

Evidencias en enfermedades infecciosas

J. Uberos Fernández
Pediatra ZBS Granada. Distrito Sanitario de Granada

Mesa redonda: Evidencia científica en Pediatría ¿Qué hay de nuevo?

RESUMEN

El diccionario de la Real Academia Española de la lengua define "evidencia" (Del lat. evidentiā). f. Certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar. De forma que para tener certeza de algo debemos basarnos en pruebas que nos certifiquen la verdad. Aunque, en Medicina existen diferentes grados de evidencia en función de en qué tipo de estudios nos centremos, en los últimos años medicina basada en la evidencia es sinónimo de medicina fundamentada en ensayos clínicos aleatorizados o metanálisis, olvidando grados de evidencia menor, pero que en muchos casos el tiempo se ha encargado de validar suficientemente.

Con el auge del metanálisis, los pilares sobre los que se sustentaba la práctica cotidiana de la medicina se han tambaleado en la última década, y como consecuencia se han realizado multitud de estudios que intentan refundar la medicina buscando pruebas absolutamente para todo, originándose en la última década una auténtica epidemia de metanálisis y ensayos clínicos para intentar demostrar lo que de una forma u otra ya se sabía;

proliferan en consecuencia, multitud de estudios que serían impensables en otro tiempo, olvidando que la pregunta objeto de investigación y sobre la que pretendemos obtener respuesta debe ante todo ser pertinente. Siendo el conocimiento de la etiología y etiopatogenia de una enfermedad fundamental en este proceso.

Las escalas de evidencia científica se basan en la validez interna de los estudios, por tanto tienen que ver con la metodología de los estudios. Debe tenerse en cuenta que validez interna y aplicabilidad de los resultados no son conceptos paralelos. Se debe considerar por tanto la validez externa de los resultados que estamos evaluando; es decir, en que poblaciones se realizan los estudios y que similitudes y diferencias existen entre estas poblaciones y la nuestra. La solidez de la recomendación se relaciona de forma general con los diferentes niveles de evidencia, relacionados con los tipos de estudios de los que emana. Se han establecido diferentes grados de recomendación que se resumen en las siguientes Tablas.

Nivel de evidencia	Validez interna de los estudios
Nivel Ia	Meta-análisis de ensayos clínicos Estudios controlados aleatorizados
Nivel Ib	Sólo un estudio controlado aleatorio
Nivel IIa	Estudios controlados sin asignación aleatoria
Nivel IIb	Estudios de cohorte
Nivel III	Estudios de caso-control
Nivel IV	Estudios descriptivos Comités de expertos Conferencias de consenso

Grado de evidencia	Recomendación
A	Nivel de evidencia Ia/Ib (Existe adecuada evidencia para aconsejar o no la opción considerada)
B	Nivel de evidencia IIa/IIb/III (Existe cierta evidencia para aconsejar o no la opción considerada)
C	Nivel de evidencia IV (No existe suficiente evidencia para aconsejar o no la opción considerada)

PERTINENCIA E INVESTIGACIÓN

Veamos un ejemplo de pertinencia de la investigación, la revisión sistemática realizada por GK Spurling y cols. (1), extraída de la base de datos Cochrane, sobre el uso de antibióticos en la bronquiolitis aguda; los autores concluyen que no existen evidencias para recomendar el uso de antibióticos en la bronquiolitis aguda, aspecto obvio si consideramos su etiología viral y comprendemos la fisiopatología

inflamatoria de las vías aéreas del lactante.

El lector debe conocer que la ausencia de evidencia sobre una materia, generalmente por falta de estudios de calidad, no es igual a evidencia negativa; en el primer caso lo que se deduce es una escasa potencia estadística del metanálisis; en el segundo los estudios existentes han demostrado suficientemente la inutilidad de una intervención en estudio.

De cualquier forma, parece claro que la evidencia procede del conocimiento. En medicina existen multitud de recursos suficientemente asentados y contrastados como para no cuestionar todos y cada uno de los supuestos médicos. No parece razonable en el momento actual dedicar esfuerzos, tiempo y recursos a evidenciar lo obvio.

EVIDENCIA Y VALIDEZ EXTERNA

Existen otras muchas facetas de nuestro quehacer diario donde si existe suficiente grado de incertidumbre como para buscar en la medicina basada en la evidencia respuestas, respuestas que dicho sea de paso deben someterse al juicio de lo razonable. Veamos algunos ejemplos referidos a patología infecciosa:

La revisión sistemática realizada por M. X. Rojas y C. Granados (9); se propone determinar la equivalencia en la efectividad y la seguridad de los tratamientos con antibióticos orales y parenterales para el tratamiento de la neumonía grave en los niños entre 3 meses y 5 años (59 meses) de edad. Para ello se consideran los criterios clínicos de neumonía grave de la OMS, es decir: tos

durante menos de 2 semanas; polipnea (definida como una frecuencia respiratoria de más de 50 respiraciones/min en niños de 3 a 12 meses de edad y más de 40 respiraciones/min en niños de 12 a 59 meses de edad); - retracción torácica inferior; - ausencia de estridor laríngeo, somnolencia, letargia, dificultad para beber líquidos, convulsiones o más de tres episodios de vómitos por hora.

Los autores comprueban que sobre 32 estudios elegibles para la revisión, tan solo 3 cumplen con todos los criterios de elegibilidad y son muy heterogéneos en los tratamientos ensayados. Pese a ello, los autores concluyen que no observan diferencias en lo referente a fracaso del tratamiento entre antibióticos orales o parenterales, y esta es la conclusión de la revisión sistemática. La pregunta que quiero transmitir al auditorio es ¿Se puede llegar a esta conclusión con menos del 10% del total de estudios elegibles y con gran heterogeneidad en su diseño?

Además, si citamos los inconvenientes podemos entender que no se consideran criterios radiológicos para la clasificación de pacientes, con lo que podemos estar incurriendo en un sesgo de selección de pacientes en cada uno de los artículos. En los ámbitos hospitalarios puede ser difícil para los médicos y para los padres aceptar el tratamiento antibiótico oral, incluso a pesar de que se haya demostrado que es igualmente efectivo para tratar la neumonía grave en los niños; con lo que estaríamos ante un ejemplo de mala aplicabilidad de los resultados, baja validez externa del estudio.

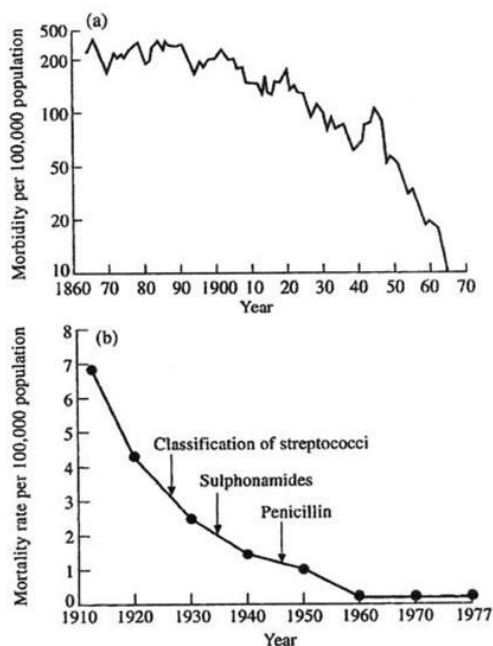
EVIDENCIA VS ARTE

En ocasiones las revisiones sistemáticas nos ratifican que el ejercicio de la medicina sigue siendo un arte y que quienes a través de la medicina basada en la evidencia han querido convertir el ejercicio de la medicina en un recetario automático se equivocan.

La faringitis es un proceso inflamatorio agudo de la mucosa faríngea que se caracteriza por dolor de garganta de intensidad variable. La etiología más frecuente es la vírica (45-60%), pudiendo ser también bacteriana (15%) y de causa desconocida (25-40%). La faringitis estreptocócica se caracteriza por dolor faríngeo intenso, disfagia, fiebre alta, exudado que recubre amígdalas y faringe posterior, así como por la presencia de adenopatías cervicales hipersensibles. En ocasiones la semiología de la faringitis estreptocócica la hace difícil de distinguir de la de etiología vírica. La mayoría de los autores coinciden en que dada la gravedad de sus complicaciones potenciales, entre ellas la fiebre reumática, siempre que exista sospecha de esta etiología debe realizarse tratamiento antibiótico con penicilina o derivados, y en caso de alergia a los betaláctámicos, eritromicina. De cualquier forma, la decisión sobre si prescribir antibióticos o no para la faringitis es polémica. Este es un punto importante porque se trata de una enfermedad muy frecuente, y las diferencias en la prescripción implican grandes diferencias de costes.

El diagnóstico y especialmente el tratamiento de la faringitis varía considerablemente si se sospecha un estreptococo de grupo A en su etiología. A

excepción de la glomerulonefritis postestreptocócica que no modifica significativamente su incidencia en razón a tratamiento antibiótico previo, en la mayoría de los casos la indicación de tratar con antibióticos una faringitis estreptocócica obedece a la posibilidad de disminuir la incidencia de complicaciones supurativas y de fiebre reumática.



Desde el descubrimiento de la penicilina y su introducción en clínica la incidencia de fiebre reumática ha ido disminuyendo progresivamente, este hecho queda suficientemente documentado por C. Olivier (7), así, hemos pasado desde los 200 casos por 100.000 habitantes y año en la mayoría de los países industrializados al principio del siglo XX, a una incidencia próxima a los 0.5 casos por 100.000 habitantes y año. Además, la profilaxis que clásicamente se ha venido realizando con penicilina ha demostrado en un metanálisis publicado por K. A. Robertson, J. A. Volmink, y B. M. Mayosi (8); su utilidad. Hasta bien entrada la década de los 80, la incidencia de fiebre reumática en los países industrializados fue

en progresivo descenso, desde esta fecha hasta nuestros días, se describe un paulatino aumento que se ha justificado por cambios en la virulencia de las cepas de Estreptococo de grupo A circulantes, cambios en la susceptibilidad del huésped y por qué no decirlo, cambios en la política de utilización de antibióticos, que desde esa fecha se hace más restrictiva tras la comprobación de la creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos de uso habitual; estos aspectos pueden consultarse en A. C. Steer, y cols. (11).

Históricamente se ha recomendado el cultivo para evaluar aquellas faringitis que podrían ser subsidiarias de necesitar tratamiento antibiótico; sin embargo, el cultivo puede tardar de 1 a 2 días, e incrementa el coste del acto médico; en tanto, los métodos de test rápido en látex disminuyen el tiempo de diagnóstico a la vez que la sensibilidad del diagnóstico.

En el artículo de J. E. Ehrlich, y cols. (4); se analizan diversas estrategias de tratamiento en pacientes de 5 a 17 años con sospecha de faringitis estreptocócica desde la perspectiva de la actuación más coste-efectiva, proponen como posibles decisiones:

1. Tratar con antibióticos a todos los pacientes con faringitis.
2. No tratar con antibióticos a todos los pacientes con faringitis.
3. Utilizar un test rápido (Látex) y tratar sólo a los pacientes con resultado positivo para estreptococo de grupo A.
4. Realizar un cultivo a todos los pacientes con faringitis y tratar sólo a los pacientes con resultado positivo.

5. Realizar un test rápido a los pacientes con faringitis y tratar a los pacientes con resultado positivo. Realizar un cultivo a los pacientes con resultado negativo en el test rápido y tratar aquellos con resultado positivo.

El informe de la OMS (15); establece que en los grupos de riesgo y en los países donde la enfermedad no puede ser confirmada por cultivo, la estrategia mas costo-efectiva es tratar todas las faringitis con penicilina. Sin embargo, según las mismas fuentes esta estrategia no puede ser defendida sin el respaldo de mas estudios. En el medio hospitalario la actitud mas costo-efectiva consiste en confirmar la etiología bacteriana con cultivo y de confirmarse tratar con antibiótico.

En el trabajo de EJ Ehrlich, se observa que la opción mas barata a corto plazo es obviamente no tratar con antibióticos ninguna faringitis estreptocócica. Por su parte, la opción de tratar a todos los pacientes con faringitis produjo un aumento de las reacciones alérgicas y la mortalidad. De las opciones que intentan detectar estreptococo del grupo A previo al tratamiento en las faringitis aguda, la opción mas coste-efectiva fue la detección por técnicas rápidas de aglutinación del estreptococo.

En C. B. Del Mar y cols. (3); se realiza una revisión sistemática sobre la utilidad del tratamiento antibiótico en la faringitis. Se consideran un total de 58 ensayos clínicos, de los cuales 27 cumplen con los criterios de elegibilidad que suponen un total de 12.835 casos de faringitis.

El tratamiento antibiótico de la faringitis no mostró protección estadísticamente significativa frente a la complicación de glomerulonefritis aguda, se comunicó un RR de 0.22 (IC 95%: 0.02 - 2.08). El tratamiento con antibióticos de la faringitis redujo la frecuencia de fiebre reumática en un 25% sobre la observada en el grupo placebo, el RR comunicado fue de 0.27 (IC 95%: 0.12 a 0.60). Los antibióticos utilizados como tratamiento en la faringitis redujeron la incidencia de otitis media en un tercio sobre la observada en el grupo placebo, RR: 0.30 (IC 95%: 0.15-0.58), y amigdalitis RR: 0.15 (IC 95%: 0.05-0.47), pero no redujeron de forma significativa la incidencia de sinusitis aguda en un 50%, RR: 0.48 (IC 95%: 0.08-2.76). Se aprecia una mejoría de los síntomas en los pacientes tratados con antibióticos al tercer día de tratamiento, se establece un NNT de 3.7 en los pacientes con frotis faríngeo positivo a estreptococo, un NNT de 6.5 para los pacientes con frotis negativo a estreptococo y un NNT de 14.4 para los pacientes en los que no se tomó frotis.

Los autores concluyen que el uso del tratamiento antibiótico en la faringitis debe ser discrecional en lugar de prohibido u obligatorio.

ANTIBIÓTICOS Y OTITIS MEDIA

En la década de los 70-80, la otitis media aguda se presentaba como un primer episodio en el 30% de los niños antes de los 6 meses de edad, el 17% de los niños menores de 1 año tenían tres o mas episodios de otitis media. El 83% de los niños menores de 3 años tenían al menos un episodio de otitis media. Entre los factores de riesgo documentados de otitis

media recurrente, la edad, la historia familiar y la ausencia de alimentación materna se han documentado como los principales factores relacionados.

La otitis media aguda con perforación siempre precede a la otitis media aguda recurrente crónica. Su abordaje terapéutico ha variado considerablemente en los últimos años, seguidamente se revisan las evidencias científicas sobre las diferentes estrategias utilizadas y propuestas por diversos autores: profilaxis antibiótica a largo plazo, adenoidectomía, vacunación frente a *St. pneumoniae* e implantación de tubos timpánicos de drenaje.

A. J. Leach y P. S. Morris. (5); evalúan la utilidad de los antibióticos administrados 1 o 2 veces al día en las otitis recurrentes; los autores observan una NNT de 5, es decir hay que tratar 5 pacientes para evitar un episodio de otitis. Los antibióticos reducirán la tasa de otitis media aguda a 1,5 episodios anuales (es decir, los antibióticos prevendrán 1,5 episodios de otitis media aguda cada 12 meses de tratamiento por niño). En el trabajo de Van der Rovers, y cols. (13); se evalúa la efectividad del trimetoprim-sulfametoxazol en la otitis media secretora. Se observa que tras 6 semanas de tratamiento con cotrimoxazol en dos dosis diarias, el 28% de los niños tratados, frente al 53% de los tratados con placebo presentaban signos otomicroscópicos de otorrea; es decir un NNT de 4. Tras 6-12 semanas de tratamiento con cotrimoxazol, además de tratamiento tópico con esteroides y antibióticos en el conducto auditivo se obtuvo una tasa de curaciones del 68% a las 12 semanas.

INFECCIONES GASTROINTESTINALES Y PROBIÓTICOS

La utilidad de los probióticos no es sino un ejemplo más de como algunas terapias utilizadas en lo que se ha dado en denominar medicina alternativa pueden evidenciar una utilidad real. Los probióticos se pueden definir como aquellas sustancias que liberan sus constituyentes activos, como son enzimas o componentes antibacterianos en el tracto gastrointestinal. La utilidad de los probióticos depende de su capacidad de resistir la acidez gástrica. Los criterios que se han seguido para clasificar los microorganismos como probióticos son:

- Origen humano.
- No patógenos.
- Posibilidad de ser vehiculizados en diversos mecanismos de liberación.
- Estabilidad en ácido y bilis.
- Adhesión al tejido epitelial.
- Capacidad para persistir en tracto gastrointestinal.
- Producción de sustancias antimicrobianas.
- Capacidad de modular la respuesta inmune.
- Capacidad de modular la actividad metabólica.

Los probióticos mas frecuentemente utilizados en humanos son los lactobacilus o bifidobacterias, solos o mezclados con otros microorganismos. En en la actualidad objeto de debate si *Lactobacillus bulgáricus* o *Streptococcus thermophilus* utilizados como fermentos de la leche o el yogurt pueden ser considerados probióticos; la razón fundamental esta en su escasa resistencia de la bacterial al medio ácido del estómago o del intestino

delgado. La preparación de probiótico debe contener una cantidad mínima de UFC por dosis. Generalmente se recomienda una dosis de 5 billones de UFC por día, durante un periodo de 5 días; sin embargo, se echan en falta estudios que definan la dosis necesaria.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la diarrea se define como tres o más deposiciones flojas o líquidas (que adoptan la forma del recipiente) en un periodo de 24 horas. La diarrea es aguda si la enfermedad comenzó menos de 14 días antes, y persistente si el episodio lleva 14 días de duración o más. Esta definición válida para lactantes mayores y niños tiene como excepción los recién nacidos normales alimentados exclusivamente mediante la lactancia pueden evacuar deposiciones flojas y "pastosas" con frecuencia.

Existen muchos agentes infecciosos que causan diarrea, siendo el rotavirus la

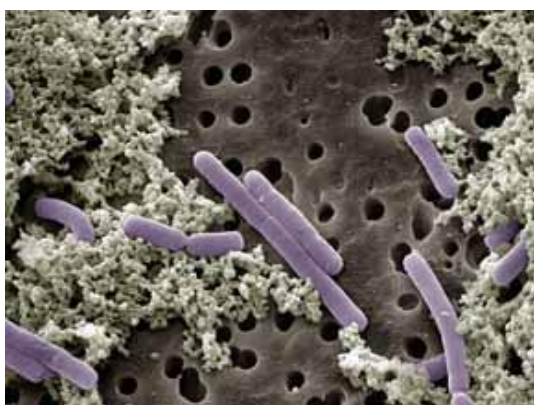


Figura 1. Imagen de lactobacillus

causa más común de diarrea grave y de mortalidad por diarrea en niños.

El objetivo del tratamiento de la diarrea es prevenir o revertir la deshidratación, acortar la duración de la enfermedad y reducir el período de

contagiosidad durante el cual un paciente puede infectar a otras personas. En este sentido los probióticos que se han definido como preparados de células microbianas o componentes de células microbianas pueden tener un efecto beneficioso en el control de la diarrea.

El motivo por el que se supone los probióticos son útiles en el tratamiento de la diarrea infecciosa es porque actúan contra los agentes enteropatógenos, compitiendo por la obtención de nutrientes y lugares de unión disponibles en el epitelio intestinal, acidifican los contenidos intestinales y producen una variedad de productos químicos que aumentan las respuestas inmunitarias específicas y no específicas. La revisión sistemática realizada por S. J. Allen, y cols. (1); encontró 64 estudios potencialmente relevantes sobre el tema; 23 de estos estudios cumplieron con los criterios de inclusión. En esta revisión sistemática se observa que el riesgo relativo de presentar diarrea de cuatro o más días de duración en el grupo de probióticos fue de 0,36 (IC del 95%: 0,30 a 0,44), nuevamente con heterogeneidad en los resultados entre los estudios. El resultado sorprendente de esta revisión es que casi todos los ensayos informaron que los probióticos tuvieron un efecto beneficioso en la disminución de la diarrea, y este resultado alcanzó significación estadística en muchos estudios.

H. Szajewska, y cols. (12); revisan las evidencias existentes sobre la utilidad de los probióticos en patología gastrointestinal. En cuatro metanálisis publicados hasta la fecha se observa una disminución del riesgo de diarrea con duración mayor de tres días. De igual

forma, se observa evidencia de un efecto beneficioso moderado de los probióticos en la disbacteriosis intestinal. Sin embargo, los probióticos no han demostrado ser útiles para disminuir la diarrea por *C. difficile* después de tratamiento antibiótico.

Los probióticos orales reducen la incidencia y gravedad de la enterocolitis necrotizante en los recién nacidos con muy bajo peso al nacimiento, varios ensayos clínicos parecen ratificar este punto; sin embargo, existen reticencias sobre el riesgo potencial de administrar grandes dosis de microorganismos vivos en recién nacidos inmunológicamente inmaduros.

No se han observado evidencias de la utilidad del tratamiento con probióticos en síndrome de colon irritable, en la enfermedad inflamatoria intestinal, en el estreñimiento o en la erradicación de *Helicobacter pylori*.

INDICACIONES PEDIÁTRICAS DE LAS NUEVAS QUINOLONAS

El ácido nalidíxico fue la primera quinolona autorizada para su uso en niños. En la década de los 80 se comercializan derivados fluorados que presentan gran actividad frente a bacterias Gram negativas incluyendo enterobacterias, *Haemophilus*, *Moraxella catharralis* y *Neisseria spp.* Entre los microorganismos Gram positivos, las fluorquinolonas son activas frente a *S. aureus* meticilin resistente y cepas de estafilococo coagulasa negativo. Ciprofloxacino es la fluorquinolona más potente frente a *Pseudomonas*, las quinolonas de última generación como levofloxacino, gatifloxacino y gemifloxacino son más activas frente Gram positivos, en

especial frente a *St. pneumoniae* resistente. Otros patógenos atípicos como *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamidia* y *Ureaplasma* son también sensibles a las fluorquinolonas. La actividad frente a la flora anaerobia es limitada, sin embargo, las nuevas quinolonas como moxifloxacino y gatifloxacino son también eficaces frente a anaerobios.

La observación de artrotoxicidad en animales jóvenes ha limitado la utilización de las fluorquinolonas en niños; aspecto que no se ha visto ratificado en las últimas grandes series publicadas. Sin embargo, la FDA norteamericana continua restringiendo su utilización en niños a unas pocas indicaciones que se recogen más adelante.

El principal punto de acción de las fluorquinolonas son las topoisomerasas bacterianas; se trata de un tipo de enzimas importantes para asegurar la estabilidad del DNA bacteriano. y su replicación. La fluorquinolonas poseen una excelente penetración intracelular lo que las hace efectivas contra la mayoría de los patógenos intracelulares. Las bacterias se hacen resistentes a las fluorquinolonas por mutación cromosómica en los genes que codifican la DNA-girasa o topoisomerasa IV.

E. Leibovitz. (6); publica esta revisión de las indicaciones de las fluorquinolonas en niños, que se suma a la opinión plasmada por V. Sabharwal y C. D. Marchant (10). El Committee on Infectious Diseases (2); se hace eco de las últimas evidencias sobre el uso de las quinolonas en niños, aunque el rápido aumento de resistencias bacterianas observado en adultos recomienda restringir su utilización en este grupo de edad.

Las quinolonas se pueden agrupar en:

- Quinolonas de primera generación: ácido nalidíxico, ácido oxolónico y cinoxacina.

- Quinolonas de segunda generación: ciprofloxacino, norfloxacino, lomefloxacino y ofloxacino. Tienen buena actividad frente a *Pseudomona*.

- Quinolonas de tercera generación: espafloxacino, gatifloxacino, grepafloxacino y levofloxacino. Presentan como novedad, al igual que las quinolonas de cuarta generación, su mayor actividad frente a *St. pneumoniae*.

- Quinolonas de cuarta generación: trovafloxacino, moxifloxacino y gemifloxacino.

Los principales efectos secundarios de las quinolonas descritos en niños incluyen nefropatía, hepatopatía y artropatía caracterizada esta última por derrames articulares no inflamatorios. Se piensa que la condrotoxicidad de las fluorquinolonas se debe a inhibición del DNA de los condrocitos inmaduros, o bien a la quelación del ión magnesio con bloqueo de la señal de transducción en la superficie celular de los condrocitos. Las lesiones son reversibles, siempre que se proceda a la inmovilización y la interrupción del tratamiento. Lo cierto es que las diversas series publicadas muestran una frecuencia de artropatía en los niños tratados con quinolonas del 1.5%; la mayoría de estas series se refieren a niños con fibrosis quística, colectivo donde las manifestaciones articulares son también frecuentes.

Las fluorquinolonas difunden muy bien a LCR, de ahí que una de las

indicaciones potenciales sea el tratamiento de las meningitis en edad pediátrica. En una serie de 108 niños con meningitis neumocócica la actividad de trovafloxacino fue comparable a ceftriaxona mas vancomicina. Trovafloxacino y grepafloxacino son de eliminación preferente biliar, no precisando ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal; sin embargo a pesar de las grandes virtudes bacteriológicas de Trovafloxacino, en 1999 el Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas decidió retirar la Licencia a Trovafloxacino tras detectarse 140 casos de daño hepático grave tras su uso. Esta especialidad farmacéutica continua reservándose para casos particulares en USA donde continua comercializada.

Otras indicaciones actuales de las fluorquinolonas en niños incluyen:

- Infección por *Pseudomona spp* confirmada o sospechada en pacientes con fibrosis quística. En esta indicación las fluorquinolonas han demostrado ser tan eficaces como la combinación de betalactámicos y aminoglucósidos; además, su administración oral hace que la mayoría de las veces la hospitalización sea innecesaria.

- Pacientes neutropénicos e inmunocomprometidos, donde el tratamiento antibiótico oral pueda ser una opción deseable.

- Sepsis/meningitis neonatal por gérmenes Gram negativos multiresistentes. Hasta la fecha la serie publicada por Drossou-Agakidou y cols. (16); que implica a 116 recién nacidos sin que se evidencien lesiones articulares, hepáticas o renales tras 1 año de seguimiento.

- Infecciones entéricas severas por Salmonella o Shigella. Las fluorquinolonas se recomiendan en la actualidad como tratamiento de primera línea en la fiebre tifoidea y paratifoidea. La experiencia existente en niños supone que 5-7 días de tratamiento con ciprofloxacino oral es suficiente para tratar infecciones que no responden a la ceftriaxona.

- Infecciones urinarias complicadas por microrganismos multirresistentes. La experiencia del tratamiento con quinolonas en niños con infección urinaria es limitada, a excepción de la existente con el ácido nalidíxico donde si existe una amplia experiencia. En adultos se han comunicado aumento de resistencias de *E. coli* a las fluorquinolonas en los últimos años, aspecto que podría limitar su utilidad en niños.

- Otitis media supurativa crónica por Pseudomona spp. El tratamiento con ciprofloxacino en gotas óticas ha demostrado ser eficaz en esta indicación.

- Otitis media aguda complicada que no responde al tratamiento antibiótico inicial. Se considera ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico la persistencia de fiebre y signos otoscópicos de otitis 72 horas después de iniciado el tratamiento. En 30-40% de todos los casos está implicado *St. pneumoniae*. En el momento actual tan sólo las últimas quinolonas (levofloxacino y gatifloxacino) se han estudiado en esta indicación. En estos ensayos clínicos no se evidenció artrotoxicidad.

REFERENCIAS

1. Spurling G. K., Fonseka K., Doust J., Mar C. Del. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* (1):CD005189, 2007.
2. Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004979.
3. Olivier C: Rheumatic fever--is it still a problem? *J Antimicrob Chemother* 2000, 45 Suppl: 13-21.
4. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM: Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005, 5: 11
5. Steer AC, Danchin MH, Carapetis JR: Group A streptococcal infections in children. *J Paediatr Child Health* 2007, 43: 203-213.
6. Ehrlich JE, Demopoulos BP, Daniel KR, Jr., Ricarte MC, Glied S: Cost-effectiveness of treatment options for prevention of rheumatic heart disease from Group A streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Prev Med* 2002, 35: 250-257.
7. World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease . WHO technical report series 923. 2004
8. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB: Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD000023.
9. Leach AJ, Morris PS: Antibiotics for the prevention of acute and chronic suppurative otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD004401.
10. Van der V, Rovers MM, Albers FW, Sanders EA, Schilder AG: Effectiveness of trimethoprim/sulfamethoxazole for children with chronic active otitis media: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2007, 119: 897-904
11. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF: Probiotics for treating

infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2004, CD003048.

12. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S: Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, 42: 454-475.

13. Leibovitz E: The use of fluoroquinolones in children. *Curr Opin Pediatr* 2006, 18: 64-70.

14. Sabharwal V, Marchant CD: Fluoroquinolone use in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006, 25: 257-258.

15. Committee on Infectious Diseases: The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 2006, 118: 1287-1292.

16. Drossou-Agakidou V, Roilides E, Papakyriakidou-Koliouka P, Agakidis C, Nikolaides N, Sarafidis K., Kremenopoulos G. Use of ciprofloxacin in neonatal sepsis: lack of adverse effects up to one year. *Pediatr Infect.Dis J* 23 (4):346-349, 2004