

Universidad Autónoma de Baja California



**Hospital General de Tijuana
Instituto de Servicios de Salud de Baja California
Departamento de Enseñanza e Investigación**



**ENFERMEDAD INVASIVA NEUMOCOCCICA EN EL SERVICIO
DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA**

Presentada por:

Dr. Yazbeck Velazco Méndez

Director de tesis

Dr. Enrique Chacón Cruz

Tijuana, Baja California, Febrero 2011

HOJA DE FIRMAS

Dr. José Manuel Robles Barbosa
Director General del Hospital General de Tijuana

Dr. Graciano López Espinoza
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

Dr. Enrique Chacón Cruz
DIRECTOR DE TESIS

Dr. Enrique Chacón Cruz
TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
DE PEDIATRIA
DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

Dra. Leticia Falcón Noriega
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A DIOS mi señor, que has estado siempre iluminando el camino correcto a seguir, por darme la fuerza para salir adelante en cada uno de los tropiezos, por darme salud y por poner a cada uno de mis seres queridos en mi vida.

A mis PADRES, por darme la vida, quienes desde mi primer día de vida me han llevado de la mano en cada una de las etapas de la vida por las que he cursado, y con su ejemplo me han mostrado una infinidad de valores que solo en ellos he encontrado y que me han permitido llegar hasta donde ahora estoy.

A mis HERMANOS, quienes siempre han estado a mi lado apoyándome y me alientan a continuar en la vida cosechando triunfos, y en las derrotas han estado ahí para levantarme con entusiasmo y positivismo.

A mi ESPOSA, quien siempre ha estado cerca de mí, en los buenos momentos y en los malos también, quien a pesar de la distancia física, ha realizado un sacrificio enorme para venir a alentarme e impulsar a seguir adelante sin mirar atrás. Por todo el amor que de manera incondicional me ha entregado el cual me ha dado fuerza para no doblegarme.

A mis AMIGOS, a todos sin excepción, quienes me han enseñado infinidad de valores, como la confianza, la lealtad, el amor, entre otros muchos, todos los cuales me han servido en cada momento de este camino. A todos las nuevas amistades que hice en el hospital por apoyarme en todos los sentidos.

A toda mi FAMILIA, quienes siempre se mostraron orgullosos y positivos en cuanto a la decisión de ser médico, les agradezco infinitamente el aliento, el apoyo, sus palabras y cariño hacia mí, y que siempre están presentes, a pesar de que en mi caso por cuestiones de la misma profesión me haya apartado un poco físicamente.

CONTENIDO

CAPITULO 1		
Introducción.		1
CAPITULO 2		
Material y Métodos.		15
CAPITULO 3		
Objetivos		17
CAPITULO 4		
Análisis Estadístico		18
CAPITULO 5		
Resultados		19
CAPITULO 6		
Discusión		29
CAPITULO 7		
Conclusiones		33
CAPITULO 8		
Bibliografía		35

TABLAS

1. Formas invasivas de Enfermedad Invasiva Neumocócica (EIN)	19
2. Edad promedio y distribución por sexo de la EIN	20
3. Porcentaje de pacientes que recibieron alguna vacuna neumocócica	21
4. Porcentaje de pacientes con antecedente de uso de antibióticos por padecimiento	23
5. Diferencias entre empiema neumocócica y empiema sin aislamiento	26
6. Diferencias entre meningitis neumocócica y meningocócica.	27

GRAFICAS

1. Incidencia de casos de EIN por mes en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a septiembre del 2008.	22
2. Comparación de variables entre los casos de empiema con aislamiento neumocócico y sin aislamiento bacteriano.	25
3. Desglose de serotipos de neumococo aislados en el estudio enfermedad invasiva neumocócica, Hospital General Tijuana 2005-10.	28

Enfermedad invasiva neumocócica en el servicio de Pediatría del Hospital General de Tijuana

CAPITULO I. INTRODUCCION

La meningitis y otras enfermedades invasivas por *Streptococcus pneumoniae* representan un importante problema de salud entre la población infantil por su elevada frecuencia y gravedad¹⁸. A pesar del diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado, muchos de estos procesos tienen desenlaces no deseados, que pueden provocar secuelas e incluso la muerte^{3,18}. Existen 90 serotipos distintos de *S. pneumoniae*, de los cuales casi la mitad han sido implicados en distintas enfermedades, lo que ha complicado el desarrollo de una vacuna con la mayor cobertura posible de los serotipos^{2,3,11}. En diversos países del mundo y en México actualmente se sigue empleando la vacuna antineumocócica heptavalente, que contiene los siete serotipos de *S. pneumoniae* de mayor predominio hace 5 a 6 años en enfermedad invasora, es decir meningitis, neumonía y bacteriemia^{1,24}.

Existe evidencia de que posterior a la introducción masiva de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b en distintas partes del mundo, el *Streptococcus pneumoniae* se ha convertido en el principal agente causal de neumonías bacterianas comunitarias, otitis media y sinusitis en cualquier edad después del período neonatal, así como de meningitis bacteriana^{4,15,16}.

En México aun no contamos con datos epidemiológicos suficientes acerca de la carga real de la enfermedad invasiva neumocócica³. Las infecciones ocasionadas por el neumococo, son una causa importante de morbilidad y de mortalidad en todo el mundo³¹. En países

industrializados la enfermedad invasiva neumocócica (EIN) tiene una mortalidad del 6%². Algunos estudios han descrito la relación entre factores del huésped y el riesgo de mortalidad como la edad, inmunosupresión, enfermedades crónicas subyacentes y el sitio de infección^{18,28,30}. También existe evidencia de la asociación entre el serotipo y el riesgo de desenlace fatal por la enfermedad^{4,15,18}.

En niños menores de 2 años de edad el *S. pneumoniae*, ocasiona 1.9 millones de muertes causadas por cualquier otra enfermedad infecciosa prevenible por vacunación, siendo esto de mayor importancia en países en vías de desarrollo como el nuestro⁸. La enfermedad es más frecuente en invierno y primavera, cuando se producen brotes epidémicos de infecciones por virus respiratorios, como el de *influenza* y otros, que favorecen la multiplicación y traslocación bacteriana al torrente circulatorio ocasionando bacteriemia^{2,10,19}. La tasa real de infección está dada principalmente por las formas no invasivas, en las cuales de manera rutinaria no se reportan aislamientos, razón por la cual la frecuencia y serotipos prevalentes de *S. pneumoniae* en nuestra población se encuentra subestimada^{12,19}. En países industrializados en los que de manera rutinaria no se aplica la vacuna heptavalente la tasa de real de infección es de 160 casos por 100,000 habitantes⁷. El estudio SIREVA, el cual incluye a 728 niños (2000-2005), describe los serotipos involucrados en enfermedad invasiva bacteriana en 10 países, pero este estudio no hace referencia de los factores de riesgo asociados con mortalidad asociada a enfermedad invasiva bacteriana⁶. La enfermedad invasiva neumocócica es actualmente un problema de salud pública dado que cada año mueren 1.2 millones de niños por esta enfermedad, sobrepasando al número de muertes ocasionada por cualquier otra enfermedad infecciosa prevenible por vacunación¹⁶.

En los últimos años se han publicado estudios en nuestro país acerca de la incidencia, susceptibilidad a antimicrobianos y seroprevalencia de *S. pneumoniae* como colonizador de nasofaringe, pero poco se ha publicado en nuestra población acerca de los serotipos implicados en el caso de enfermedad invasiva por neumococo, y ninguno de ellos es prospectivo. Un estudio publicado en el 2008 por Alberto Villaseñor y cols., realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México., identifica los serotipos y la susceptibilidad de cepas aisladas en 48 niños con infección invasiva y de 50 portadores asintomáticos. De las 31 cepas meníngeas aisladas, predominaron serotipos 19F, 3, 6B, 14 y 23F. De las 17 cepas invasivas no meníngeas, predominaron serotipos 19F y 3. En los portadores asintomáticos predominaron los serotipos 6A, 6B, 19F y 23F. Ellos sugieren que la vacuna conjugada 10-valente podría ofrecer mejor cobertura para serotipos asociados a meningitis³⁷. Fortino-Solorzano y cols., publicaron en el 2005 un estudio realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el cual se determino la frecuencia, serotipos y susceptibilidad a ocho antimicrobianos en *Streptococcus pneumoniae* aislados de la nasofaringe de una muestra representativa de niños menores de cinco años de edad residentes en el Distrito Federal. Se estudiaron 573 niños de 2 a 5 años de edad de los cuales a 21.4% niños se aisló *S. pneumoniae*, siendo los serotipos más frecuentes según el estudio el 23F, 35, 19F, 11A y 15A; 46% de los serotipos encontrados en este estudio no son cubiertos con la vacuna heptavalente³⁴.

En el año 2007 se publica un estudio realizado en 12 estados de México, en total fueron 3144 muestras recogidas de las cuales 34% estaban colonizadas. 56% del total de colonizadas fueron serotipos incluidos en la vacuna heptavalente, el restante 44% no estaba incluido en la vacuna¹⁴.

Muestras de 12 Estados de la República Mexicana (15 ciudades)

Estado	Total	Flora Normal	%	<i>S. pneumoniae</i>	%	<i>H.influenzae</i>	%	<i>M.catarrhalis</i>	%	EBH
D.F.	575	91	16	154	27	232	40	234	41	8
Toluca	47	15	32	15	32	20	43	20	43	0
Hidalgo	218	67	31	97	44	40	18	97	44	3
Veracruz	112	13	12	70	63	29	26	58	52	0
San Luis	215	97	45	63	29	21	10	68	32	0
Guadalajara	155	62	40	39	25	19	12	60	39	0
Guanajuato	295	146	49	73	25	31	11	64	22	0
Monterrey	248	91	37	61	25	14	6	109	44	2
Michoacán	235	77	33	79	34	58	25	101	43	0
Oaxaca	354	94	27	96	27	71	20	211	60	2
Tamaulipas	223	134	60	47	21	65	29	84	38	2
Baja California	467	180	39	124	27	77	16	197	42	2
Total Estados 12	3,144	1,067	34	918	29	677	22	1,303	41	19

Laboratorio de Streptococcus, HIMFG

Gómez et al., en otro estudio realizado en México, en el 2010, de un total de 156 pacientes con enfermedad invasiva neumocócica encontró que la mortalidad fue de 27.5%. Los serotipos de neumococo más frecuentemente relacionados con la mortalidad fueron el 14, 6B, 23F, 6A, 19F y 19A, cinco incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 7-valente que incluye

los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, según este estudio las cepas 6A y 19A son frecuentes como causa de enfermedad invasiva bacteriana y no están incluidas en la vacuna heptavalente. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la mortalidad y enfermedad previa (IC 95 por ciento; 2.5-18.3; $p < 0.05$)^{17,18}.

Es necesario reconocer a la enfermedad invasiva neumocócica como problema de salud pública en México, mediante estudios poblacionales que determinen la incidencia, características clínicas y epidemiológicas en la niñez de nuestra población, pero es difícil contar con muestras suficientes de enfermedad invasora que permitan ir evaluando el comportamiento de los serotipos, y debido a ello se ha propuesto la vigilancia a través de estudios de colonización nasofaríngea³⁴. En el año 2010, Espinoza et al., publican un estudio cuyo objetivo final fue evaluar el efecto de la inmunización con vacuna neumocócica conjugada 7 valente (VCN7), sobre la colonización nasofaríngea por *S. pneumoniae*. Se estudiaron dos grupos con diferente esquema de vacunación: en el grupo I se incluyeron niños de 2-6 meses de edad, y en el grupo II niños de 7 a 11 meses, con refuerzo a los 15 meses de edad. Se realizaron cultivos nasofaríngeos antes de cada inmunización y posterior al refuerzo; se analizó de forma global y pareada las proporciones de los niños colonizados por neumococo, serotipos vacunales, no vacunales y resistencia a la penicilina. La muestra fueron 183 niños, se incluyeron 93 en el grupo I y 90 en el grupo II. En el grupo I disminuyeron los serotipos vacunales. En el grupo II aumentaron los serotipos no vacunales y disminuyeron los serotipos vacunales antes del refuerzo. En ambos grupos hay una tendencia a disminuir la resistencia a penicilina. Las conclusiones fueron que la VCN7 ocasiona un reemplazo de serotipos en la colonización nasofaríngea antes del refuerzo^{13,14}.

Desde el año 2008 en el Hospital General de Tijuana se vienen estudiando los casos de enfermedad invasiva neumocócica de manera prospectiva a diferencia de estudios previos que son retrospectivos, evaluando distintas variables, en un hospital de segundo nivel con población muy similar a la del resto de la republica y con muestra suficiente para dar un panorama del problema actual en relación a la enfermedad invasiva neumocócica.

ENFERMEDAD INVASIVA NEUMOCOCCICA (EIN)

Epidemiología

Streptococcus pneumoniae pertenece al género *Streptococcus*, de la familia *Streptococcaceae*. Es un anaerobio facultativo que a la tinción de Gram aparecen como cocos Gram positivos, se agrupa en pares, pero también solo ó en cadenas cortas. La clasificación se realiza por serotipos en base a la técnica de Quellung. Se conocen más de 90 serotipo, pero cerca de 40 están implicados en infecciones invasivas de la infancia¹⁹.

La virulencia e invasividad del neumococo varían entre los serotipos, y dependen de la composición química y de la cantidad de polisacárido producido. Algunos de los tipos más virulentos son el 1,2,3,4,7,8,12 y 14, en relación con la capacidad antifagocítica que les otorga la cápsula, lo que favorece la invasión y ulterior multiplicación en los tejidos. La pared, formada por ácido teicoico y peptidoglucano, así como polisacárido C son elementos cruciales para la virulencia de la bacteria¹⁰. *S. pneumoniae* produce varias toxinas que le confieren mayor virulencia e invasividad, como la neumolisina, con actividad tóxica sobre las células endoteliales del pulmón, que guarda relación con la hemolisina O capaz de producir anemia hemolítica; así

mismo inhibe la migración de los leucocitos polimorfonucleares, la fagocitosis y muerte del neumococo opsonizado. Otra toxina no menos importante es la neuraminidasa^{10,19}.

Patogénia

S. pneumoniae es un colonizador de las vías respiratorias superiores, constituyendo parte de la flora habitual de la rinofaringe en personas sanas. Se transmite mediante las secreciones respiratorias. La vías de diseminación son la hematógena y por contigüidad⁸. La mayor parte de casos de otitis media se deben a infección por contigüidad desde la nasofaringe hasta el oído medio, a través de la trompa de Eustaquio. La neumonía se produce por lo general por aspiración de las cepas que colonizan la nasofaringe, por lo común después de infección por virus respiratorios³. Una vez producida la infección pulmonar, *S. pneumoniae* llega a la circulación por vía linfática. Invade y llega al tejido sanguíneo, y produce bacteriemia, y con inoculo alto, puede alcanzar las meninges, a través de los plexos coroideos, ocasionando meningitis, o bien, artritis, derrame pleural, empiema, incluso peritonitis (Figura 1)¹⁹. La cápsula del neumococo resiste la fagocitosis, lo que favorece la invasividad, ocasionando el daño en el huésped^{10,19}.

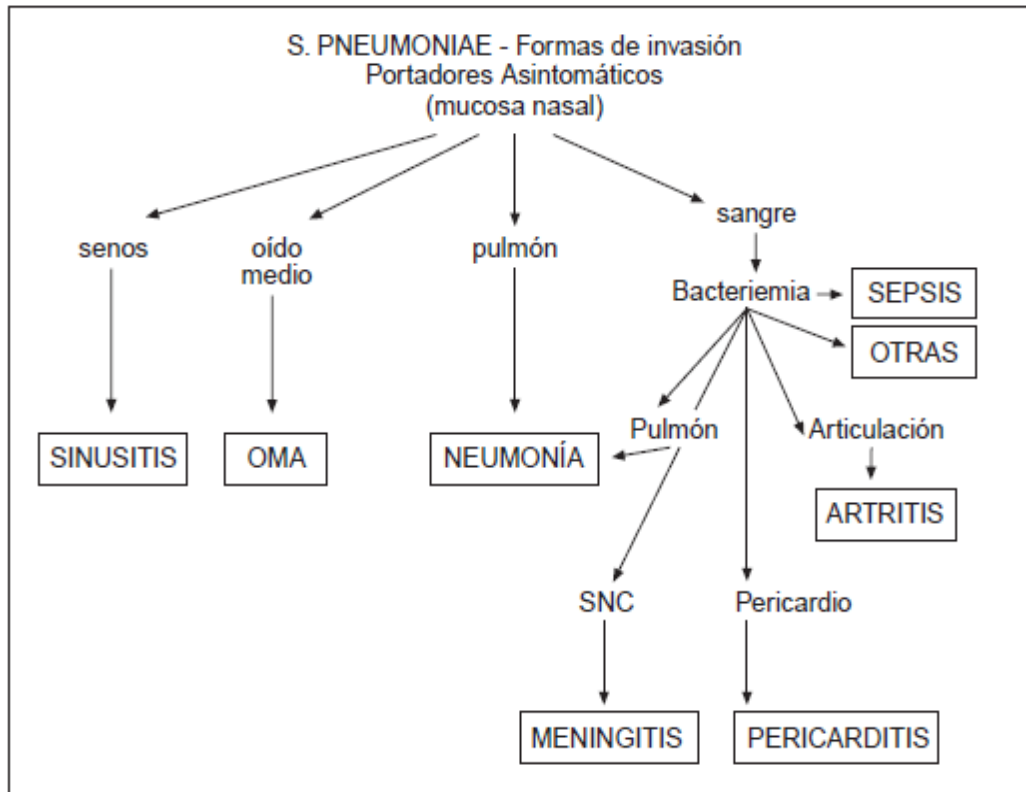


Figura 1. INFECCIÓN NEUMOCÓCICA. Formas clínicas.

Manifestaciones Clínicas

Como ya señalamos, *S.pneumoniae* es la causa más frecuente de otitis media, mastoiditis, sinusitis agudas en la infancia y neumonía comunitaria fuera del período neonatal²⁷; la neumonía puede ser unifocal o multifocal, con derrame paraneumónico o sin él y de grados diversos de gravedad³⁰. En la mayor parte de los casos la neumonía es de tipo lobar o segmentario y en algunos niños puede presentarse como bronconeumonía, habitualmente precedida por un cuadro catarral, con tos, rinorrea, fiebre y malestar general²⁹. Esta tiende a mejorar pronto, en cuatro a siete días, luego de la antibioticoterapia apropiada, curando sin

secuelas en la mayor parte de los casos. En las formas invasivas de la enfermedad, es decir, neumonía de evolución grave con derrame paraneumónico o empiema, se requiere de drenaje pleural prolongado y aún decorticación por necrosis pulmonar³⁵. La vinculación con bacteriemia se correlaciona con mayor frecuencia de complicaciones como empiema ó abscesos. La presencia de empiema es más probable cuando el diagnóstico y tratamiento de la neumonía es tardío³⁵.

Otras formas invasivas de la enfermedad como sépsis y meningitis se relacionan con los serotipos de mayor virulencia. Cerca de 80% de las bacteriemias ocultas se asocian a *Streptococcus pneumoniae*, pero solo 3% desarrollaran foco secundario como meningitis, artritis, peritonitis. En niños con síndrome nefrótico se observa, con mayor probabilidad, peritonitis primaria neumocócica más que por enterobacterias¹⁶.

CAPITULO II. DISEÑO EXPERIMENTAL Y METODOLOGIA

- a. Tipo de estudio: Estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal.
- b. Universo del estudio: Se incluyeron todos los casos de enfermedad invasiva bacteriana neumocócica y meningocócica del Hospital General de Tijuana, de pacientes pediátricos mayores de 30 días de edad y menores de 16 años, en el período comprendido de octubre del 2005 a septiembre del 2010.
- c. Tamaño de la muestra: No se determinó una muestra para nuestro estudio, si no que se incluyeron en forma activa todos los casos nuevos de EIB por neumococo, documentada en el período de tiempo comprendido. Para este estudio no se aplica cálculo de tamaño de muestra.
- d. Criterios de Inclusión: Se incluyeron todos los pacientes en quienes durante el período de octubre de 2005 a septiembre del 2010 se hizo el diagnóstico de EIN según la definición de cada caso (45). Definiendo como caso confirmado de EIN al aislamiento de la bacteria estreptococo pneumoniae por cultivo de cualquier líquido o tejido estéril (líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido articular y secreción de mastoides), a las meningitis granulocíticas así como a las neumonías complicadas con derrame pleural o empiema.
- e. Criterios de exclusión: Se excluyeron todos los casos de neumonía sin derrame o empiema (no es forma invasora), los casos de etiología viral, los casos de pacientes fuera

del rango de edad comprendido, los casos de pacientes con malformaciones cerebrales, válvula de derivación ventricular.

- f. Variables: De los pacientes incluidos en el estudio se revisaron las siguientes variables: aspectos demográficos y socioeconómicos como edad, sexo, lugar de nacimiento, tiempo de residencia en Tijuana, presencia de hacinamiento, asistencia a la guardería, trabajo del padre y la madre, también el uso reciente de antimicrobianos previo al diagnóstico de EIN, estado de salud previo, estados de inmunodeficiencia, inmunización contra neumococo, características clínicas y de laboratorio, sitio de aislamiento, complicaciones así como mortalidad y secuelas al egreso.
- g. Estudios y procedimientos que se practicaron a cada sujeto: La identificación de *Streptococcus pneumoniae* se realizó con los métodos estándar de laboratorio y microbiología clínica del hospital.

CAPITULO III. OBJETIVOS

A) OBJETIVOS GENERALES:

Evaluar las características clínicas, de laboratorio y epidemiológicas de la enfermedad invasiva neumocócica en la población pediátrica del Hospital General de Tijuana.

B) OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Analizar los factores de riesgo relacionados con la morbimortalidad así como también analizar los serotipos aislados, la prevalencia de los mismos y su relación con la vacuna neumocócica.

CAPITULO IV. ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, tales como medias, medianas, desviación estándar y rangos. Para comparar variables cuantitativas se utilizó la prueba T de student. El programa estadístico utilizado para el análisis de nuestras variables fue VASSAR-STAT ®.

CAPITULO V. RESULTADOS

Durante el período de estudio de 60 meses, de octubre de 2005 a septiembre del 2010, se identificaron 28 episodios de EIN. Se describirán los hallazgos de nuestro estudio de Enfermedad Invasiva Neumocócica (EIN).

ENFERMEDAD INVASIVA NEUMOCOCCICA (EIN)

En total identificamos 28 casos de enfermedad invasiva causadas por neumococo, de los cuales, 13 fueron empiemas, 10 meningococcal meningitis, 2 bacteriemias y 5 mastoiditis (2 mastoiditis desarrollaron meningitis). En la tabla 1 se enlistan las formas invasivas de enfermedad neumocócica.

Tabla 1. Formas de EIN en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a septiembre del 2010.

Diagnóstico	No. Casos
Empiema	13
Meningitis	10
Mastoiditis	5 *
Bacteremias	2
Total	28

EN: Enfermedad invasiva neumocócica

*2 mastoiditis desarrollaron meningitis, por ello se queda como total 28 casos de EIN.

Características Demográficas y Socioeconómicas

La edad promedio en los 28 casos en que se aisló neumococo como agente causal de enfermedad invasiva fue de 61.6 meses (rango: 7 meses a 14 años). La edad promedio por padecimiento se muestra en la tabla 2. La distribución por sexo en el total de casos por EIN fue muy similar, 14 fueron del sexo masculino y 14 del sexo femenino. (Ver tabla 2)

En relación al sitio de nacimiento y de residencia los 28 pacientes con EIN eran nativos y residentes de la Ciudad de Tijuana. En relación a los cuidados de los pacientes, 12 se llevaban a cabo en la escuela, 15 en el hogar y 1 sólo en guardería. Las ocupaciones de los padres, 22 de ellos tenían oficios diversos, 3 eran profesionistas, 1 había fallecido y en 2 de ellos se desconocía la ocupación. En cuanto a las madres, 21 se dedicaban al hogar, 6 tenían oficios diversos y 1 era profesionista.

Tabla 2. Edad promedio y distribución por sexo de la EIN.

Edad		Sexo	
Total	61.6 meses (7 meses-14 años)	Total	14 Masculino 14 Femenino
Empiemas	53.7 meses (19 meses-10años)	Empiemas	7 Masculino 6 Femenino
Meningitis	83.8 meses (7 meses- 14 años)	Meningitis	5 Masculino 5 Femenino
Mastoiditis	50.6 meses (14m-10 años)	Mastoiditis	2 Masculino 3 Femenino
Bacteremias	Ambos 24 meses (*)	Bacteremias	1 Masculino 1 Femenino

(): Rango de edad . * : No se promedió la edad ya que sólo se diagnosticaron 2 casos.

La EIN tuvo un comportamiento estacional durante los 60 meses que duró nuestro estudio. Predominando en los meses fríos del año, destacando una mayor incidencia de casos en los meses de octubre, noviembre, diciembre y enero. (Grafica 1)

Antecedentes relacionados con la enfermedad

Inmunizaciones

En relación al antecedente de haber recibido inmunizaciones, de los 13 pacientes con empiema solo 2 recibieron esquema completo de vacuna neumocócica conjugada. Sólo 1 de los que presentaron mastoiditis tenía una dosis única de la vacuna conjugada contra neumococo y se le aplicó 5 meses antes del diagnóstico de EIN. De los 2 que presentaron bacteriemia, ninguno recibió ninguna dosis de vacuna neumocócica. De los que presentaron meningococemia 1 tenía esquema completo de vacunación para la edad (Tabla 3).

Tabla 3. Porcentaje de pacientes que recibieron alguna vacuna neumocócica.

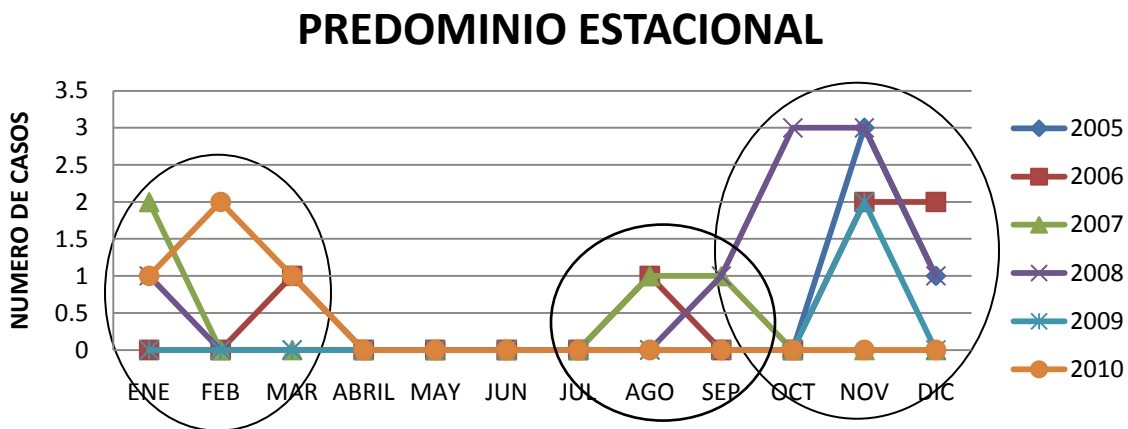
EIN	Recibieron	No recibieron	Total
Bacteriemia	0	2	0
Mastoiditis	1*	4	25%
Empiema	2	11	18%
Meningitis	1	9	11%
Total	4 (14%)	24 (85%)	14%

*Recibió una sola dosis de vacuna heptavalente.

Infección de vía aérea superior

El 84.5% (23 pacientes), de los pacientes había cursado con cuadro infeccioso de vías respiratorias superiores (IVRS). El 84.6% (11) de los 13 pacientes diagnosticados con empiema tenían antecedente de IVRS. El 80% de los 10 pacientes con meningitis y el 100% de los pacientes con mastoiditis habían cursado con infección de vía aérea superior.

Gráfica 1. Incidencia de casos de EIN por mes en niños del Hospital General de Tijuana, de octubre de 2005 a septiembre del 2008.



Número de casos de EIN durante 5 períodos de otoño e invierno consecutivos.

Administración de antimicrobianos

En cuanto al antecedente de haber recibido antibióticos antes del diagnóstico de EIN, el 71% (20 de 28) de los pacientes lo tenían. El promedio fue de 5.4 días de empleo. En la tabla 4 se muestra el porcentaje de pacientes con antecedente de uso de antibióticos por padecimiento. Los antimicrobianos usados por este grupo de pacientes fueron ampicilina, amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol, metronidazol, azitromicina, claritromicina y aciclovir (aunque es antiviral) en uno de los casos de bacteriemia.

Tabla 4. Porcentaje de pacientes con antecedente de uso de antibióticos por padecimiento.

Empiemas	50 % (7)
Meningitis	60 % (6)
Mastoiditis	100% (5)
Bacteriemia	100% (2)
Total	71 %

De los 28 pacientes, 23 (82%) eran previamente sanos, es decir, no contaban con alguna condición médica de fondo o enfermedad debilitante de base. Al momento del diagnóstico de la enfermedad invasiva bacteriana sólo 5 pacientes habían padecido alguna patología predisponente, a un paciente se había diagnosticado 2 años previos con purpura de Henoch Schonlein, y fue tratado con esteroides sistémicos. Un paciente cursaba con varicela hemorrágica al momento del diagnóstico de neumonía complicada con empiema neumocócico. 2 pacientes

estaban en remisión de quimioterapia y el último paciente tenía como enfermedad de base cardiopatía congénita (comunicación interventricular).

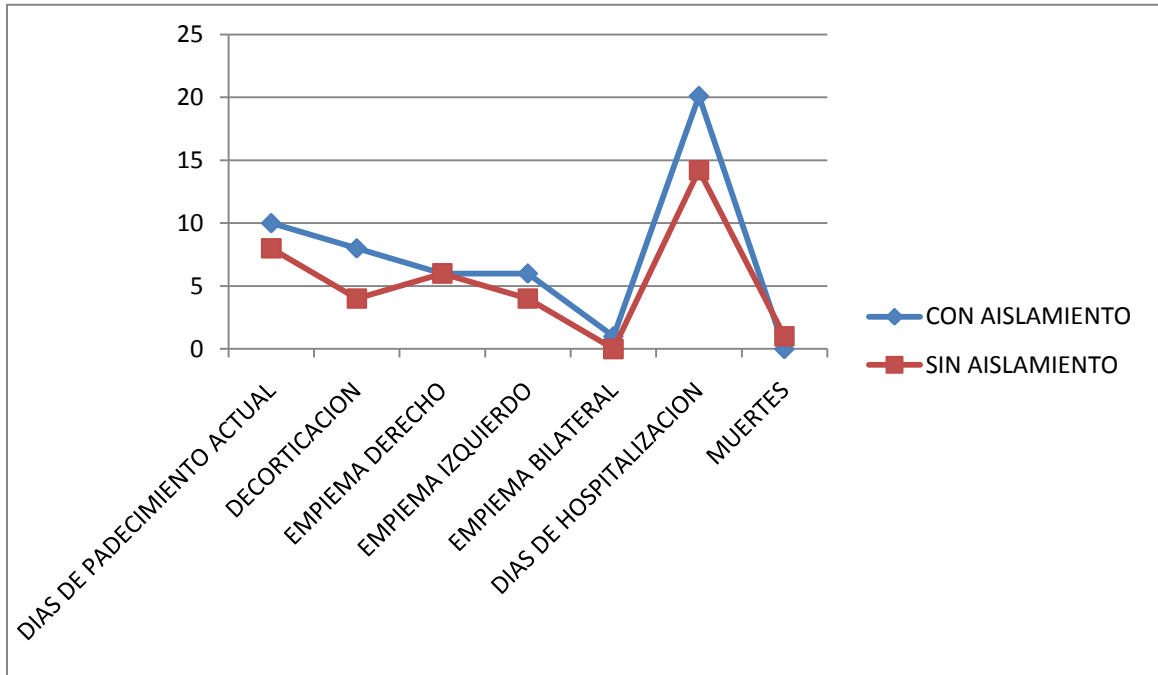
Hospitalización, hallazgos de laboratorio y evolución

Se diagnosticaron un total de 23 empiemas durante los 60 meses de estudio, sin embargo; sólo en 13 de ellos fue posible identificar el agente causal siendo el *Streptococo pneumoniae* el único agente etiológico en los 23 casos de neumonía con empiema en los que se aisló la bacteria, en los 10 casos restantes no se identificó algún otro germen como agente causal de neumonía con empiema. De los 42 pacientes con meningitis que entraron al estudio, a 10 se aisló neumococo en líquido cefalorraquídeo.

El promedio de días de hospitalización en los pacientes con empiema por neumococo fue de 20.1 días (10 a 31 días). Los hallazgos de laboratorio en los pacientes incluidos no fueron diferentes a los reportados por la literatura. El 93% presentó leucocitosis con neutrofilia en la citometría hemática. El examen citológico y citoquímico del líquido pleural de los pacientes con empiema reveló en su mayoría presencia de leucocitos, disminución de la glucosa en relación a la sérica, elevación de proteínas y deshidrogenada láctica elevada (DHL) en relación a la sérica. Otros hallazgos de laboratorio no fueron relevantes. En el 100% de los casos se aisló la bacteria mediante el cultivo del líquido pleural al momento del ingreso.

El 61.5% (8) de los 13 pacientes en los que se aisló neumococo como causa del empiema ameritaron decorticación quirúrgica mediante toracotomía, lo que prolongó aún más sus días de estancia intrahospitalaria. En cuanto al sitio de afección, 6 pacientes presentaron empiema en hemitórax derecho, 6 en hemitórax izquierdo y 1 de ellos lo presentaron en forma bilateral (Grafica 2). La mortalidad para éste grupo de pacientes fue de 0%. No hubo diferencias

significativas haciendo una comparación con los casos en los que no se identificó el agente causal (Tabla 5).



Grafica 2. Comparación de variables entre los casos de empiema con aislamiento neumocócico y sin aislamiento bacteriano.

En relación a las meningitis, se identificó neumococo en 10 casos, 5 de ellos mediante cultivo de líquido cefalorraquídeo y 5 a través de hemocultivos. El promedio de días de hospitalización fue de 19.2 días (rango: 10 a 47 días). De igual forma que en los empiemas por neumococo, los hallazgos de laboratorio en meningitis neumocócica no difirieron a los reportados por la literatura tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo de otras etiologías.

Cabe destacar, que sólo 2 pacientes (20%) presentaron trombocitopenia, igualmente sólo 2 pacientes (20%) cursaron con alargamiento de tiempos de coagulación. Y este porcentaje fue

mucho más elevado en los pacientes en los que se diagnóstico meningitis meningocócica, así mismo, la mortalidad fue mayor en este último grupo. (Ver tabla 6)

Tabla 5. Diferencias entre empiema neumocócico y empiema sin aislamiento.

Variable	Neumocócicos	Sin aislamiento
Demografía	ND	ND
Sexo/Edad	ND	ND
Días de padecimiento	3 – 21 (10)	3 – 14 (8)
IVRS previa	84.5 %	100 %
Antibióticos previos	50 %	44.4 %
Derecho / Izquierdo	6 / 6 / 1*	6 / 4
Leucocitos pleura	144, 594 ± 32, 063	645 ± 849
Proteínas pleura	4,374 ± 892	5,633 ± 1781
Glucosa y DHL	ND	ND
Otros laboratorios	ND	ND
Días hospitalización	10 – 31 (20.1)	6 – 21 (14.2)
Decorticación	61.5 %	40 %
Muertes	0	1/10

IVRS: infección de vías respiratorias superiores; DHL: Deshidrogenasa láctica; ND: No diferencias; (): Promedio de días;
* : Empiema bilateral.

Tabla 6. Diferencias entre meningitis neumocócica y meningocócica.

Variable	Neumocócicas	Meningocócicas
Demografía	ND	ND
Sexo / Edad	ND	ND
Días padecimiento	1 – 7 (4.2)	1 – 5 (2.8)
IVRS previa	80 %	50 %
Antibióticos previos	60 %	71 %
Leucocitos LCR	ND	ND
Proteínas LCR	ND	ND
Glucosa LCR	ND	ND
Biometría hemática	ND	ND
Trombocitopenia	20 %	35 %
Tiempos prolongados	20 %	50 %
Púrpura	0 %	60 %
Días hospitalización	10 – 47 (19.2)	1 – 12 (7.8)
Muertes	20 %	25 %

IVRS: Infección de vías respiratorias superiores; LCR: Líquido cefaloraquídeo; ND: No diferencias; (): Promedio de días.

Los pacientes con diagnóstico de mastoiditis egresaron inmediatamente de la sala de urgencias, recibieron tratamiento y seguimiento ambulatorio, cursando con evolución satisfactoria.

Fue posible determinar 25 serotipos de los 28 neumococos aislados en nuestros pacientes. 8 (32%) de los serotipos aislados fueron 19A, 7 fueron 7F (28%), 2 (8%) fueron

serotipo 14, 2 (8%) fueron 23F, 2 (8%) fueron 6B, y los 4 serotipos restantes fueron 9V, 18C, 6A y 3.



Grafica 3. Desglose de serotipos de neumococo aislados en el estudio enfermedad invasiva neumocócica, Hospital General Tijuana 2005-10.

CAPITULO VI. DISCUSION

En México, sigue siendo un problema de salud la enfermedad invasiva neumocócica desde muchos puntos de vista que a continuación mencionaremos. No es el primer estudio en que se demuestra que la vacuna heptavalente tiene escasa cobertura hablando de enfermedad invasiva neumocócica. La vacuna Prevenar (heptavalente incluye a los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F. En nuestro se aislaron solo 2 serotipos 6B, 1 serotipo 9V, 2 serotipos 14, 1 serotipo 18C, y 2 serotipos 23F, es decir el porcentaje de serotipos vacunales fue del 28% y el 72% de serotipos restantes no están incluidos en la vacuna aplicada en nuestro país. En el estudio realizado por Gómez-Barreto y cols., publicado en el 2010 realizado en 4 hospitales de la Cd. De México se publico que de los 27 serotipos aislados como etiología de enfermedad invasiva neumocócica 59% estaban incluidos en la vacuna heptavalente (PCV 7). En nuestro estudio como mencionamos solo el 28% está incluido. La población más afectada son los niños menores de 2 años de edad, a diferencia del estudio publicado por Gómez-Barreto y cols., en el cual encuentran con mayor prevalencia a los mayores de 24 meses de edad y un 68% de los pacientes tenían una enfermedad de subyacente que de alguna manera comprometió el sistema inmunológico de los pacientes. En nuestro estudio solo encontramos que solo el 17% (5 de 28) tenían enfermedad de base subyacente, y los que tenían una enfermedad de base eran la mayor parte de más de 2 años de edad.

Al igual que en otros estudios encontramos que la principal causa de mortalidad por enfermedad invasiva neumocócica es la meningitis, siendo el serotipo 18C y el 6B los serotipos aislados. El serotipo que más se encontró fue el 19A que no está incluido en la vacuna, a diferencia de otros estudios en los cuales es el 14, el 23F y el 19F (que si están incluidos en

Prevenar) los más aislados como causa de enfermedad invasiva neumocócica al menos en Latinoamérica, tal y como se publica en los estudios realizados por Villaseñor-Sierra y cols. en el 2008 (50), y en el estudio publicado por Gómez-Barreta y cols., en el 2010 (51).

En nuestro estudio encontramos hasta el momento que la población etaria con mayor frecuencia de EIN son los menores de 2 años, siendo un 68% de los pacientes menores de 2 años. Cabe señalar que la mayor parte no tenían la vacuna, 60% de los pacientes carecían de siquiera alguna dosis de Prevenar. Hay que mencionar que aunque 60% de los pacientes no tenían la vacuna los serotipos no vacunales están siendo cada vez más frecuentes, habrá que realizar ahora un estudio de colonización para valorar cuales son los más frecuentes en nuestra población. En el estudio publicado en el 2010 por Espinoza y cols., demuestra que la vacuna heptavalente ocasiona un reemplazo de serotipos en la colonización nasofaríngea antes del refuerzo, en nuestro medio no se han realizado estudios de colonización nasofaríngea ni previos a la introducción de la vacuna heptavalente ni posteriores a la introducción de tal vacuna, pero en estudios realizados en tercer nivel se ha visto un reemplazo de los serotipos posterior a la introducción de la vacuna. La temporada del año en que más casos ocurren es en otoño e invierno al igual que otros estudios.

En cuanto al sexo no hubo diferencia, el 50% fueron hombres y el 50% mujeres. Esto encontrado no es diferente a lo publicado en otros estudios. En nuestro estudio, como mencionamos prevenar tiene pobre cobertura, es decir de haber estado vacunados los niños con prevenar no hubiese existido diferencia en la mortalidad puesto que fueron las muertes por serotipos no vacunales. En cambio en la vacuna de 13 serotipos se incluyen los serotipos más frecuentes aislados en nuestro estudio, el 19A y el 7F.

En nuestro estudio encontramos que murieron 2 de los 10 pacientes con meningitis por neumococo, y no fue posible serotipificarlos, en el estudio de Barreto y cols., encontraron a los serotipos 14, 6B, 23F, 6A, 19F y al 19A como la casusa de la mayoría de las muertes por enfermedad invasiva neumocócica, siendo la meningitis la enfermedad invasiva neumocócica la que mayor mortalidad ocasiona, en su estudio 15 (37%) de 40 pacientes con meningitis fallecieron de los cuales y de esos 15 casos el 60% tenían una enfermedad de base.

La mortalidad por empiema neumocócico fue del 0%, en cambio para meningitis fue del 20%. Cifra menor si la comparamos con las series publicada por Barreto y cols., Tomando en cuenta a todos los casos de EIN, la mortalidad es del 7%, en nuestro estudio este 7% está representado por 2 casos de muerte por meningitis. En países desarrollados como Canadá, se reporta una mortalidad de 2%, Estados Unidos (2.16%) y la Unión Europea (1%) por enfermedad invasiva neumocócica en general.

La automedicación con antibióticos en casa antes de recibir atención médica, es una práctica muy común en nuestro país, por lo fácil que es tener acceso a éstos fármacos sin la necesidad de prescripción médica. A partir de abril del 2010 ya no se venden antimicrobianos sin receta, pero el abuso de antimicrobianos continúa siendo un problema en México. En nuestro estudio el 71% de pacientes con EIN tenían el antecedente de haber recibido antibióticos orales y/o parenterales en los días previos al diagnóstico de su enfermedad, dicha situación especulamos que redujeron en forma considerable, las posibilidades de aislar el microorganismo infectante en otros casos.

En nuestro país apenas hasta hace 1 año se vienen realizando estudios donde se determinan los serotipos más prevalentes en EIN, así como los serotipos que colonizan a la población mexicana. Los estudios hasta el momento publicados han sido realizados en la ciudad de México, y además estos de tipo retrospectivos. Faltan más estudios como el nuestro para concluir que efectivamente la vacuna heptavalente no tiene suficiente cobertura, lamentablemente en nuestro medio, no contamos con el apoyo suficiente y por ende con los recursos suficientes para aislar todos los serotipos implicados en EIN.

En distintos estudios se ha encontrado un efecto de rebaño, el cual consiste en que los serotipos que eran los más prevalentes de colonización nasofaríngea previo a la introducción de la vacuna heptavalente, han sido desplazados por serotipos no vacunales, no solo en quienes se ha administrado la vacuna, sino también en los contactos de dichas personas. Una vez que una persona es vacunada en contra de una enfermedad es menos probable que la desarrolle así como que se la transmita a alguien que no esté inmunizado

CAPITULO VII. CONCLUSIONES

Los resultados que nosotros reportamos están basados en la experiencia de un hospital de segundo nivel en la población pediátrica de este hospital. Y en base a lo obtenido en otros estudios demostramos que el comportamiento del neumococo en nuestra población no es la misma a lo reportado por ejemplo en estudios realizados en otras poblaciones y en hospitales de tercer nivel. Por lo anterior se ha creado desde hace 1 año una red nacional para la recolección de datos y así demostrar que es necesario ampliar la cobertura de serotipos en la vacuna antineumocócica.

La EIN en México en un hospital de segundo nivel es una causa importante de morbilidad y de mortalidad y mayor aun en niños con enfermedad subyacente previa. La clave para el control de esta enfermedad es la introducción de vacunas conjugadas que sean efectivas en niños menores de 2 años, los cuales tienen la mayor incidencia de enfermedad invasiva neumocócica.

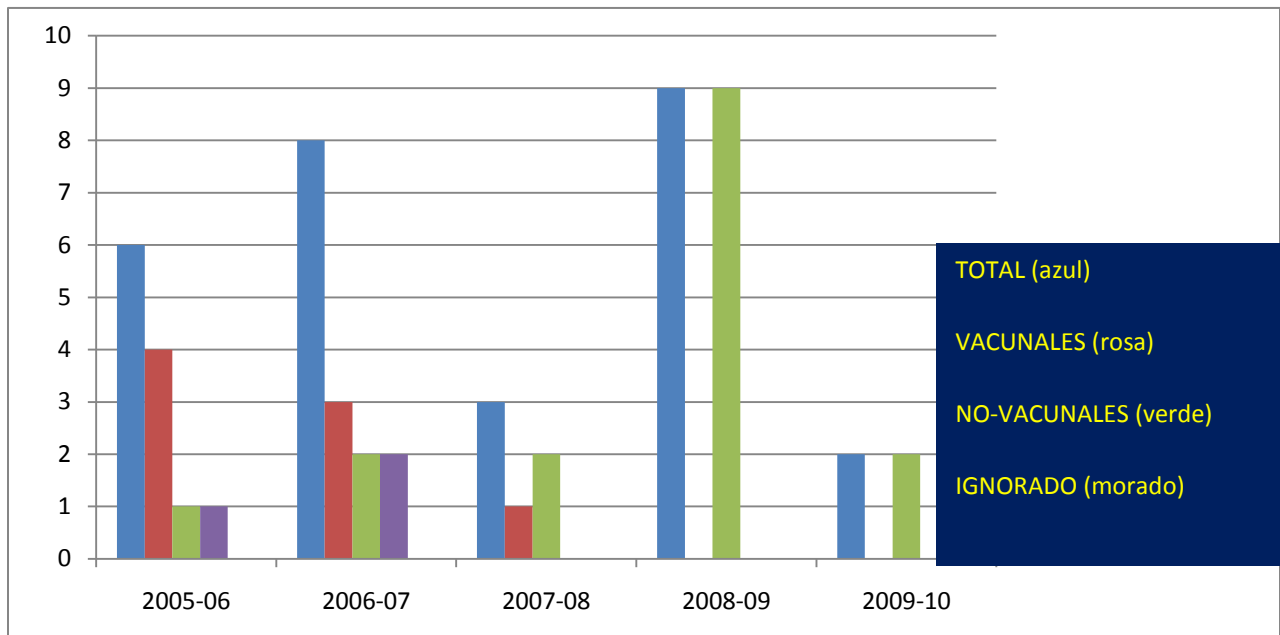
Hasta hace 2 años la disminución en la incidencia de enfermedad invasiva por *S. pneumoniae* así como en la resistencia a penicilina en EUA después de la aplicación de la vacuna heptavalente, había sido sorprendente en países desarrollados y en algunos similares al nuestro. En México continua siendo un problema epidemiológico muy importante de morbilidad y mortalidad.

La EIN se caracterizó por ser la principal causa de neumonía complicada con empiemas y la segunda causa de meningitis bacterianas. Con el advenimiento de la vacuna heptavalente la

EIN no ha disminuido y los serotipos principalmente implicados en nuestra población no están incluidos en la vacuna heptavalente.

La EIN tuvo un comportamiento estacional, con un pico de mayor incidencia de casos durante los periodos de otoño e invierno incluidos en nuestro estudio.

Los serotipos mayormente implicados en EIN son los 19F y 7F, los cuales no están incluidos en la vacuna antineumocócica heptavalente.



En la grafica previa se aprecia como hacia el año 2005, previo a la introducción de la vacuna prevenir los serotipos mayormente implicados en la EIN eran los vacunales (incluidos en vacuna heptavalente) y solo unos pocos eran no vacunales. Hacia el año 2006 se observa como aumenta la incidencia de casos de EIN por serotipos no vacunales, sin superar aun a los vacunales como etiología de EIN. Ya a partir del año 2007 se observa un desplazamiento de los

serotipos vacunales por serotipos no vacunales, hasta la actualidad cuando ya no se han registrado casos de EIN por algún serotipo vacunal.

CAPITULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations for the use of meningococcal vaccine in pediatric patients. *Pediatrics* 2005; 116: 496- 505
2. Artiles Fernando, Iballa Horcajada, Ana María Canas, Isabel Álamo, Ana Bordes, Agustín González, Milagros Santana y Bernardo Lafarga. Aspectos epidemiológicos de la enfermedad neumocócica antes y después del uso de la vacuna neumocócica conjugada en Gran Canaria. *Enferm InfeccMicrobiolClin.*2009;27(1):14–21
3. Asensio de la Cruz O, Blanco A, Moreno A, Pérez Frías J, Salcedo A, y Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Los derrames pleurales paraneumónicos. *An Esp pediatr* 2008; 54: 272-282
4. Bachur R, Harper M. Reevaluation of outpatient with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000; 105: 502-509
5. Bone M, Diver M, Selby A, Sharples A. Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics* 2002; 110: 563- 569
6. Castañeda E, Agudelo IC, Regueira M, Corso A, de Cueto Brandileone MC, *et al.* Laboratory–based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005. *Pediatr Infec Dis J* 2009;28;e265-e270.

7. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine worldwide, 2000-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(42):1148-1151.
8. Crocetti M, Barone MA. *Oski's Essential Pediatrics*. Second edition. Philadelphia: Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 279-284
9. Daniel M. Weinberger, Zitta B. Harboe, Stefan Flasche, J. Anthony Scott, and Marc Lipsitch., Prediction of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease in Unvaccinated and Vaccinated Populations. *Epidemiology* 2011;22: 000–000
10. Dagan R, Greenberg D, Jacobs M, Philips B. Pneumococcal infections. In Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan, eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2009:1288-1342.
11. Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge regarding the investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccine* 2009;8:977-986.
12. Eskola J, Black S, Shinefield H. *Pneumococcal conjugate vaccines*. 4d ed. Plotkin SA: Ed Philadelphia WB Saunders, 2004: 539-624
13. Espinosa, De los Monteros LE, Aguilar-Ituarte F, Jiménez-Juárez RN, Rodríguez-Suárez RS, Gómez-Barreto D. Reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* en niños con vacuna conjugada antineumocócica 7V en México. *Salud Publica Mex* 2010;52:4-1.
14. Espinosa-de los Monteros LE, Jiménez-Rojas V, Aguilar-Ituarte F, Cashat-Cruz M, Reyes-López A, Rodríguez-Suárez R *et al.* *Streptococcus pneumoniae* isolates in healthy children attending day-care centers in 12 states in Mexico. *Salud Publica Mex* 2007;49:249-255.

15. Garbutt J, Rosenbloom I, Wu J. Empiric first line antibiotic treatment of acute otitis in the Era of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2006; 117: 1087-1094
16. M. Goicoechea-Sáez, A.M. Fullana-Montoro, P. Momparler-Carrasco, M.J. Redondo-Gallego, J. Brines-Solanesb / F.J. Bueno-Cañigral, Enfermedad neumocócica invasiva en la población infantil de la comunidad valenciana. *Gac Sanit* 2003;17(6):458-65
17. Gómez-Barreto D, Calderón-Jaimes E, Rodríguez RS, Espinoza LE, Juárez M. Características clínico microbiológicas de la meningitis por *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina. *Salud Pública Méx* 2008; 41: 397- 404
18. Gómez-Barreto D, Espinosa-Monteros LE, López-Enríquez C, Jiménez-Rojas V, Rodríguez-Suárez R. Invasive pneumococcal disease in a third level pediatric hospital in México City: epidemiology and mortality risk factors. *Salud Pública Mex* 2010; 52:391-397.
19. González N, Torales N, Gómez-Barreto D. *Infectología Clínica Pediátrica*. 7ª edición México: editorial Mc Graw Hill, 2004: 463- 479
20. Grijalva C, Poehling K, Nuorti JP. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 865- 873
21. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, Part 1. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 100- 121
22. Iglesias L. Epidemiología de la enfermedad invasiva neumocócica en Guipúzcoa: 1981-2001. *Anales de Pediatría* 2002; 5: 401- 407

23. Kanegaye J, Soliemanzadeh P, Bradley J. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001; 108: 1169-1174
24. Kaplan SL, Mason EO. Six year multicenter surveillance of invasive pneumococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 141- 147
25. Kaplan S, Schutze G, Leake J, Barson W, Halasa N, Byington C, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006; 118: e979-e984
26. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A. *et al.* Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug- resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455-1463.
27. Ling-Lin P. Michaels M. Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3 to 36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of the pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2003; 111: 896- 899
28. Mahon B, Ehrenstein V, Noorgard M. Perinatal risk factors for hospitalization for pneumococcal disease in childhood: a population based cohort study. *Pediatrics* 2007; 119: e804- e812
29. Michelow I, Olsen K, Lozano J, Rollins N, Duffy L, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707
30. O'Brien KL, Walters MI, Sellman J. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 784-789

31. Overturf G. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 367- 376
32. Robinson KA, Baughman W. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in the United States 1995- 1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* 2001; 285: 1729- 1735
33. Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:118-122.
34. Solórzano-Santos F, Ortiz-Ocampo LA, Miranda-Novales MG, Echániz-Avilés G, Soto Noguerón A, Guiscafré-Gallardo H. Serotipos prevalentes de *Streptococcus pneumoniae* colonizadores de nasofaringe, en niños del Distrito Federal. *Salud Publica Mex* 2005;47:276-281.
35. Tan TQ, Mason E, Wald E, Barson W, Schutze G, Bradley J, et al. Clinical characteristics of children with complicated pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 2002; 110: 1-6
36. Vergison A, Ammann A, Wara D. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics* 2006, 118: 801- 809
37. Villaseñor-Sierra A, Lomas-Bautista M, Aguilar-Benavides S, Martinez-Aguilar G. Serotypes and susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from children in Mexico. *Salud Publica Mex* 2008;50:330-333.

38. Zar HJ, Jeena P, Gie R, Argent A, Madhi SA. Diagnosis and management of community acquired pneumonia in childhood South African Thoracic Society. S Afr Med J 2005; 95: 977-990

