cribado: tuberculina e IGRA

La prueba de tuberculina (PT) o Mantoux se basa en la hipersensibilidad retardada a ciertos componentes antigénicos del *M. tuberculosis*. Utiliza unos derivados

Tabla 2. Grupos de riesgo de infección tuberculosa - niños y adolescentes. Adaptado de las guías de práctica clínica del NICE y del SNS[17]

Procedentes de países donde la TB es endémica (tasas > 40/100 000 habitantes) llegados durante los últimos 2 años
Después de viajar a países donde la infección TB es endémica (estancia superior a un mes). Realizar la tuberculina a las 8-12 semanas del regreso
Pacientes en tratamiento inmunodepresor: ■ Equivalente a > 15 mg/día de prednisona durante más de un mes ■ Medicamentos contra el rechazo como la ciclosporina ■ Diversos tratamientos citotóxicos ■ Algunos tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal, como la azatioprina ■ Antagonistas del TNF-alfa como infliximab o etanercept
Individuos con inmunodeficiencias o seropositivos para VIH
Grupos marginales o de nivel socioeconómico muy bajo
Menores en instituciones de ingreso crónico (prisiones, residencias de atención a discapacitados graves, centros de acogida, etc.)
Expuestos a adultos de riesgo (infección por VIH mal controlada, adictos a drogas ilícitas, sin domicilio, residentes en instituciones de ingreso crónico)
Contacto cercano con personas diagnosticadas de tuberculosis activa

proteicos purificados (PPD) mezcla de distintas especies como *M. tuberculosis*, *M. bovis* y otras micobacterias no tuberculosas (MNT), como el *M. avis*.

Los *interferon-gamma release assays* (IGRA) se basan en la detección de la liberación de interferón gamma por parte de linfocitos T sensibilizados frente a micobacterias. Se utilizan antígenos de micobacterias tuberculosas o de otras especies, como *M. marinum* o *M. kansasii,* que no están presentes en la BCG ni en las MNT, lo cual le confiere una mayor especificidad y además su resultado no se ve afectado por la administración de BCG previa. Existen dos tipos de IGRA disponibles: QuantiFERON®-TB Gold-IT y T-SPOT®.TB. El primero mide la cantidad de interferón liberado y el segundo el número de células que lo liberan[18].

En entornos con baja prevalencia la sensibilidad de los IGRA es comparable a la de la PT, alrededor del 85%. La principal ventaja de los IGRA radica en una mayor especificidad al no verse afectado el resultado por la vacunación previa con BCG o la exposición a MNT. En poblaciones vacunadas, la especificidad de los IGRA es claramente superior respecto de la PT y su repetición no produce efecto *booster*, a diferencia de esta.

Ni PT, ni IGRA pueden diferenciar entre ITBL e infección tuberculosa activa (ITBA) y un resultado negativo no descarta ITBA en un paciente con cuadro clínico compatible. En niños menores de 5 años, debido a inmadurez del sistema inmunitario, los IGRA tienen menor sensibilidad que la PT (Tabla 3)[17].

Existen controversias entre guías de práctica clínica que intentan protocolizar el uso de PT e IGRA. Son posibles tres aproximaciones diagnósticas: uso de una prueba única; uso simultáneo; o uso secuencial de PT e IGRA[18]. La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y

Tabla 3. Aspectos comparativos entre PT e IGRA[17]

	PCT	IGRA
Antígenos incluidos	Múltiples	2-3
Técnica de administración	Intradérmica	Extracción de sangre
Visitas requeridas	2	1
Reacción cruzada (BCG-MNT)	Sí	No[a]
Distinción entre infección latente y enfermedad activa	No	No
Efecto *booster*	Sí	No[b]
Coste	Bajo	Elevado
Realización en Atención Primaria	Sí	No
Personal especializado en la interpretación	Sí	Sí
Especificidad estimada en no vacunados con BCG	95-100%	90-95%
Especificidad estimada en vacunados con BCG	49-65%	89-100%
Sensibilidad estimada (TB confirmada)	75-85%	80-85%

PCT: prueba cutánea de tuberculina.

[a]Posible reacción cruzada con *M. kansasii, M. marinum* y *M. szulgai.*

[b]Existen datos que sugieren que la tuberculina, sobre todo en personas con IGRA negativo, puede aumentar el resultado de la prueba IGRA si se administra en los 3 días previos a su realización.

la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) sugieren el siguiente protocolo:

PT positiva: en vacunados con BCG sin factores de riesgo, se recomienda realizar IGRA.

PT negativa: en inmunodeprimidos, con factores de riesgo o contactos de alta prioridad por riesgo de progresión de enfermedad, se recomienda realizar IGRA[18].

Existen evidencias de moderada y de baja calidad de que los IGRA tienen una mejor especificidad que la PT para el cribado de la ITBL desde los 5 años en vacunados con BCG.

El documento de consenso de la SEIP y SENP establece las siguientes recomendaciones[18]:

1. La PT sigue siendo el test de elección en el cribado de la ITBL.

2. Los IGRA se utilizan como prueba complementaria para incrementar la especificidad, reduciendo la interferencia de la vacunación BCG previa o de la infección por MNT.

Cribado de ITBL en el Protocolo de Atención al Niño Emigrante

Es fundamental preguntar por antecedentes de ITBA previa en su país de origen, síntomas o tratamientos sugestivos de haber padecido esta enfermedad y posibilidad de haber tenido contacto con algún enfermo de ITBA, bacilífero o no. Hay que tener en cuenta que la gran mayoría de niños procedentes de países de alta endemia están vacunados de BCG y debemos buscar la cicatriz de la vacunación. A todos estos niños incluidos en el Protocolo de Atención al Niño Inmigrante y Refugiado (PANI)[19] se les realizará una prueba de tuberculina. Según el resultado de la prueba, la pauta de actuación será:

- A los que tienen una PT igual o superior a 5 mm se les hará una radiografía de tórax para descartar ITBA.
- Si la radiografía es normal y la PT es igual o superior a 10 mm (salvo no vacunados de BCG que se considerará a partir de los 5 mm), se realizará un test IGRA.
- Se indicará quimioprofilaxis a aquellos en los que el IGRA sea positivo.
- Los niños inmunodeprimidos, los que han tenido un contacto reciente con un enfermo tuberculoso o los que tienen un cuadro clínico o radiológico compatible con TB han de considerarse individualmente.

DIAGNÓSTICO DE TOSFERINA

La tosferina es una infección bacteriana del tracto respiratorio causada por *Bordetella pertussis* o *parapertussis*, patógenos exclusivamente humanos, que pueden afectar a personas de todas las edades, siendo más grave en menores de 6 meses, especialmente en los no vacunados[20].

La vacunación, desde los años cincuenta, redujo su morbimortalidad, pero ni la inmunidad natural ni la vacunal ofrecen una protección total ni duradera. En las últimas dos décadas se ha incrementado su incidencia[21].

El diagnóstico clínico de tosferina no siempre es fácil por la heterogeneidad e inespecificidad de sus síntomas, especialmente en la fase catarral, y por la modificación del curso de la enfermedad en relación al estado de vacunación previa del niño[22].

Para reducir la morbimortalidad, realizar una adecuada profilaxis de contactos e interrumpir la cadena de transmisión es importante realizar un diagnóstico precoz, para lo que las pruebas microbiológicas son la piedra angular[20]. Las muestras deben obtenerse de la nasofaringe posterior con hisopo o mediante aspirado. Los hisopos nunca podrán ser de algodón, por ser tóxicos para la *Bordetella,* sino más finos y flexibles de dacrón o nylon (para cultivo y PCR) o de alginato cálcico (para cultivo). Realizar bien la toma de muestra, como su transporte rápido y procesamiento adecuado, son fundamentales para detectar la bacteria. Si la toma va a enviarse solo para PCR, es preferible mandar el hisopo en seco.

Los tres métodos diagnósticos: el cultivo, la PCR y la serología[22-24] se recogen en la Tabla 4. Dada la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la tosferina, la PCR debería ser una prueba disponible en las consultas de Atención Primaria.

INFECCIONES CUTÁNEAS. ¿HAY QUE TENER EN CUENTA EL *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILIN-RESISTENTE?

Los agentes causales más frecuentes de infecciones cutáneas son *S. pyogenes* (SP) y *S. aureus* (SA) y el tratamiento empírico recomendado ha de ser eficaz contra ambos. La existencia de SA resistente a meticilina (RM), muy prevalente en otros países, ¿debe plantear un cambio en las pautas de tratamiento empírico en nuestro país?

La **resistencia a meticilina** (RM) en SA se define como una CMI ≥ 4 µg/ml frente a oxacilina, lo que implica también resistencia a los demás betalactámicos, salvo ceftobiprole y ceftarolina[25]. El SARM asociado a la comunidad (SARM-AC) suele ser sensible, con cifras variables, a antibióticos no betalactámicos. Puede producir leucocidina Panton-Valentine (LPV), una citotoxina con actividad leucocitotóxica y dermonecrótica que se asocia a abscesos y mayor gravedad[26].

Clínica y datos de sospecha

La mayoría de infecciones cutáneas son leves o moderadas y tienden a la formación de abscesos y necrosis con costra negra superficial[27]. Deben hacer **sospechar SAMR como agente causal**: celulitis extensa, abscesificada o necrosante, abscesos recurrentes en el niño o sus convivientes, mala respuesta al tratamiento convencional, procedencia del paciente de zonas de alta endemia (Asia, América o Europa del Este) o convivencia con portadores[27,28]. Ante episodios recurrentes debe realizarse un estudio de portadores en el entorno[27].

Tabla 4. Métodos diagnósticos de tosferina[22-24]

	Cultivo	PCR-rt[a,b]	Serología[c]
Fase enfermedad	Primeras dos semanas	Primeras 3 semanas, hasta la cuarta	A partir de 3.ª o 4.ª semana
Especificidad	100%	86-98% (falsos positivos por contaminación)	Única: 90% Pareada: 72-95%
Sensibilidad	50-70%	96-99%	Única: 36-76% Pareada: 90-92%
Interferencia con tratamiento	Sí tras 48 horas de inicio	No	No
Interferencia con vacunación reciente	No	No	Sí
Demora de resultados	Días	< 24 horas	Fases muy tardías

[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 IS*481*, como la IS*1001*, IS*1002*, el gen de la toxina pertúsica, gen de la porina, gen de la 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 +2-3 DE respecto a valores de sueros controles o superiores al p99[24].

Diagnóstico

Se debe realizar cultivo si existe supuración, para conocer el microorganismo responsable, la prevalencia de SAMR en la zona (pues de ella depende la recomendación de tratamiento empírico)[29,30], determinar sus resistencias frente a otros antibióticos, y determinar, en cepas resistentes a macrólidos, mediante el D-test, resistencia inducible a clindamicina[29-31]. También permite conocer la capacidad de producción de LPV. Se debe realizar ecografía para detectar abscesos porque su existencia puede determinar la actitud a seguir.

Tratamiento

La recomendación de tener en cuenta SAMR a la hora de elegir el tratamiento empírico se hace, según autores, cuando su prevalencia en la población es de entre 5 y 15%[29-31]. En España existen pocos estudios en población pediátrica, realizados en servicios de urgencia hospitalaria y las cifras que comunican están entre 5,2[32] y 13,2%[28]. **El Consenso español, recomienda tratar como zona de baja prevalencia y considerar SAMR solo ante datos de sospecha**[27].

- Con cifras de **baja prevalencia de SAMR** en la comunidad e infecciones no localizadas en cara, manos o periné, los antibióticos de elección son: penicilinas que resisten a betalactamasas, cefalexina, cefadroxilo, cefuroxima y amoxicilina-clavulánico.

- Con cifras de **alta prevalencia de SAMR** en la comunidad o infecciones localizadas en cara, manos o periné: clindamicina (30-40 mg/kg/día; 3-4 dosis; máximo 1,8 g/día), doxiciclina (2-4 mg/kg/día; 1-2 dosis; máximo 200 mg/día) o sulfametoxazol/trimetoprim (SMX-TMP) (6-12 mg/kg/día TMP; 2 dosis; máximo diario 320 mg TMP y 30-60 mg/kg/día SMX; 2 dosis; máximo diario 1,6 g SMX). SMX-TMP no ofrece una cobertura aceptable para SP, por lo que si este no se ha descartado como agente causal no debería utilizarse o hacerlo asociado a un betalactámico. Los SAMR resistentes a macrólidos e inicialmente sensibles a clindamicina pueden desarrollar resistencias inducibles frente a clindamicina hasta en un 93%.

El tratamiento tópico puede realizarse con mupirocina, retapamulina (frente a ambas se han descrito resistencias de SA próximas al 10%[33] y para mupirocina hasta de un 31%[34]) o ácido fusídico. Clindamicina y ácido fusídico inhiben la producción de LPV.

Las indicaciones de tratamiento de infecciones cutáneas en distintas situaciones[29-31] figuran en la Tabla 5.

IMPACTO DE LAS VACUNAS ANTINEUMOCÓCICAS EN ETIOLOGÍA Y RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN OTITIS MEDIA AGUDA

La otitis media aguda (OMA) es una de las patologías infecciosas más diagnosticadas en niños menores de 3 años y conlleva un elevado uso de antibióticos. Presenta una etiología similar a otras patologías respiratorias en las que influye la flora nasofaríngea del paciente[35]. Desde el año 2000 con la introducción de las vacunas antineumocócicas, se están observando modificaciones en la etiología de estas infecciones[36]. Los gérmenes que hasta ahora se encontraban con más frecuencia eran el *S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catharralis*, en este orden, aunque actualmente está en revisión[36].

En España la vacunación frente al neumococo no se ha realizado de forma universal, con una cobertura global que no llegaba al 60% en menores de 5 años, salvo en Madrid donde se comenzó con 7V de manera universal en noviembre de 2006 y en 2010 se cambió a 13V hasta 2012 y reintroducida de nuevo en enero de 2015. Según los acuerdos alcanzados en el Consejo Interterritorial a partir del 1 de enero de 2017 debe estar incluida de manera universal en todo el territorio español.

La introducción de la vacuna 7V conllevó una disminución muy importante de las infecciones por los serotipos incluidos en ella, pero su nicho ecológico fue ocupado por otros que, en algunos casos, como ocurrió con el serotipo 19A, presentaban mayor agresividad y mayor resistencia a los antibióticos[36] (Tabla 6).

Tabla 5. Indicaciones de tratamiento de infecciones cutáneas

Situación clínica	Actitud terapéutica
Infecciones superficiales, leves y localizadas (impétigo, foliculitis)	Antibiótico tópico
Infecciones superficiales múltiples	Antibiótico sistémico
Lesiones purulentas o fluctuantes	
■ < 5 cm de diámetro (incluyendo eritema circundante / celulitis) en niños ≥ 9 años ■ < 4 cm en niños de 12 meses a 8 años	Drenaje
■ Drenaje incompleto ■ Mala evolución posterior ■ Múltiples sitios de infección ■ < 2 años ■ Lesiones > de 5 cm de diámetro (incluyendo eritema circundante/celulitis) en los niños ≥ 9 años ■ ≥ 4 cm de diámetro en niños de 12 meses a 8 años ■ Lesiones en cara, manos o periné ■ Cerca de un dispositivo implantado ■ Sobre dermatitis atópica moderada-grave ■ Signos sistémicos ■ Enfermedad de base	Drenaje + antibiótico sistémico
Lesiones no purulentas (celulitis)*	Antibiótico sistémico
Situaciones con:	
■ Afectación general o sospecha de sepsis ■ Infección amenazante para la vida ■ Enfermedades subyacentes ■ Lesiones cerca de un dispositivo implantado ■ Intolerancia oral ■ Lesiones múltiples no superficiales < 5 años con abscesos en la cara o el periné ■ Lesiones ≥ 3 cm de diámetro (incluyendo eritema circundante / celulitis) en niños de 29 días a 11 meses ■ Lesiones ≥ 4 cm de diámetro entre 12 meses y 4 años	Ingreso para tratamiento antimicrobiano parenteral

*Incluso en zonas de alta resistencia, en caso de lesiones no supuradas, se aconseja cubrir también SBHGA.

En un estudio realizado en Israel, donde se evaluaron 7475 episodios de OMA con cultivo de exudado de oído medio, desde la introducción de la 7V y posterior sustitución por 13V observaron que había una disminución tanto de las OMA por neumococo y otros gérmenes, como de las recurrentes y complicadas, en menores de 3 años. También se ha observado en distintos estudios una disminución de las mastoiditis por 19A, tras la introducción de la vacuna 13V[37].

La colonización nasofaríngea también se ha ido modificando: con la 13V se observa una reducción hasta un 50% de los 6 nuevos serotipos incluidos en ella frente a la 7V. Parece haber una mejor cobertura para el serotipo

Tabla 6. Serotipos de neumococo incluidos en las vacunas conjugadas existentes, frecuencia en colonización nasofaríngea y resistencia a antibióticos

	Portación nasofaríngea		
Resistencia a antibióticos		Baja frecuencia	Alta frecuencia
	Baja	1, 2, 4, 5, 7F, 8, 18C	3, 6A, 15A/B, 21, 23A, 35F/B
	Alta	?????	6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F

Vacuna antineumocócica 7V: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

Vacuna antineumocócica 10V: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, más 1, 5, 7F.

Vacuna antineumocócica 13V: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, más 3, 6A, 19A.

19F y aparecen dudas sobre la cobertura frente al serotipo 3, que es posible no alcance inmunogenicidad suficiente para poder prevenir la colonización por dicho serotipo. La mayor reducción se ha visto para el 19A, hasta ahora de los más agresivos y multirresistente a los tratamientos antibióticos. Los estudios hasta este momento han demostrado que el cambio de la flora nasofaríngea se ha realizado por serotipos no vacunales con una menor capacidad invasiva y resistencia a los tratamientos antibióticos. Se ha observado inmunidad de grupo con coberturas de la 13V de un 70% tanto en niños no vacunados como en adultos[38]. En un estudio en Indios Americanos sobre el impacto de la vacunación con 13V en la colonización nasofaríngea, 6645 controles en dos grupos menores y mayores de 5 años, se observó en ambos una disminución de todos los serotipos incluidos en la vacuna, el 6C también, sobre todo en los menores de 5 años[39].

La vacunación con la 10V ha disminuido la colonización nasofaríngea de sus serotipos tanto en niños como en adultos menos por 19A y 6A, que aumentan tras la vacunación lo que podría explicar el aumento de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) por 19A observado en los adultos en Finlandia, que utiliza esta vacuna[38].

Un estudio español sobre sensibilidad antibiótica de *S. pneumoniae* antes de la introducción de la vacuna 13V, observó que la amoxicilina oral es una excelente opción de tratamiento, a dosis elevada, en la mayoría de las infecciones bacterianas de vías aéreas leves o moderadas. Encontraron unas altas resistencias a los macrólidos, que se deberían restringir a situaciones muy específicas. Los serotipos que encontraron más resistentes fueron 14,19A y 15A[40]. Otro estudio mediante cultivo de exudado ótico, conseguido por timpanocentesis o por otorrea, obtiene un 69% de cultivos positivos, para uno o más patógenos; los gérmenes más frecuentes fueron *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no tipable, con el 39 y el 44% respectivamente. Los neumococos más frecuentes fueron el 19F (4/24) y el 19A (3/24). También se observa que la mayoría de las cepas de estreptococo y hemófilus son susceptibles a la amoxicilina y amoxicilina-clavulánico, respectivamente. En los estudios actuales se está observando un desplazamiento en los patógenos de la OMA, emergiendo el *H. influenzae* no tipable[41].

DOSIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN PEDIATRÍA. ¿HAY CAMBIOS A LA VISTA?

Aunque en la edad pediátrica existe un predominio de las infecciones víricas, el uso de antibióticos es muy frecuente en la práctica habitual, observándose un sobretratamiento de muchas de estas patologías, a veces con un mal cumplimiento sobre todo tras la mejoría de los síntomas[42].

Que un antibiótico tenga el efecto deseado depende, además de la sensibilidad de los microorganismos, del cumplimiento del régimen posológico. Durante la infancia existe una ganancia ponderal continua, pudiendo tener un aclaramiento hepático mayor, que conlleva poder utilizar dosis similares e incluso más altas que en los adultos.

La cantidad de antibiótico que se concentra en el foco de infección depende de la absorción, distribución (cantidad en torrente sanguíneo, unión a proteínas, cantidad libre) y eliminación (excreción directa, metabolismo hepático, orina, bilis). La **concentración mínima efectiva** (CME) es aquella con la que se observa el efecto terapéutico. La **concentración mínima tóxica** (CMT) marca el **margen terapéutico**: entre la CME y CMT[43].

Existe relación entre la cura bacteriológica y el tanto por ciento de tiempo (T) en que el antibiótico se mantiene en suero o tejidos afectos por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para un microorganismo dado. Las concentraciones de antibiótico que sobrepasan el 40-50% se consideran dosis curativas lo que permite alargar los periodos de dosificación.

El uso de antibióticos siempre puede modificar determinados nichos bacterianos en simbiosis (colonización nasofaríngea, colonización intestinal, tracto urinario). Los más usados en la edad pediátrica son los betalactámicos y los macrólidos. La actividad antimicrobiana dependerá de la sensibilidad del microorganismo, de la distribución sanguínea y de la concentración que se alcanza en el foco de infección. La **amoxicilina** tiene una absorción rápida sin verse afectada por la ingesta de alimentos. En 1-2 horas alcanza buenas concentraciones en los tejidos y se mantienen en ellos hasta 6 horas. La **azitromicina**, a la que sí le influye la administración con alimentos (se debe administrar 1 hora antes o 2 horas después de comer), presenta una amplia distribución en los tejidos y persiste en ellos varios días (por lo que se pueden utilizar pautas cortas).

En las últimas revisiones y guías observamos una disminución en el número de dosis diarias a administrar en las patologías más frecuentes:

Faringoamigdalitis estreptocócica[44-46]

- Penicilina V, vía oral, se administra cada 12 h. Se altera la absorción con la ingesta de alimentos, se debe administrar o entre media y una hora antes o 2 horas después de comer, con una duración de 10 días.
- Penicilina G, vía intramuscular, dosis única; es muy dolorosa.
- Amoxicilina, a 40-50 mg/kg/día, cada 12-24 horas, con dosis máxima de 500-1000 mg respectivamente, con una duración de 10 días.

Otitis media aguda[46-50]

Es la principal causa de prescripción de antibióticos con un diagnóstico en muchos casos clínico. El agente etiológico con menor curación espontánea es el neumococo, por lo que el tratamiento de elección será la **amoxicilina**. La resistencia del neumococo a las penicilinas es por la alteración de proteínas de la pared bacteriana fijadoras de penicilinas, y se vence doblando la dosis. Con 80-90 mg/kg/día, alcanza una buena concentración en oído medio, se puede administrar cada 12 horas. La duración dependerá de la edad del paciente. La **amoxicilina-clavulánico** se recomienda en caso de no respuesta tras 48-72 horas de administración, toma de amoxicilina en los 30 días previos, presencia de conjuntivitis o historia de OMA recurrentes resistentes a amoxicilina, lo que debe hacer pensar en que la etiología sea *H. influenzae* no tipificable, productor de betalactamasas, que quedarían inhibidas por el clavulánico. En estos casos se utilizará amoxicilina-clavulánico en proporción 8:1 y a dosis de 80-90 mg/kg/día del componente amoxicilina.

Sinusitis aguda[46,47,51]

De etiología similar a la de la OMA, por lo que el tratamiento será igual dependiendo del microorganismo que sospechemos y los factores de riesgo que presente el paciente.

QUINOLONAS. ¿QUÉ, CÓMO, CUÁNDO?

Las quinolonas (FQ) son un grupo de antibióticos de uso muy extendido en adultos y mucho más restringido en niños por su posible toxicidad musculoesquelética (ME).

Desde el Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap se ha revisado el tema para conocer cuáles son sus efectos adversos y su indicación en Pediatría[52].

Características

Son fármacos bactericidas de amplio espectro que inhiben la síntesis de ADN bacteriano. Tienen buena disponibilidad por vía oral, vida media larga, penetran bien en tejidos y a nivel intracelular. Alcanzan bien el sistema nervioso central y eliminan portadores nasofaríngeos. Presentan un buen perfil de tolerancia. Sus características farmacocinéticas varían según el fármaco, la edad del paciente y en algunas enfermedades, por ejemplo, fibrosis quística (FiQ)[53-56]. Son activas frente a bacilos gramnegativos, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria spp.*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*, *U. urealyticum* y *M. hominis*. No tienen buena actividad frente a enterococo ni treponema *pallidum*. El ciprofloxacino es la más activa frente a *P. aeruginosa y* poco frente a grampositivos. El levofloxacino amplía su actividad contra bacterias grampositivas, atípicas y micobacterias. Es muy eficaz frente a neumococo y frente a la mayoría de SAMR. Moxifloxacino es más eficaz frente a anaerobios, muy eficaz frente a neumococo y frente a la mayoría de SAMR[53].

Seguridad

Los efectos adversos difieren según el fármaco[53,56]. Entre otros: síntomas del tracto gastrointestinal; reacciones cutáneas alérgicas graves y fototoxicidad; a nivel de SNC: mareos, cefalea y ansiedad; alteraciones de la glucemia; alargamiento del QT; neuropatía periférica; hepatotoxicidad y nefropatía[56,57]. Los más estudiados han sido los musculoesqueléticos (ME)[58]. Una revisión sistemática sobre ciprofloxacino, con más de 16 000 pacientes, recoge un 7% de efectos adversos, 1,6% ME, el 50% de ellos artralgias. Todos mejoraron o se resolvieron[57]. Para levofloxacino el riesgo de efectos ME es de 2,1% a los 2 y 3,4% a los 12 meses del tratamiento, frente a 0,9% y 1,8%, respectivamente, en el grupo tratado con otros antibióticos[59]. Tras 5 años de seguimiento después de administración de levofloxacino se demostró que los efectos ME son poco frecuentes, clínicamente indetectables o reversibles[58]. Con moxifloxacino y gatifloxacino los datos son limitados[56].

El riesgo de tendinitis y rotura de tendón es muy bajo. Tienen más riesgo los mayores de 60 años, trasplantados, en tratamiento con corticoides y atletas[56]. Patel recoge una exhaustiva relación de todos los estudios publicados, con la fecha, el número y edad de los pacientes incluidos, la indicación, fármaco y duración del tratamiento recibido, el seguimiento y los efectos observados[56]. En la mayoría de series no se producen efectos ME o aparecen con frecuencia inferior al 4%. La mayoría corresponden a artralgias. Tampoco se han observado alteraciones de crecimiento en el seguimiento realizados a niños que recibieron FQ en el periodo neonatal[56].

Resistencias

La elevada prescripción de FQ en adultos se ha correlacionado con la aparición de resistencias y pérdida de eficacia frente a neumococo, *E. coli*, *Pseudomonas*, gonococo, meningococo y *S. pyogenes*[60]. La resistencia a FQ en España, ha pasado para *E. coli* del 17,3% en 2001 al 34% en 2014, para *Klebsiella* del 10,7% en 2005 al 18,6% y para *Pseudomonas* del 14,3% en 2005 al 24,6%, en 2014[61]. En niños se ha detectado aumento de resistencias de *E. coli* (no para otros gérmenes) en Canadá y de bacilos gramnegativos en EE. UU., aun así con sensibilidad superior al 90%[56,62]. En España un estudio en niños con infección del tracto urinario (ITU) muestra sensibilidad superior al 94% para levo y al 92% para ciprofloxacino[63].

Las **indicaciones de uso**[52] admitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) e indicaciones *off label*, aceptadas en guías de práctica clínica, consensos y protocolos y las dosis recomendadas figuran en la Tabla 7.

Tabla 7. Indicaciones de uso (autorizadas y *off-label*) y dosificación de quinolonas por vía oral[52]

Indicaciones de uso admitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	
Ciprofloxacino	• Infecciones broncopulmonares causadas por *Pseudomonas aeruginosa* en fibrosis quística. • Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis • Carbunco por inhalación: como profilaxis tras exposición y como tratamiento • Infecciones graves en niños y adolescentes cuando se considere necesario El tratamiento deberá iniciarlo únicamente un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la fibrosis quística y/o de las infecciones graves en niños y adolescentes
Levofloxacino y moxifloxacino	No hay indicación pediátrica Contraindicado en niños y adolescentes en crecimiento, advierte que en este grupo no se ha establecido la eficacia y seguridad
Indicaciones *off label*, aceptadas en guías de práctica clínica, consensos y protocolos	
Ciprofloxacino	Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con fibrosis quística.
Ciprofloxacino	Asociado a macrólido como una posible opción en adenitis por micobacterias no tuberculosas (MNT)[20]
Levofloxacino/ciprofloxacino	En infecciones osteoarticulares por SAMR con sensibilidad comprobada[19]
Levofloxacino	OMA y sinusitis en pacientes alérgicos con anafilaxia a penicilinas en caso de fracaso con macrólido
Quinolonas	Tuberculosis si hay resistencia a rifampicina, multirresistente o como fármaco de segunda línea en caso de toxicidad[21]
Si hay resistencias o alergias a fármacos de primera elección, en infecciones bacterianas graves por gramnegativos, sepsis confirmada o meningitis bacteriana Infecciones por *Shigella*, *Salmonella*, *V. cholerae*, o *C. jejuni* resistentes a múltiples fármacos, pacientes inmunocomprometidos o situaciones de fiebre y neutropenia (si es preferible la vía oral)[1]	
Dosificación vía oral[52]	
Ciprofloxacino	20-40 mg /kg/día; c/12 h (máximo 750 mg/dosis): • En niños de 1-5 años hay estudios cada 8 horas • Algunos autores recomiendan 10-15 mg/kg/día; c/12 h en lactantes • En fibrosis quística, se emplean dosis más altas
Levofloxacino	Edad 6 meses-5 años: 15-20 mg/kg/día; c/12 h Edad ≥ 5 años: 10 mg/kg/día; c/24 h (máximo diario: 500 mg)
Moxifloxacino	10 mg/kg/día; c/24 h (máximo 400 mg/día)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por el virus Zika. [Fecha de acceso 31 oct 2016] Disponible en 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 oct 2016] Disponible en 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 oct 2016]. Disponible en www.who.int/csr/disease/zika/information-for-travelers/es/

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

5. Dos Santos T, Rodríguez 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;375:1598-601.

6. Calvo C, Rodrigo C, Cabrerizo M, Casas I. Infecciones por enterovirus. Revisión de la situación en España. SEIP; 2016. [Fecha de acceso 31 oct 2016] Disponible en www.seipweb.es/images/site/pdf/INFECCIONES_POR_ENTEROVIRUS.pdf

7. Modlin JR. Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention of enterovirus and parechovirus infections. UpToDate. 2014. [Fecha de acceso 1 oct 2016] Disponible en www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-treatment-and-prevention-of-enterovirus-and-parechovirus-infections

8. Modlin JR. Clinical manifestations and diagnosis of enterovirus and parechovirus infections. UpToDate. 2016. [Fecha de acceso 1 oct 2016] Disponible en www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-enterovirus-and-parechovirus-infections

9. Holm-Hansen CC, Midgley SE, Fischer TK. Global emergence of enterovirus D-68: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2016;16:e64-75.

10. Gimferrer L, Campins M, Codina M G, Esperalba J, Martín M C, Fuentes F, *et al.* First enterovirus D68 (EV-D68) cases detected in hospitalised patiens in a tertiary care university hospital in Spain, October 2014. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33:585-9.

11. Masa J, Cabrerizo M. Enterovirus identificados en los casos de parálisis flácida aguda notificados al Sistema de Vigilancia de PFA y a la vigilancia de enterovirus. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; mayo 2016.

12. Huang PN, Shih SR. Update on enterovirus 71 infection. Curr Opin Virol. 2014;5:98-104.

13. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardosa MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. Lancet Neurol. 2010;9:1097-105.

14. Informe investigació epidemiológica quadres neurologics agusts per enterovirus en població pediátrica (preliminar). Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública; 2016.

15. European Centre for Disease Prevention and Control. Outbreak of enterovirus A71 with severe neurological symptoms among children in Catalonia, Spain 14 June 2016. Stockholm: ECDC; 2016.

16. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Tuberculosis, 2015. [Fecha de acceso 10 oct 2016]. Disponible en http://who.int/tb/publications/global_report/es/

17. Mengual J; Grupo PrevInfad. Cribado de la tuberculosis. Previnfad. Recomendaciones sobre actividades preventivas en la infancia y adolescencia. [Fecha de acceso 31 oct 2016]. Disponible en www.aepap.org/previnfad/tbc.htm

18. Moreno-Pérez D, Andrés A, Altet N, Baquero-Artigao F, Escribano A, Gómez-Pastrana, *et al*. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). An Pediatr (Barc). 2010;73:143.e1-14.

19. Masvidal Aliberch RM. Protocolo de atención al niño inmigrante y refugiado. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016;25:19-28.

20. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil 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 Clin. 2013;31:240-53.

21. CDC. Pertussis (Whooping Cough). [Fecha de acceso 31 Oct 2016] Disponible en www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/index.html

22. Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, *et al*. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. Clin Infect Dis. 2012;54:1756-64.

23. Van der Zee A, Schellekens JF, Mooi, FR. Laboratory diagnosis of pertussis. Clin Microbiol Rev. 2015:28: 1005-26.

24. 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.

25. Kaplan SL, Edwards MS, Torchia MM. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children: Epidemiology and clinical spectrum. UpToDate; 2016. [Fecha de acceso 20 sep 2016] Disponible en www.uptodate.com/

26. Barrios M, Gómez C, Orellana MÁ, Chaves F, Rojo P. Staphylococcus aureus abscesses: methicillin-resistance or Panton-Valentine leukocidin presence? Arch Dis Child. 2013;98:608-10.

27. Conejo-Fernández AJ, Martínez-Chamorro MJ, Couceiro JA, Moraga-Llop FA, Baquero-Artigao F, Alvez F, *et al*. Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio. An Pediatr (Barc). 2016; 84:121.e1-10.

28. Daskalaki M, Rojo P, Marín-Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Panton-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. Clin Microbiol Infect. 2010;16:74-7.

29. Rojo P, Barrios M, Palacios A, Gómez C, Chaves F. Community-associated Staphylococcus aureus infections in children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8:541-54.

30. Kaplan SL, Edwards MS, Torchia MM. Suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections: evaluation and management in children > 28 days. UpToDate; 2016. [Fecha de acceso 25 sep 2016]. Disponible en www.uptodate.com

31. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;59:e10-52.

32. Gómez C, Larrosa N, Ruiz de Gopegui E, Fernández A, Palacios A, Moraga F, *et al*; Grupo de Infección por SARM en Pediatría. Infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina asociado a la comunidad en población pediátrica: estudio multicéntrico. Barcelona 2010. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; (Supl Espec Cong 1):S223-4.

33. McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mason EO. Decreased susceptibilities to retapamulin, mupirocin, and chlorhexidine among Staphylococcus aureus isolates causing skin and soft tissue infections in otherwise healthy children. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:2878-83.

34. Antonov NK, Garzon MC, Morel KD, Whittier S, Planet PJ, Lauren CT. High prevalence of mupirocin resistance in Staphylococcus aureus isolates from a pediatric population. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:3350-6.

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

36. Kaur R, Casey JR, Pichichero ME. Emerging Streptococcus pneumoniae strains colonizing the nasopharynx in children after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in comparison to the 7-valent era, 2006-2015. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:901-6.

37. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Impact of widespread introduction of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal and nonpneumococcal otitis media. Clin Infect Dis. 2016;63:611-8.

38. AEP. Manual de vacunas en línea. Neumococo. [Fecha de acceso 30 oct 2016]. Disponible en http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31

39. Grant LR, Hammitt LL, O'Brien SE, Jacobs MR, Donaldson C, Weatherholtz RC, *et al*. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage among american indians. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:907-14.

40. Alfayate-Miguélez S, Ruiz J, Sánchez-Solís M, Guerrero C, Pérez M, Ortiz MM, *et al*. Sensibilidad de Streptococccus pneumoniae en niños portadores sanos en Murcia (España). An Pediatr (Barc). 2015;83:183-90.

41. Pumarola F, Salamanca I, Sistiaga-Hernando A, García-Corbeira P, Moraga-Llop FA, Cardelús S, *et al*. Etiología bacteriana de la otitis media aguda en España en la era de la vacuna neumocócica conjugada. An Pediatr (Barc). 2016;85:224-31.

42. Álvez F. Uso racional de antibióticos en las infecciones más comunes de los niños. An Pediatr Contin. 2010;8:221-30.

43. Solórzano AR, Cruz MA. Farmacología básica para el pediatra de AP. Form Act Pediatr Aten Prim. 2010;3:104-13.

44. American Academy of Pediatrics. Group estreptococcal infections. Red Book: 2015. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 732-44.

45. Cubero A, García C, Lupiani P. Guía de algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Faringoamigdalitis. AEPap. 2015. [Fecha de acceso 30 oct 2016]. Disponible en http://algoritmos.aepap.org/adjuntos/faringoamigdalitis.pdf

46. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and neonatal dosage handbook 22nd Edition. Wolters Kluver; 2015. p. 138-45.

47. American Academy of Pediatrics. Principles of appropriate use of antimicrobial therapy for upper respiratory tract infections. Red Book: 2015. Elk

Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 878-90.

48. Martín P, Ruiz-Canela J. Manejo de la otitis media aguda en la infancia. FAPap Monogr. 2016;2:40-5.

49. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, *et al*. The diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics. 2013;131:e964-99.

50. Klein JO, Pelton S. Acute otitis media in children: Treatment. UpToDate. 2015. [Fecha de acceso 25 sep 2016]. Disponible en www.uptodate.com

51. Albañil MR, Morales D, Alfayate S. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Sinusitis. AEPap. 2015. [Fecha de acceso 30 oct 2016]. Disponible en http://algoritmos.aepap.org/adjuntos/sinusitis.pdf

52. Ares J, Martínez R, Alfayate S; Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Quinolonas en Pediatría. Septiembre 2016. [Fecha de acceso 2 nov 2016]. Disponible en www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi

53. Hooper DC, Calderwood SB, Thorner AR. Fluoroquinolones. UpToDate; 2016 [Fecha de acceso 2 oct 2016]. Disponible en: www.uptodate.com

54. Goldman JA, Kearns GL. Fluoroquinolone use in Paediatrics: focus on safety and place in therapy. 18th Expert Committee on the selection and use of essential medicines (2011). WHO. [Fecha de acceso 2 nov 2016]. Disponible en www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/fluoroquinolone_review.pdf

55. Principi N, Esposito S. Appropriate use of fluoroquinolones in children. Int J Antimicrob Agents. 2015;45:341-6.

56. Patel K, Goldman JL. Safety concerns surrounding quinolone use in children. J Clin Pharmacol. 2016;56:1060-75.

57. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. Arch Dis Child. 2011;96:874-80.

58. Binz J, Adler CK So TY. The risk of musculoskeletal adverse events with fluoroquinolones in children: what is the verdict now? Clin Pediatr (Phila). 2016;55:107-10.

59. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, *et al*. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:879-91.

60. Bradley JS, Jackson MA. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. Pediatrics. 2011;128:e1034-45.

61. Susceptibility of *Escherichia coli* Isolates to fluoroquinolones in Spain, 1998-2014. The European Surveillance System. [Fecha de acceso 2 nov 2016]. Disponible en http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial_resistance/database/Pages/table_reports.aspx

62. Bacci C, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Fluoroquinolones in children: update of the literature. J Chemother. 2015;27:257-65.

63. De Lucas C, Cela J, Angulo AM, García M, Piñeiro R, Cilleruelo MJ, *et al*. Infecciones del tracto urinario: sensibilidad antimicrobiana y seguimiento clínico. An Pediatr (Barc). 2012;76:224-8.