

**Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas,
Químicas y Naturales. Secretaría de Investigación y Postgrado.
Maestría en Salud Pública y Enfermedades Transmisibles**

Maestrando
Oscar Herminio López

Neumonías agudas pediátricas en menores de 5 años : comportamiento clínico y epidemiológico

**Tesis de Maestría presentada para obtener el título de “Magíster
en Salud Pública y Enfermedades Transmisibles”**

“Este documento es resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto,
queda sujeto al cumplimiento de la Ley N°26.899”.

Directora
Dra. Martha Helena von Specht
Co-Directora
Dra. Sandra Liliana Grenón

Posadas, Misiones 2019



Esta obra está licenciado bajo Licencia Creative Commons (CC) Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Universidad Nacional de Misiones



Facultad de Ciencias Exactas,
Químicas y Naturales

MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
Y
ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

*Neumonías agudas pediátricas en menores de 5
años: Comportamiento clínico y epidemiológico.*

Autor: Oscar Herminio López

Directora: Dra. Martha Helena von Specht

Co Directora: Dra. Sandra Liliana Grenón

Año: Abril 2019

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, en especial a mis padres, hermana, hijos y nietitas, que son los motores y pilares de todo lo que hago.

A Liliana, mi esposa, que incondicionalmente me acompañó en este desafío, motivador de un crecimiento personal pero entendiendo que debemos apostar a metas superadoras.

A mi directora y codirectora de tesis, Martha y Sandra, por haberme acompañado siempre, en el aprendizaje y desarrollo de la infectología y por el apoyo, ayuda y dedicación en la elaboración de este trabajo.

A Dios, fuente de toda inspiración, razón y justicia.

EVALUADORES

Tabla de contenido

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	9
Definición y epidemiología	9
Definición de la neumonía asociada a la comunidad	9
Incidencia y mortalidad	9
Factores de riesgo	11
Etiología: Aspectos generales	13
Etiología en función de la edad	13
Coinfecciones	14
Estacionalidad. Brotes epidémicos.....	15
Clasificación de las neumonías adquiridas de la comunidad	15
Historia clínica y exploración física de las neumonías adquiridas de la comunidad	17
Derrame pleural paraneumónico: clasificación y manifestaciones clínicas	19
Métodos diagnósticos	22
Diagnóstico microbiológico de la neumonía adquirida en la comunidad	25
Técnicas moleculares de diagnóstico rápido	26
Métodos serológicos	27
Métodos de imagen: radiología simple, ecografía y tomografía computarizada	28
Broncoscopia.....	32
Evolución y control evolutivo.....	33
MEDIDAS DE PREVENCIÓN	36
JUSTIFICACIÓN e IMPACTO	37
OBJETIVOS	38
Objetivo General	38
Objetivos Específicos.....	38
MATERIALES Y MÉTODOS	39
Características generales del lugar de trabajo.....	39
Marco geopolítico y social de la provincia de Misiones y el Departamento Capital.....	39
El Hospital de Pediatría de Misiones.....	40
DISEÑO, UNIVERSO Y PERÍODO DE ESTUDIO	42

Criterios de inclusión.....	42
Criterios de exclusión	42
Definiciones	42
Definición de caso	42
Pasos en la vigilancia	43
Variables y definiciones	45
Base de datos y análisis estadístico	47
Aspectos éticos	47
TOMA Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS	48
Toma de muestras	48
Análisis bacteriológico	48
Streptococcus pneumoniae.....	48
Haemophilus influenzae	49
Otros microorganismos	49
Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos	49
RESULTADOS	50
Estadía hospitalaria y tratamiento	61
DISCUSIÓN	63
Diagnóstico	63
Edad.....	64
Género.....	64
Factores de riesgo	64
Vacunación	65
BIBLIOGRAFÍA	71
ANEXOS	81

Lista de Tablas

Tabla 1: Etiología de la NAC y sus formas complicadas.....	11
Tabla 2: Agentes etiológicos de la NAC en los distintos grupos de edad por orden de prevalencia.....	12
Tabla 3: Clasificación de NAC.....	16
Tabla 4: Clasificación de NAC por gravedad.....	17
Tabla 5: Definición de taquipnea según edad.....	19
Tabla 6: Definición de los diversos tipos de derrames pleurales.....	20
Tabla 7: Clasificación y características de los derrames pleurales paraneumónicos y el empiema.....	21
Tabla 8: Categorización del riesgo de mal pronóstico en pacientes con infección pleural.....	22
Tabla 9: Características diferenciales de las técnicas directas para el diagnóstico microbiológico de la neumonía adquirida en la comunidad.....	26
Tabla 10: Características diferenciales de las técnicas utilizadas en los estudios seroepidemiológicos de la infección respiratoria viral.....	28
Tabla 11: Correlación etiología-clínica-radiología-laboratorio.....	31
Tabla 12: Estadísticos descriptivos para la edad poblacional según diagnóstico.....	51
Tabla 13: Distribución de los casos según la localidad de procedencia.....	54
Tabla 14: Distribución del número de dosis de VCN13-v según grupos etarios.....	55
Tabla 15: Distribución del número de dosis de vacuna anti H. influenzae b según grupos etarios.....	56
Tabla 16: Aspectos generales de los hallazgos en el hemograma.....	57

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Distribución estacional de las NAC (neumonías y Neumonías con derrame pleural).....	50
Gráfico 2. Distribución mensual de las NAC (neumonías y Neumonías con derrame pleural).....	51
Gráfico 3. Estadísticos descriptivos de la edad poblacional en meses en neumonías y neumonías con derrame.....	52
Gráfico 4. Distribución de los grupos etarios entre las neumonías y las neumonías con derrame.	53
Gráfico 5. Distribución de género entre las neumonías y las neumonías con derrame.....	53
Gráfico 6. Microorganismos recuperados de los hemocultivos.	58
Gráfico 7. Microorganismos recuperados de cultivo de líquido pleural.....	59
Gráfico 8. Aislamientos de S. aureus relacionados a grupos etarios.	59
Gráfico 9. Aislamientos de Haemophilus relacionados a pacientes varones.....	60
Gráfico 10. Pacientes con neumonía según estado al egreso.....	62

Lista de Figuras

- Figura 1.** Rx de tórax AP de NAC con patrón bacteriano (A) y patrón vírico (B). ...29
Figura 2. Estudio ecográfico del derrame y el parénquima pulmonar..... 30

Lista de Abreviaturas

- AP:** Antero-Posterior
ARM: Asistencia Respiratoria Mecánica
CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute
DPP: Derrame Pleural Paraneumónico
EIA: Enzimo Inmunoanálisis
ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
EP: Empiema
FB: Fibrobroncoscopia
FR: Frecuencia Respiratoria
GAPP: Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de la Neumonía
HPP: Hospital Provincial de Pediatría
IF: Inmunofluorescencia
IL: Interleucinas
INEI- ANLIS: Laboratorio de Bacteriología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas “Dr. Carlos G. Malbrán”
LDH: Lactato Deshidrogenasa
LBA: Lavado Broncoalveolar
LPP: Líquido de Punción Pleural
NAC: Neumonía Adquirida en Comunidad
NC: Neumonía Consolidaste
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PA: Postero-Anterior
PCT: Procalcitonina
PCR: Proteína C Reactiva
PVL: Panton Valentine Leucocidina
PCV13: Vacuna Antineumocócica 13-Valente
RxT: Radiografía de Tórax
SAMR: S. Aureus Resistente a Meticilina
SAP: Sociedad Argentina de Pediatría
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TC: Tomografía Computarizada
UCEP: Cuidados especiales
UTI: Cuidados críticos con terapia intensiva
VCN7: Vacuna Conjugada Heptavalente Antineumocócica
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VRS: Virus Respiratorio Sincitial
VSG: Velocidad de Sedimentación

RESUMEN

Neumonía Adquirida en Comunidad (NAC), que podría definirse como una inflamación aguda de origen infeccioso que afecta el parénquima pulmonar o el tracto respiratorio inferior, es una de las cinco principales causas de mortalidad en todo el mundo.

Con el objetivo de obtener información clínica, epidemiológica y de laboratorio de pacientes ≤ 5 años, con diagnóstico de neumonía bacteriana de origen en la comunidad, que estuvieran internados en el Hospital Provincial de Pediatría “Dr. F. Barreyro” (HPP), entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016, se encaró el presente trabajo.

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo. Se incluyeron todos los niños que ingresaron por la guardia de Emergencia con diagnóstico de Neumonía de la comunidad. A todos los pacientes se les solicitó una radiografía de tórax, se extrajeron hemocultivos y de haber derrame, líquido de punción pleural antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Las muestras fueron procesadas, según protocolos estandarizados para la búsqueda de microorganismos poco exigentes y capsulados. Se trabajó con la autorización del comité de Ética del Hospital.

En el periodo de estudio se documentaron 267 casos sospechosos de neumonías. De estos, se confirmaron como tales 96 casos, 29,2% (n=78) se clasificó como de probable etiología bacteriana y 6,7% (n=18) fueron confirmadas por rescate bacteriológico. Veintiocho casos (29%) cursaron con derrame pleural (SPP).

El mayor número de neumonías se diagnosticaron en los meses de baja temperatura, particularmente mes de julio, sin embargo las SPP se observaron durante todo el año. Si bien se observaron neumonías en todos los grupos etarios, tener más de 12 meses de edad podría constituir un factor de riesgo para la adquisición de neumonía con derrame.

Del total de pacientes 15 eran menores de 2 meses y no habían recibido aún las vacunas. De 22 niños este dato no pudo obtenerse. Cincuenta y nueve pacientes (61,5%) habían recibido alguna dosis de la VCN13-v, el 100% recibió la primera dosis del esquema, el 61,9% la segunda dosis y el 52,9% la dosis de refuerzo. El 100% estaba correctamente vacunado para la primera dosis de la vacuna contra *Hemophilus influenzae* b, 28,57% para la segunda dosis, 45,45% para la tercera dosis y 52% para el refuerzo. El principal agente etiológico recuperado fue *Staphylococcus aureus* (11), seguido de *Haemophilus influenzae* (4, dos confirmados como serotipo b) y neumococo (3). En tres casos se recuperó *Staphylococcus aureus* en simultáneo de hemocultivo y LPP. En un caso se detectó infección mixta por VSR y *S. aureus* en LPP.

El 89,5% recibió monoterapia. El principal antimicrobiano utilizado como tratamiento empírico inicial fue Ampicilina (65 casos, 67,7%), seguido de cefotaxima (20 casos, 20,9%), Seis (6,3%) pacientes se fueron de alta con complicaciones. Un niño con neumonía, de 13 meses de edad y Síndrome de West falleció.

La revisión y los hallazgos de esta tesis brindan información actualizada sobre el diagnóstico y la prevalencia de la NAC, las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes así como la situación de la inmunización contra agentes capsulados en la población afectada.

Palabras clave: Neumonía adquirida en la comunidad, niños, bacteria.

ABSTRACT

Acute pediatric pneumonias in children under 5 years: Clinical and epidemiological behavior

Community Acquired Pneumonia (CAP), could be defined as an acute inflammation of infectious origin that affects the lung parenchyma or the lower respiratory tract. CAP are one of the five leading causes of mortality worldwide.

The aim of this study is to obtain clinical, epidemiological and laboratory information from patients ≤ 5 years with community onset bacterial pneumonia, that were admitted in the Provincial Hospital of Pediatrics "Dr. F. Barreyro "(HPP), between January 1 and December 31, 2016.

We performed a prospective longitudinal descriptive study in which cases diagnosed with bacterial pneumonia were selected between January 1st and December 31 2016. All children admitted by the Emergency medical service with diagnosis of community-acquired pneumonia were included. Before starting antibiotic treatment, chest X-rays and blood cultures were taken in all patients and if there was pleural effusion (PE), puncture was made for treatment and laboratory studies. The samples were processed, according to standardized protocols. We worked with the authorization of the Ethics Committee of the Hospital.

During the study period, 267 suspected cases of pneumonia were documented. Ninety six cases were confirmed, 29.2% (n = 78) was classified as probable bacterial etiology and 6.7% (n = 18) were confirmed by bacteriological rescue. Twenty-eight cases (29%) had a pleural effusion (SPP).

The highest number of pneumonias were diagnosed in the months of low temperature, particularly in July, however the PE were observed throughout the year. Although in all age groups. Having more than 12 months of age could be a risk factor for the acquisition of pneumonia with effusion.

Of the total, 15 patients were under 2 months and had not yet received the vaccines. In 22 children, this data was not available. Fifty-nine patients (61.5%) received some dose of PCV13, the 100% received the first dose of the scheme, 61.9% received the second dose and 52.9% received the booster dose. The 100% were correct vaccinated for the first dose of the vaccine against *Haemophilus influenzae* b, 28.57% for the second dose, 45.45% for the third dose and 52% for the reinforcement. The main etiological agent recovered was *Staphylococcus aureus* (11), followed by *Haemophilus influenzae* (4, two confirmed as serotype b) and *S. pneumoniae* (3). In three cases, *Staphylococcus aureus* was recovered simultaneously from blood culture and PE. In one case, a mixed infection was detected: RSV and *S. aureus* in PE.

The 89.5% received monotherapy. The main antimicrobial agent used as initial empirical treatment was ampicillin (65 cases, 67.7%), followed by cefotaxime (20 cases, 20.9%), Six (6.3%) patients left hospital with complications. A child with pneumonia, 13 months old and West Syndrome died.

The review and findings of this thesis provide up-to-date information on the diagnosis and prevalence of CAP, the clinical and epidemiological characteristics of patients, as well as the status of immunization against capped agents in the affected population.

Key words: Community acquired pneumonia, children, bacteria.

INTRODUCCIÓN

Definición y epidemiología

Definición de la neumonía asociada a la comunidad

Neumonía Adquirida en Comunidad (NAC), podría definirse como una inflamación aguda de origen infeccioso que afecta el parénquima pulmonar o el tracto respiratorio inferior con una duración menor a 14 días, o iniciada en los últimos 14 días, adquirida en la comunidad, que produce tos o dificultad respiratoria y con evidencia radiológica de infiltrado pulmonar agudo, es una de las cinco principales causas de mortalidad en todo el mundo[1-4]. En zonas de la tierra con recursos limitados, se admite la posibilidad de diagnosticar la NAC únicamente por la presencia de hallazgos físicos de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que consideran el diagnóstico presumible de neumonía en los lactantes y niños con fiebre, tos, rechazo de la alimentación o dificultad respiratoria[5].

En los lactantes, la definición de NAC es más problemática debido al solapamiento en las manifestaciones clínicas y radiológicas de esta y la bronquiolitis. Para reducir la variabilidad en la interpretación radiológica de la NAC, la OMS recomienda criterios estandarizados[6]. De acuerdo con estas recomendaciones, los engrosamientos peribronquiales y las áreas múltiples de atelectasias/infiltrados parcheados de pequeño tamaño no deben ser considerados neumonías radiológicas, excepto si se acompañan de “derrame pleural”.

Incidencia y mortalidad

En estudios realizados en la comunidad en Estados Unidos y Finlandia se encontró una incidencia anual de NAC entre 34 y 40 casos por 1.000 niños menores de 5 años, más elevada que en cualquier otro grupo etario, excepto los ancianos de más de 75 años[7]. Estas tasas son similares a las registradas en España mediante estudios prospectivos, que presentaron un rango de 30,3-36 casos/1.000 niños menores de 5-6 años[8, 9] con una incidencia claramente inferior en niños mayores, con 11-16 casos por 1.000 niños mayores de 5 años [8]. Algunos de los datos registrados en Argentina que permitieron obtener datos basales de carga de neumonía consolidada (NC) en niños < 5 años, son los realizados por el grupo de Gentile y col[10]. Estos autores encontraron para el período

2003 y 2005 (3 años) en promedio una carga de 750 por 100 000 (IC 95%: 650-860) y, en menores de 1 año de 1922 por 100 000 (IC 95%: 1560-2330).

Estudios europeos y norteamericanos de la década pasada [11] encontraron que la incidencia en niños hospitalizados es variable y oscila entre el 3 y 10, 9 por 1.000 menores de 5 años. En el mismo rango se encuentran las tasas de dos estudios españoles, donde el 15,6-23% de niños con NAC requirieron ingreso hospitalario[8, 12].

Datos más actuales muestran que la carga general de neumonía infantil se ha reducido sustancialmente en la última década, a pesar de un aumento en la población infantil mundial de 605 millones en 2000 a 664 millones en 2015 [13]. Hallazgos recientes sugieren que ha habido una disminución del 25% en la incidencia de neumonía, de 0,29 episodios por año infantil en los países de ingresos bajos y medios en 2000, a 0,22 episodios por año infantil en 2010[14]. Esto se fundamenta en una disminución del 58% en los años de vida ajustados por discapacidad asociados con la neumonía entre 1990 y 2013, de 186 millones a 78 millones, según se estima en el estudio de la Carga mundial de la enfermedad. Las muertes por neumonía disminuyeron de 1,8 millones en 2000 a 900,000 en 2013 [15]. Estos datos no reflejan el impacto total del uso cada vez más generalizado de la vacuna antineumocócica conjugada en países de ingresos bajos y medianos porque es probable que la incidencia de neumonía y el número de muertes disminuyan aún más como resultado de esta intervención generalizada [16, 17].

En general, los estudios encuentran un discreto predominio de NAC en varones, tanto a nivel comunitario como hospitalario[1, 8, 18]. La mortalidad por este motivo es prácticamente nula en los pacientes pediátricos de los países desarrollados, lo que contrasta con los países en vías de desarrollo donde la NAC es la principal causa de mortalidad infantil, responsable de 2 millones de fallecimientos en niños anualmente (20% de mortalidad infantil)[19]. La mortalidad en niños sanos con este diagnóstico que se complica con derrame puede llegar al 3%[20]. En la Argentina, las enfermedades respiratorias -principalmente la neumonía- son la tercera causa de mortalidad de menores de un año y de niños menores de 5 años, con alrededor de 1.000 óbitos anuales en dichos grupos[21, 22].

Factores de riesgo

Numerosos factores dependientes del huésped y ambientales se han asociado con una mayor incidencia de NAC en diversos estudios, aunque con heterogeneidad en los resultados[7, 8, 23].

Entre los factores intrínsecos (propios del huésped) pueden mencionarse las enfermedades crónicas, prematuridad, problemática social, malnutrición, asma e hiperreactividad bronquial, infecciones respiratorias recurrentes y antecedentes de otitis media aguda con requerimientos de tubos de timpanostomía. Se ha comprobado que determinados polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmunitaria innata o específica se asocian a mayor susceptibilidad a determinadas infecciones, aunque su relevancia como factores de riesgo en la NAC necesita ser investigada en mayor profundidad [7, 24]. El hacinamiento, incluidos la asistencia a guarderías, el tabaquismo pasivo o la exposición a contaminantes ambientales, tienen un reconocido impacto en las infecciones respiratorias de los niños. Se ha comprobado que el uso de antiácidos (incluyendo los antagonistas del receptor H2 y los inhibidores de la bomba de protones) se asocia a un riesgo incrementado de NAC en adultos y hay datos que sugieren también esta asociación en niños[7, 25, 26]. Varios de los factores se han asociado también de forma significativa a una mayor morbilidad o mortalidad en esta patología.

Tabla 1: Etiología de la NAC y sus formas complicadas.

Microorganismo	Estacionalidad	Potencial epidémico
VRS	Epidemias anuales noviembre-mayo con picos en enero-febrero, pero con amplia variación geográfica y temporal y moduladas por factores climáticos e inmunidad preexistente.	Genotipos predominantes circulantes cambian anualmente. Gravedad e incidencia de infecciones por VRS varían entre temporadas.
Influenza	Epidemias anuales de influenza A con circulación predominantes en meses invernales. Ciclos de influenza B cada 3-4 años.	Deriva antigénica responsable de epidemias anuales. Cambios antigénicos mayores relacionados con pandemias.
Parainfluenza	Brotos epidémicos anuales o bianuales. Tipo 1: principio otoño (patrón bianual) Tipo 2: final otoño-invierno Tipo 3: primavera-verano Tipo 4: variable.	Tipo 3: causa brotes epidémicos nosocomiales con alta tasa de ataque.
Rinovirus	Circulación significativa en todos los períodos excepto verano.	Comienzo escolarización se asocia con marcados incrementos

		en su circulación. Brotes epidémicos en comunidades cerradas.
Adenovirus	Sin patrón estacional definido. Brotes esporádicos más frecuentes primeros 6 meses del año.	Brotes epidémicos en comunidades cerradas.
Metapneumovirus	Epidemias anuales con picos final invierno y comienzo de primavera (1-2 mese posterior a VRS).	Brotes locales. Circulación predominante de 2 genotipos con diferencias locales.
Streptococcus pneumoniae	Infecciones influidas por circulación viral y factores climáticos. Ocurren de forma variable fuera de meses veraniegos.	Brotes epidémicos ocasionales. Serotipos más frecuentes: 1, 5 y 14. En adultos también 8 y 12F.
Mycoplasma pneumoniae	Circulación endémica con epidemias cíclicas cada 3-7 años más frecuentes final de verano y comienzo de otoño.	Brotes frecuentes: instituciones cerradas y comunitarias. Alta transmisibilidad.

Fuente: Adaptado parcialmente de Clark et al.

Tabla 2: Agentes etiológicos de la NAC en los distintos grupos de edad por orden de prevalencia.

< 4 semanas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Streptococcus agalictiae 2. Entobacterias gramnegativas 3. Citomegalovirus Listeria monocytogenes
> 3 semanas – 3 meses
<ol style="list-style-type: none"> 1. Virus respiratorios 2. Chlamydia trachomatis 3. Streptococcus pneumoniae 4. Staphylococcus aureus 5. Gérmenes del período neonatal 6. Bordetella pertussis
4 meses – 4 años
<ol style="list-style-type: none"> 1. Virus respiratorios 2. Streptococcus pneumoniae 3. Streptococcus pyogenes 4. Mycoplasma pneumoniae 5. Staphylococcus aureus 6. Micobacterium tuberculosis 7. Haemophilus influenzae 8. Bordetella pertussis
5 años – 15 años
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mycoplasma pneumoniae 2. Streptococcus pneumoniae 3. Virus respiratorios 4. Chlamydia pneumoniae 5. Micobacterium tuberculosis 6. Moraxella catarrhalis 7. Haemophilus influenzae

Fuente: Adaptada de British Thoracic Society Standards of Care Committee, Juve et al y Don et al.

Etiología: Aspectos generales

El rol del laboratorio en el diagnóstico etiológico de la NAC es indiscutible. Las pruebas de laboratorio ofrecen una evidencia de la implicación causal de los microorganismos identificados. Los estudios prospectivos realizados en países desarrollados logran una identificación etiológica en una proporción variable de los niños, que llega a alcanzar un 85% con la utilización de un amplio panel de pruebas[17, 23, 27]. Estas investigaciones permiten extrapolar conclusiones sobre la importancia relativa de los distintos agentes etiológicos de la NAC en nuestro medio.

Etiología en función de la edad

Clásicamente, la etiología de la NAC ha sido relacionada con la edad del niño y con pequeñas variaciones en los patógenos menos representativos (tabla 2). La prevalencia global de infecciones virales es de 14-62%, más elevada en niños menores de 2 años y su relevancia disminuye con la edad[27]. El virus respiratorio sincitial (VRS) es el más frecuente, pero otros virus como rinovirus, parainfluenza, influenza y adenovirus son también agentes prevalentes en la mayoría de estudios [17, 23, 27, 28]. En las últimas décadas se han descrito y relacionado con la neumonía dos nuevos virus, los metapneumovirus y los bocavirus, en este último caso con significación patogénica controvertida[29].

Streptococcus pneumoniae es el principal agente bacteriano de la NAC. La prevalencia comunicada de etiología neumocócica varía según los métodos diagnósticos utilizados y alcanza el 37-44% en estudios hospitalarios que emplean múltiples técnicas específicas (serología, inmunofluorescencia, reacción en cadena de la polimerasa)[17, 27]. Afecta a todos los grupos etarios y posiblemente esté sobrevalorado en el medio hospitalario por producir enfermedad de mayor gravedad que los gérmenes atípicos, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Estos últimos se identifican en el 6-40% de los casos de NAC y son más habituales en niños entre 5 y 15 años [23, 30, 31]. La etiología bacteriana está sujeta, entre otros, a cambios provocados por la presión inmunitaria vacunal. Un ejemplo es la práctica desaparición del *Haemophilus influenzae* (H. influenzae) tipo b, que fue un agente etiológico importante de NAC en países

desarrollados en la época prevacunal. Tras la introducción de la vacuna conjugada heptavalente antineumocócica (VCN7), en EE. UU., así como en Latinoamérica, se registró un descenso significativo en el número de ingresos y de neumonías diagnosticadas en atención primaria, sobre todo en menores de 2 años, pero no en las complicadas con derrame DPP, que además afectan en mayor medida a niños menores de 5 años[7, 32, 33]. En estas formas complicadas, los serotipos neumocócicos de elevada invasividad no cubiertos por VCN7, siguen teniendo una gran relevancia patogénica, especialmente el serotipo 1, que tiende a afectar a niños de mayor edad que los otros serotipos neumocócicos[34]. Desde el año 2012, se encuentra en calendario nacional de inmunizaciones de Argentina la PCV13 (vacuna antineumocócica 13-valente) por lo que deberían producirse cambios importantes en la incidencia de NAC de origen neumocócico, incluidas también las complicadas con derrame pleural. La medición del impacto de esa medida se encuentra realizándose bajo diferentes estrategias, una de ellas son las Unidades Centinela de Enfermedades Invasivas Bacterianas de las que, el Hospital Dr. Fernando Barreyro es una de ellas (Ministerio de Salud de la Nación, 2017).

Los pacientes con enfermedades subyacentes tienen en general una mayor incidencia de neumonía las que cursan con mayor gravedad que en los niños sanos. El espectro etiológico en los casos adquiridos en la comunidad, en esta población, depende de la gravedad de las alteraciones anatómicas y fisiológicas, y el grado de inmunosupresión[7]. En ellos, los agentes etiológicos habituales continúan siendo los más prevalentes, pero tienen mayor relevancia que en niños sanos las infecciones pulmonares por bacilos gramnegativos, *Staphylococcus aureus* y por microorganismos respiratorios de baja virulencia como *H. influenzae* no tipificable[35]. En los niños con mayor grado de inmunosupresión, se debe considerar además la posibilidad etiológica de gérmenes oportunistas, como estreptococos -hemolíticos orales, *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, citomegalovirus y hongos[36].

Coinfecciones

Aproximadamente, entre el 20-30% de estos procesos son causadas por infecciones mixtas virus-bacteria y el neumococo es la bacteria más frecuentemente implicada[7, 17]. Es variable la proporción de la identificación de infecciones mixtas virales o

bacteria-bacteria. Clásicamente, se ha pensado que las infecciones víricas podrían facilitar las infecciones bacterianas e incluso potenciar su efecto, pero esto no ha sido demostrado para todas las situaciones[37]. En un review publicado en 2006, McCullers JA muestra que hay evidencias de que la coinfección de influenza y *S. aureus* incrementa la gravedad de la enfermedad y que también se ha demostrado sinergia entre influenza y neumococos por múltiples mecanismos patogénicos[38]. En particular, la coinfección influenza y *S. aureus* productor de Leucocidina Pantón Valentine (PVL) causa neumonías necrotizantes de elevada mortalidad[39, 40]. La valoración de las coinfecciones (codetecciones) virales y su relación con la gravedad del proceso es un tema difícil de valorar y en el que existen discrepancias. No obstante, parece existir una relación entre la gravedad de la enfermedad, la coinfección y la carga viral. Probablemente, además, este grado de gravedad esté también sujeto a factores medioambientales, genéticos e incluso de cada tipo de coinfección, según las distintas asociaciones virales que pueden producirse[7].

Estacionalidad. Brotes epidémicos

La estacionalidad y potencial epidémico de los principales agentes etiológicos de la NAC influyen fuertemente en la ocurrencia [11](tabla 1). La mayor incidencia se produce en los meses fríos por la mayor circulación de los principales agentes virales asociados a esta y el mayor nivel de hacinamiento entre los niños[41]. Los brotes epidémicos, para la mayoría de los microorganismos, ocurren en comunidades cerradas o a nivel comunitario con amplitud geográfica variable. En casos de brotes de gran amplitud geográfica y temporal, el impacto sobre la epidemiología global puede ser marcado. En la década pasada, se ha registrado un incremento en la incidencia de derrame asociado a NAC en España, Reino Unido y áreas geográficas de Estados Unidos en relación temporal con una onda epidémica de ciertos serotipos neumocócicos, fundamentalmente el serotipo 1[7]. Este serotipo se relaciona particularmente con neumonías en nuestra provincia [42].

Clasificación de las neumonías adquiridas de la comunidad

Para la clasificación de las NAC deben considerarse diversos aspectos: anatomopatológicos, microbiológicos, radiológicos y, fundamentalmente, los clínicos.

Sobre la base de los signos y síntomas clínicos es difícil diferenciar entre neumonía bacteriana y viral, o entre neumonía típica y atípica[43]. Esta diferenciación es más difícil en lactantes y niños preescolares[8]. La neumonía bacteriana típica (p. ej., *S. pneumoniae*) se caracteriza por fiebre elevada con escalofríos, dolor pleurítico y/o abdominal. Habitualmente, existe tos, aunque puede ser leve. La auscultación pulmonar que inicialmente puede ser normal, posteriormente pondrá de manifiesto hipoventilación, crepitantes y/o un soplo tubárico. La neumonía atípica (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp.) cursa generalmente de forma subaguda y sin afectación importante del estado general. La tos es el síntoma predominante y se suele acompañar de fiebre, mialgias, rinitis, faringitis o miringitis. No es frecuente el dolor en punta de costado, aunque puede existir dolor torácico generalizado en relación con los accesos repetidos de tos seca. Suele afectar más a niños mayores, en los que se observa con frecuencia una discrepancia entre la copiosa semiología respiratoria y la escasa afectación del estado general. Las neumonías virales son más frecuentes en niños pequeños y se suelen acompañar de un cortejo sintomático más amplio, con participación de otros niveles de las vías respiratorias. La fiebre, la tos y la afectación del estado general tienen una significación variable. En la auscultación se objetivan tanto sibilancias como crepitantes de forma difusa. En la actualidad, las neumonías se clasifican como síndromes específicos, empleando diversas variables (tablas 3y 4).

Tabla 3: Clasificación de NAC.

Etiología	Forma de presentación	Evolución	Gravedad	Características anatómicas	Características extrapulmonares
Infecciosa, virus, bacterias, Mycoplasma, microbacterias, hongos, protozoos. Otras: química, inflamatorias, autoinmunitarias, idiopáticas.	Aguda	Primer episodio	Leve	Patrón anatómico Lobar, multicolor, segmentaria, subsegmentaria, intersticial, perhiliar, nodular, miliar. Otras: pleuritis, derrame, pleural, cavitación, neumatocele, neumotórax.	Con eosinofilia, enfermedades subyacentes, neumocoviscidos, tumores. Otras.
	crónica	Progresiva	Modera		
		Recurrente	Grave		

Fuente: Tomada de Martin, 2011[7]

Tabla 4: Clasificación de NAC por gravedad.

Leve - moderada	Grave
Lactantes	
Temperatura < 38,5 °C FR < 5 rpm Retracciones leves Ingesta normal	Temperatura > 38,5 °C FR > 70 rpm Retracciones moderadas a severas Aleteo nasal Cianosis Apnea intermitente Quejido Ayunas Taquicardia Tiempo de recapilarización > 2 s.
Niños mayores	
Temperatura < 38,5 °C FR < 50 rpm Disnea moderada No vómitos	Temperatura > 38,5 °C FR > 50 rpm Dificultad respiratoria severa Aleteo nasal Cianosis Quejido Signos de deshidratación Taquicardia Tiempo de recapilarización ≥ 2 s.

Fuente: Adaptada de Martin et al[7]

Historia clínica y exploración física de las neumonías adquiridas de la comunidad

La historia clínica debe aportar aquellos aspectos de la enfermedad actual y del niño, útiles para el diagnóstico, tales como vacunaciones, uso reciente de antibióticos, asistencia a guarderías, viajes, exposición a enfermedades infecciosas, entre otros. La edad y los antecedentes de enfermedades concomitantes podrían tener además un valor pronóstico y considerarse entre los criterios de hospitalización. La presentación clínica de la NAC puede variar con la edad, el agente causal y la extensión de la enfermedad. Tras analizar una serie de estudios que valoraban la fiabilidad diagnóstica de los datos clínicos, encuentran que los diversos estudios emplean diferentes criterios, por lo que esto podría justificar la disparidad de resultados. En cualquier caso, las manifestaciones clínicas son diversas y podrían ocasionalmente estar ausentes, principalmente en neonatos y lactantes menores. Los niños con NAC pueden presentar fiebre, taquipnea, disnea o dificultad respiratoria, tos, sibilancias y/o dolor torácico. Ocasionalmente se acompañan de dolor abdominal y/o vómitos, y cefalea. Cuando predomina la clínica de infección del tracto respiratorio superior asociada a sibilancias generalizadas y fiebre de poca entidad en niños, se considera que probablemente no tienen una neumonía. La

fiebre y la tos son los signos referidos más constantes, si bien cualquiera de ellos puede estar ausente[7, 44].

Las neumonías en general, son causadas por varios tipos de microorganismos, por lo tanto, no se trata de un proceso único; tal diversidad se manifiesta en complejos aspectos epidemiológicos, patogénicos, cuadros clínicos y pronósticos distintos, afectando tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos, fuera o dentro del hospital.[45, 46].

La fiebre es un signo importante de NAC en lactantes. Se ha descrito que la fiebre elevada (38,4 °C) en las primeras 72 h tras un ingreso, se asocia con más frecuencia a una etiología bacteriana o mixta y, a un mayor nivel de gravedad de la enfermedad, aunque no se ha encontrado valor clínico al patrón de fiebre previa a la valoración inicial del niño[7].

En forma aislada, la fiebre no es un parámetro útil para el diagnóstico de neumonía. Por otra parte a la ausencia de fiebre se le ha atribuido un valor predictivo negativo del 97%.

La tos, más fácilmente evidenciable en niños mayores, puede ser seca o productiva, asumiendo como productiva en muchas ocasiones, y especialmente en los menores, la que simplemente nos impresiona de movilizar secreciones. La tos no es una característica inicial en la neumonía bacteriana porque los alvéolos tienen pocos receptores tusígenos, de manera que la tos comienza cuando tras el inicio de la lisis los detritos irritan los receptores de las vías aéreas[16, 43].

Como signo característico, el dolor torácico es un síntoma generalmente referido por el niño mayor y más raramente como una impresión de los cuidadores de los más pequeños. Tiene poco valor como diagnóstico de neumonía en forma aislada. Suele asociarse a pleuritis o derrame pleural[47].

En las neumonías localizadas en lóbulos superiores podemos encontrar a veces signos de meningismo.

Se ha demostrado que en el caso de los niño más pequeños, los signos clínicos generales de afectación del tracto respiratorio inferior que obtenemos en la exploración física tales

como aleteo nasal, taquipnea (tabla 5), disnea y retracciones son más específicos para el diagnóstico de infección respiratoria de vías aéreas bajas que la fiebre y la tos. En los lactantes, las retracciones o la FR > 50 rpm han demostrado tener un valor predictivo positivo del 45% y un valor predictivo negativo del 83% para evidencia radiológica de consolidación, con sensibilidad y especificidad del 74 y el 67%, respectivamente, aunque son menos sensibles y específicas en las fases iniciales de la enfermedad (menos de 3 días de duración)[7, 48]. La sensibilidad de la taquipnea y tiraje es menor en mayores de 3 años.

Tabla 5: Definición de taquipnea según edad. [49]

Edad (meses)	< 2	2 - 12	15 - 59	> 60
Frecuencia respiratoria (rpm)	> 60	> 50	> 40	> 30
La FR debe medirse, de forma idónea, durante 60 s y mientras el niño está despierto y sin llorar.				

Fuente: Tomada de Consenso de la Sociedad Argentina de Pediatría., 2006.

Las retracciones supraesternales, subcostales o intercostales indican una mayor gravedad. Aunque la neumonía se puede presentar sin taquipnea, se ha descrito una correlación entre la gravedad de la neumonía y el grado de taquipnea. Clark et al., realizaron un estudio que confirma la importancia de la FR como un signo valorable de neumonía y encontraron una correlación significativa entre FR y saturación de O₂. Las sibilancias como hallazgo de la auscultación son más frecuentes en los niños menores, probablemente porque se detectan con mayor probabilidad en las infecciones virales que en las bacterianas o mixtas. En otros hallazgos a la auscultación, como los estertores crepitantes, se ha descrito una sensibilidad del 75% y una especificidad del 75% para diagnóstico de NAC. La evaluación de la oxigenación es un buen parámetro indicativo de la gravedad de la enfermedad. La cianosis indica hipoxia grave, pero con frecuencia no está presente en niños con hipoxia. La FR no es sensible ni específica para identificar hipoxia. En lactantes menores de un año, una FR de 70 rpm tiene una sensibilidad del 63% y especificidad del 89% para hipoxemia[7].

Derrame pleural paraneumónico: clasificación y manifestaciones clínicas

Introducción

El derrame pleural paraneumónico (DPP o SPP) y el empiema (EP) son complicaciones de las neumonías bacterianas. Se estima que entre el 0,6-2% del total de las neumonías

progresan a EP y en las ingresadas encontraremos un DPP hasta en el 40% [7, 50]. En países desarrollados no suele ocasionar mortalidad, pero sí es causa de hospitalización prolongada y precisa, en muchos casos, técnicas invasivas para su resolución [51]. La mortalidad en niños sanos, en EE. UU., con NAC que se complica con derrame puede llegar al 3% [52]

S. pneumoniae, *Streptococcus pyogenes* y *S. aureus* son los microorganismos principalmente implicados. Las infecciones pulmonares por anaerobios también se asocian a derrame pleural, pero su curso suele ser más subagudo [7].

Definiciones

En la tabla 6 se muestran las definiciones de los diversos tipos de derrames pleurales [53].

Tabla 6: Definición de los diversos tipos de derrames pleurales.

DPP simple	Acumulación de líquido pleural exudativo, asociado a la infección pulmonar ipsolateral.
DPP no complicado	Acumulación de líquido pleural no infectado y que habitualmente no necesita tubo de toracostomía.
DPP complicado	Acumulación de líquido pleural, habitualmente infectado que precisa tubos de toracostomía para su resolución.
Empiema	Presencia de pus en el espacio pleural.

Fuente: Tomada de Light, 2006 [54]

Clasificaciones

Fisiopatológica

La formación del DPP es un proceso continuo, en el que se diferencian tres fases [55, 56]. En un primer momento, la inflamación del parénquima pulmonar se extiende a la pleura visceral ocasionando una reacción pleural, sin derrame (pleuritis seca), que provoca roce y dolor pleural. En ocasiones el proceso se autolimita en este punto [7]. Si la afectación pleural progresa, se inician las fases de formación del DP (tomadas de Martin et al 2011):

- Fase 1: fase exudativa, en esta fase el líquido pleural tiene una glucosa y un pH normales.
- Fase 2: fase intermedia o fibrinopurulenta, se inicia con un aumento de la fibrina,

polimorfonucleares, neutrófilos, y la LDH, con descensos en la glucosa y el pH. Debido a los depósitos de fibrina se empiezan a formar compartimentos en el espacio pleural.

- Fase 3: fase organizativa en la que hay un desarrollo fibroblástico que se extiende desde la pleura visceral a la parietal provocando la formación de una «cáscara » pleural (paquipleuritis) que puede ser restrictiva, afectando a la función pulmonar.

Orientadas al pronóstico y tratamiento

La orientación de las distintas opciones de tratamiento, aún vigentes, señalan las publicaciones de Light en 1995. Se aborda una clasificación de los DPP y EP basado en sus características físicas y bioquímicas que se resumen en la tabla 7[54, 57, 58]. En la revisión publicada por Martin et al, se destacan además otras clasificaciones pronósticas y terapéuticas como la del *American College of Chest Physicians*[7, 59] posteriormente modificada, en adultos[60] que se presenta en la tabla 8.

Tabla 7: Clasificación y características de los derrames pleurales paraneumónicos y el empiema.

Clasificación	Tipo de derrame	Características
Clase 1	Derrame paraneumónico no significativo	Pequeño < 10 mm en Rx
Clase 2	Derrame paraneumónico no complicado	> 10 mm. Glucosa > 40 mg/dl. pH > 7,2; LDH < 1.000 Gram y cultivos negativos.
Clase 3	Derrame complicado leve	7,0 < pH < 7,2; LDH > 1.000. Glucosa > 40 mg/dl y/o Gram o cultivos negativos.
Clase 4	Derrame complicado simple	pH < 7,0; LDH > 1.000. Glucosa < 40 mg/dl y/o Gram o cultivos positivos. No compartimentos. No pus.
Clase 5	Derrame complicado complejo	pH < 7,0; LDH > 1.000. Glucosa < 40 mg/dl y/o Gram o cultivos positivos. Compartimentos. No pus.
Clase 6	Empiema no complicado	Pus libre
Clase 7	Empiema complicado	Pus con compartimentos múltiples.

Fuente: Modificada de Light, 2006[54]

Tabla 8: Categorización del riesgo de mal pronóstico en pacientes con infección pleural.

Anatomía del espacio pleural	Bacteriología del LP	pH del LP	Categoría	Riesgo de mala evolución	Necesidad de drenaje
Mínimo derrame libre de < 5 cm (vista lateral)	Desconocido	desconocido	1	Muy bajo	No
Derrame moderado, libre (> 5 cm y < 50% del hemitórax)	Negativo	> 7,20	2	Bajo	No
Derrame grande (> 50% del hemitórax) o compartimentado	Gram o cultivo positivos	< 7,20	3	Moderado	Sí
Irrelevante	Pus		4	Alto	Sí

Fuente: Tomada de Porcel y Light [54, 60]

Clínica

En general, nos encontraremos ante un paciente previamente sano, con al menos 4 días de evolución y menor de 5 años[61]. La clínica de un DPP es similar a la de la neumonía, pero cuando hay derrame el estado general suele empeorar, existiendo con más frecuencia, dolor pleurítico que afecta a la movilidad del hemotórax afectado, requiriendo analgesia[61]. Algunas veces se trata de un niño que está diagnosticado y correctamente tratado de neumonía y que no presenta mejoría luego de 48 hs. Este paciente debe ser evaluado para descartar complicaciones[61]. En la exploración encontraremos: disminución de la movilidad del hemitórax afectado, matidez en la percusión, ruidos respiratorios apagados o disminuidos y si la afectación es importante baja saturación de O₂[61].

Métodos diagnósticos

Biomarcadores

Sería importante distinguir entre la etiología bacteriana y la viral para establecer un tratamiento adecuado, no utilizar antibióticos de forma innecesaria, y evitar las posibles complicaciones de las neumonías bacterianas. En este sentido, son motivo de numerosos estudios las pruebas inespecíficas y los reactantes de fase aguda para conocer la etiología o la gravedad de las NAC.

El recuento de leucocitos, la velocidad de sedimentación (VSG), la proteína C reactiva (PCR), las interleucinas (IL) y la procalcitonina (PCT) son de utilidad limitada, pero su correcto empleo podría ser de ayuda para una aproximación diagnóstica[7, 62].

Recuento de leucocitos

Aunque de forma clásica, se ha dicho que la leucocitosis ($> 15.000/\text{mm}^3$) con desviación a la izquierda sugiere una etiología bacteriana de la neumonía[62]; estos hallazgos no son específicos y pueden aparecer también en las neumonías víricas y faltar en algunas neumonías bacterianas. El valor del número de neutrófilos como marcador de infección bacteriana tiene una especificidad discreta y sólo valores muy elevados permitirían una cierta predicción.

Velocidad de sedimentación globular

Es un mal marcador de infección aguda por lo lento de su ascenso y por su escasa sensibilidad y especificidad para diferenciar entre etiología bacteriana y viral. Solo aumentos de la VSG por encima de 100 tienen utilidad como marcador de infección bacteriana. Su lenta elevación y descenso invalidan este parámetro como reactante de fase aguda con poder discriminatorio.

Proteína C reactiva

Aunque está elevada en un gran número de procesos inflamatorios/infecciosos, su utilidad para el diagnóstico etiológico de las NAC es limitada[53].. [63]

Un material valioso que aporta al conocimiento de este biomarcador es un meta análisis del año 2008. Se analizaron 8 estudios realizados en 1.230 niños[64] y se vio que un valor de PCR superiora 40-60 mg/l se asociaba a etiología bacteriana, pero estas cifras tenían un valor predictivo positivo de sólo un 64%. La PCR podría ser útil para distinguir la neumonía bacteriana de la viral. En niños hospitalizados por NAC, la PCR está más elevada en las NAC bacterianas. A partir de 60 mg/l, la sensibilidad era del 88%, con una especificidad del 44%. No todos los autores están de acuerdo con esta afirmación y no encuentran diferencias de la PCR entre las NAC neumocócicas (26,8 mg/l), por *Mycoplasma/Chlamydia* (31,8 mg/l), virales (26,1 mg/l) y las de etiología desconocida (24,9 mg/l)[65]. Otros, encuentran que la PCR no tiene suficiente especificidad y sensibilidad como para orientar la etiología de la infección respiratoria.

Aunque la PCR no está indicada de forma rutinaria en el manejo de las NAC no complicadas, una cifra superior a 60 mg/l podría orientar hacia una etiología bacteriana[7].

Procalcitonina

La cifra normal de PCT en individuos sanos es <0,1 ng/ml[53]. Distintos estudios realizados en niños observan que la elección de la PCT se relaciona con etiología bacteriana de las NAC[7, 66]. Se encontró que una PCT superior o igual a 2 ng/ml se asociaba a neumonía bacteriana con un elevado valor predictivo y especificidad, mientras que niveles inferiores a 0,5 ng/ml orientaban hacia una neumonía de etiología no bacteriana. En un estudio realizado en niños hospitalizados con NAC, la edad > 5 años y la PCT > 1 ng/ml fueron los únicos predictores independientes de etiología bacteriana, aunque no fueron útiles para distinguir entre neumonía neumocócica y neumonía producida por gérmenes atípicos[43]. En niños hospitalizados con NAC, la PCT fue mejor marcador que la PCR o la VSG para el diagnóstico de neumonía bacteriana[7].

Según lo resume Martin et al, cifras de PCT superiores 2ng/ml tienen una especificidad del 80% como predictoras de NAC de etiología bacteriana, sobre todo si se asocia a una elevación del resto de los marcadores. Cuanto más elevada esté la PCT, mayor posibilidad de gravedad de la NAC[7].

Interleucina 6

Michelow et al.[7, 62] investigaron un panel de 15 citocinas en 55 pacientes con NAC. Cuarenta y tres niños tuvieron un diagnóstico etiológico y, de todas ellas, la IL-6 fue la única que estaba asociada significativamente al aumento de los leucocitos, a niveles elevados de pro-calcitonina y a consolidación en la radiografía de tórax; sin embargo, no hubo ninguna correlación con la etiología. En otro estudio de 126 niños hospitalizados por NAC, se midieron los niveles de PCR, PCT e IL-6, y se compararon con el diagnóstico final según fuese etiología bacteriana o viral y se vio que la PCR y la PCT estaban elevadas de forma significativa en el grupo de etiología bacteriana (96mg/l y 2,09ng/ml) frente a la etiología viral (54mg/l y 0,56ng/ml), pero el valor de la IL-6 no era significativo[7].

En razón de que este estudio no es accesible de forma rutinaria en la mayoría de los centros, su uso no está recomendado.

En resumen, la mayoría de los biomarcadores tiene un papel limitado en las NAC para distinguir entre etiología bacteriana o viral si los utilizamos de forma aislada, pero si todos, o la mayoría de estos marcadores están elevados, la etiología bacteriana es muy probable[7, 49].

Diagnóstico microbiológico de la neumonía adquirida en la comunidad

Las técnicas microbiológicas permiten identificar y caracterizar el agente etiológico de la NAC. Sin embargo, debido a la escasa sensibilidad de los estudios microbiológicos, la dificultad en obtener una muestra adecuada y la escasa relación costo/beneficio, en algunos países no se recomienda realizar estudios microbiológicos de forma rutinaria a los niños diagnosticados de NAC. En cambio, en los niños que requieren ingreso hospitalario o en aquellos que presenten alguna complicación, sí es importante intentar llegar a un diagnóstico etiológico. Para ello se dispone de las siguientes técnicas[49]

Hemocultivo

Dado que la neumonía neumocócica no suele cursar con bacteriemia, la tasa de hemocultivos positivos es menor del 10%, por lo que su rendimiento es muy escaso[67-69].

Cultivo bacteriano nasofaríngeo

No proporciona ninguna información ya que la presencia de bacterias en la nasofaringe no es indicativa de infección de la vía aérea inferior.

Líquido pleural

Su rendimiento es superior en caso de empiema. Debe ser tomada la muestra antes del tratamiento antibiótico. En estudios previos realizados en nuestro hospital, fue la muestra de donde más se recuperaron los agentes etiológicos [42, 70]

Detección de antígenos bacterianos

La detección de antígeno de neumococo en orina no es útil para el diagnóstico diferencial de la neumonía neumocócica en los niños debido a que el test puede ser positivo en los portadores de *S. pneumoniae* y en los que han recibido recientemente vacunación antineumocócica[7]. Puede tener cierta utilidad como predictor negativo de

infección neumocócica en el niño mayor. La detección de este antígeno en líquido pleural tiene, en algunos estudios, una sensibilidad y una especificidad mayor del 90%.

Detección de antígenos virales respiratorios

Se basan en la utilización de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a distintos antígenos virales, detectando los virus no viables presentes en la muestra. Los tests de inmunofluorescencia (IF) permiten obtener resultados en el día, aunque se requiere un microscopio de fluorescencia y personal entrenado en la observación de este tipo de preparaciones. El enzimo inmunoanálisis (EIA) es la base de los tests rápidos de gripe y de virus respiratorio sincitial (VRS), con una sensibilidad entre el 60 y el 80%, y una especificidad >90%, ofreciendo el resultado en unos 15 min, con un rendimiento máximo durante el pico epidémico de la enfermedad[71].

Técnicas moleculares de diagnóstico rápido

Estas técnicas incrementan significativamente la sensibilidad del diagnóstico microbiológico en muestras de sangre o líquido pleural. Pueden ser diferenciados los serotipos de *S. pneumoniae* [33, 72, 73].

Las técnicas moleculares han permitido también reevaluar el papel de los virus respiratorios como agentes causales de NAC en el niño. Destacan por su sencillez y versatilidad las pruebas de PCR multiplex o las basadas en microchips *arrays*, que pueden llegar a identificar más de 10 patógenos virales en pocas horas, equipos recientemente incorporados al Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro.

En la tabla 9 se exponen las características diferenciales de las técnicas directas para el diagnóstico microbiológico de la neumonía adquirida en la comunidad.

Tabla 9: Características diferenciales de las técnicas directas para el diagnóstico microbiológico de la neumonía adquirida en la comunidad.

	Ventajas	Desventajas
Cultivo bacteriano	Alta especificidad Alta reproducibilidad Alta disponibilidad en los centros sanitarios Técnicas sencillas Coste relativamente bajo Permite la determinación de resistencias y de factores de virulencia.	Baja sensibilidad Lento, resultados 3-7 días Necesidad de un volumen mínimo de muestra, que puede no ser accesible en el niño pequeño.

Cultivo viral	Alta especificidad Alta reproducibilidad	Limitada sensibilidad Sólo disponible en laboratorios de referencia. Realización compleja Coste elevado Lento, resultados 3-21 días Necesidad de un volumen mínimo de muestra, que puede no ser accesible en el niño pequeño.
Técnicas moleculares	Buena sensibilidad Buena especificidad Rapidez, resultados 3-8 h. En algunos casos, puede permitir la determinación de resistencias y de factores de virulencia. Necesidad de poco volumen de muestra para resultados óptimos.	Necesidad de laboratorio especializado Coste elevado
Inmunofluorescencia directa	Técnicas relativamente sencillas y rápidas. Resultados 2-4 h. Disponibles para virus respiratorios Coste relativamente bajo	Puede dar reacciones cruzadas entre patógenos relacionados Interpretación subjetiva, reproducibilidad baja Sólo aplicable a muestras respiratorias.
Inmunocromatografía seca	Técnicas muy sencillas Técnicas muy rápidas, resultados en menos de 1 h. Sin necesidad de aparataje Pueden realizarse en la cabecera del enfermo Alta disponibilidad en los centros sanitarios.	Limitada sensibilidad Especificidad variable según patógeno. La técnica aplicable a neumococo en muestra de orina de falsos positivos en niños. Elevado coste No disponible para todos los patógenos.

Fuente: Tomada de Martin et al 2011[7]

Métodos serológicos

El diagnóstico serológico de los virus respiratorios necesita generalmente la extracción de dos muestras de suero: la primera en la fase aguda de la enfermedad y la segunda en la fase de convalecencia. Esto representa una gran dificultad, ya que muchos de los virus respiratorios, además de ser muy prevalentes, producen re-infecciones, por lo que en muchos casos no se podrá demostrar una verdadera seroconversión ni un aumento significativo de los títulos. Su mayor utilidad se da en los estudios sero-epidemiológicos. En la tabla 10 se indican las características de cada una de las técnicas serológicas[7].

Tabla 10: Características diferenciales de las técnicas utilizadas en los estudios seroepidemiológicos de la infección respiratoria viral.

	Ventajas	Desventajas
Fijación del complemento	Permite demostrar la circulación de virus de diferentes tipos (p.ej., gripe A y gripe B).	Baja sensibilidad Laborioso Difícilmente reproducible
Inhibición de la hemaglutinación	Establece la presencia de anticuerpos frente a diferentes tipos e incluso subtipos de virus (p.ej., gripe A H3N2, gripe A H1N1).	Falsos (+) por presencia en el suero de reactantes inespecíficos Realización e interpretación compleja y subjetiva Escasa reproductibilidad entre laboratorios Poco sensible.
Inmunofluorescencia indirecta y ELISA	Técnicas relativamente sencillas y rápidas.	Numerosas reacciones cruzadas entre virus relacionados por los que su aplicación es muy limitada.
Neutralización	Los títulos de los anticuerpos neutralizantes son fiables y representan el estado real de protección.	Sólo aplicable a virus respiratorios capaces de crecer en cultivos celulares.

Fuente: Tomada de Calvo et al.

Métodos de imagen: radiología simple, ecografía y tomografía computarizada

La radiografía de tórax (RxT) es la prueba radiológica básica para establecer el diagnóstico de neumonía. Debe realizarse con estándares técnicos adecuados, incidiendo expresamente en la correcta colimación y la dosis de radiación adecuada a la edad del paciente, debe tener calidad diagnóstica suficiente y minimizar la radiación. La proyección utilizada habitualmente en pediatría es antero-posterior (AP), dado que el diámetro frontal del tórax pediátrico no magnifica las estructuras; en pacientes mayores puede usarse la proyección postero-anterior (PA). En pediatría, es poco frecuente realizar la proyección lateral, ya que aumenta la dosis de radiación y no proporciona más información significativa. Puede justificarse en los casos en que la proyección AP no sea concluyente, existan dudas diagnósticas o se sospechen adenopatías. Otras proyecciones, como el decúbito lateral con rayo horizontal, no tienen sentido en la actualidad.

Existen dos patrones radiológicos principales de neumonía: alveolar e intersticial (Fig. 1) y, aunque clásicamente cada uno se ha relacionado con un tipo de infección, bacteriana, por un lado, y vírica o por *Mycoplasma*, por otro, de forma respectiva, ninguno es exclusivo de una etiología concreta[74].

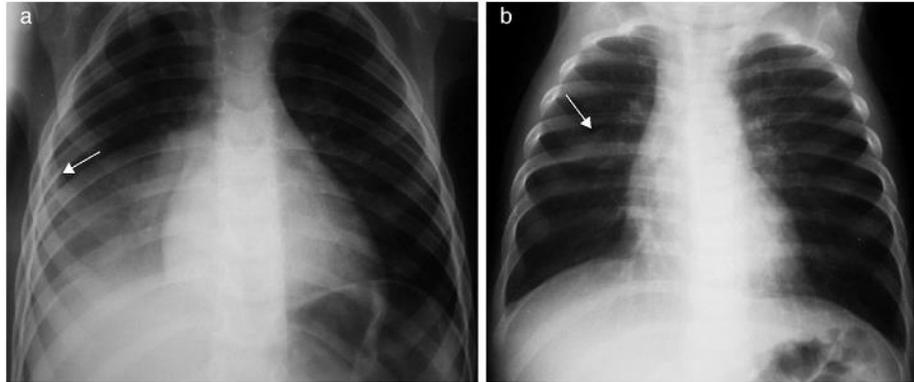


Figura 1 Rx de tórax AP de NAC con patrón bacteriano (A) y patrón vírico (B). A) Condensación basal derecha que borra hemidiafragma homolateral (signo de la silueta) preservando la línea paracardial, compatible con foco único de neumonía con patrón bacteriano en LID. Mínimo derrame pleural acompañante (flecha). B) Engrosamiento peribronquial bilateral en localización parahiliar junto a atelectasia segmentaria en LSD (flecha), con elevación de la cisura menor. Discreto atrapamiento aéreo bilateral (9 y 10 espacios intercostales derecho e izquierdo, respectivamente). Todo ello es compatible con neumonía con patrón viral.

El patrón alveolar se caracteriza por consolidación lobar o segmentaria con o sin broncograma aéreo o alveolograma en la imagen. El derrame pleural (DP) casi siempre se asocia a neumonía bacteriana[49]. El patrón intersticial se caracteriza por infiltrados parahiliares bilaterales, difusos e irregulares, atrapamiento aéreo y/o atelectasias segmentarias o subsegmentarias por tapones mucosos y engrosamiento peribronquial. El patrón intersticial también se puede observar en neumonías no virales, como las provocadas por *Mycoplasma*, *C. pneumoniae* y *Legionella*[7]. La presentación radiográfica mixta, combinando características de los anteriores patrones, es también una forma no infrecuente de presentación de las NAC.

El DP se identifica en la radiografía de tórax como un aumento de densidad homogéneo con amplia base de contacto en la pared torácica y borde superior cóncavo cuando es un derrame libre. El borde superior pierde esa forma cuando el derrame está encapsulado o si hay condensación pulmonar asociada. Si el derrame es pequeño puede presentar una localización subpulmonar, que se manifiesta en el lado derecho como una curvatura cuyo vértice cóncavo en vez de ser central es lateral, y en el derrame subpulmonar izquierdo como un aumento del espacio entre la cámara gástrica y el borde diafragmático[75].

La ecografía es la siguiente prueba diagnóstica que se debe realizar siempre ante la sospecha de DP. Sirve para confirmar su existencia, proporciona información superior a

la tomografía computarizada (TC) en cuanto a la naturaleza del derrame (simple o complicado; desde septos móviles a patrón en panal por loculaciones múltiples), determina la cuantía de este, valora el diagnóstico de empiema mediante la vascularización pleural, valora la movilidad del hemidiafragma adyacente a la condensación, puede ser de ayuda en la orientación del tratamiento y localiza el punto de punción, si es necesario[7]

La ecografía (Fig. 2) también aporta datos, junto a la ecografía Doppler color, sobre el parénquima: broncograma ecográfico (distorsionado o preservado), homogeneidad o heterogeneidad de la condensación, zonas avasculares o de ecogenicidad disminuida por necrosis, áreas murales vascularizadas en relación con abscesificación, etc. [76]. Es una técnica incruenta y puede realizarse sin molestias para el paciente. Su repetición debe consensuarse con el pediatra en base a la evolución clínica.

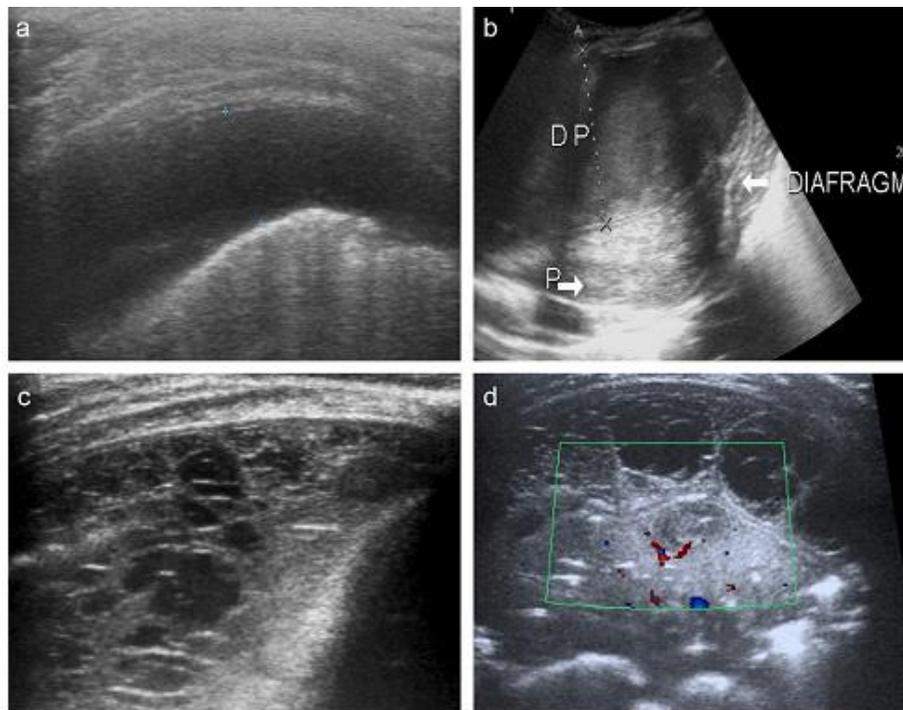


Figura 2 Estudio ecográfico del derrame y el parénquima pulmonar. A) Derrame pleural simple, ocupación del espacio pleural por líquido hipocogénico, sin aparente presencia de septos o tabiques. No hay engrosamiento pleural. B) Derrame complicado de importante cuantía (aplana hemidiafragma, señalado con flecha y texto), con líquido ecogénico ocupando la cavidad pleural (DP) y engrosamiento mamelonado de la pleura (junto a la señalización del DP). Visualización del parénquima subyacente atelectasiado, homogéneo (P). C) Derrame complicado con septos y loculaciones, patrón en panal (c). D) Estudio ecográfico con Doppler color del parénquima subyacente a un derrame pleural complicado. Se evidencia el broncograma aéreo lineal, ecogénico (flecha) y la vascularización pulmonar, que en el caso mostrado, rodea a una zona redondeada hipocogénica heterogénea compatible con foco de necrosis.

Martin et al [7] en su review presentan a la TC, preferentemente con contraste intravenoso, como la tercera prueba diagnóstica en orden de realización[77]. Asimismo, dan cuenta de que existe cierta controversia en su uso; hay escuelas que la recomiendan en determinadas situaciones[78], así como otras no la aconsejan como estudio de rutina. Es por esto que debe consensuarse encada caso específico. La radiación que provoca no es despreciable y eleva el coste del estudio, por lo que debe realizarse con una técnica cuidadosa y adecuada, y con las indicaciones precisas.

Con las nuevas máquinas de TC es muy infrecuente necesitar sedación para realizar el estudio a estos pacientes. La TC es de utilidad en la valoración del parénquima; detecta y define con mayor precisión las lesiones como necrosis (neumonía necrotizante), cavidad parenquimatosa de otra etiología, neumatocele, absceso, fístula broncopleural; complementa a la ecografía en la valoración cualitativa y cuantitativa del empiema; determina con precisión la localización del tubo de drenaje y valora los fallos de re-expansión del parénquima una vez drenadas las colecciones pleurales [76].

En la tabla 11 se muestra la correlación de los datos etiológicos, clínicos, radiológico y de laboratorio conforme a una propuesta de Martin et al de clasificación etiológica de las NAC[7].

Tabla 11: Correlación etiología-clínica-radiología-laboratorio.

	NAC típica (neumococo, H. influenzae, S. aureus, S. pyogenes)	NAC atípica: viral (VRS, adenovirus...)	NAC atípica (Mycoplasma, Chlamydia)
Edad habitual	Cualquier edad, pero principalmente < 3-5 años	> 3 - 4 años	> 4 - 5 años
Inicio	Brusco	Insidioso	Insidioso
Fiebre	> 39 °C	< 39 °C	< 39 °C
Estado general	Afectado	Conservado	Conservado
Antecedentes familiares	No	Simultáneo	Distantes
Tos	Productiva	Productiva + -	Irritativa
Síntomas asociados	Raros (herpes labial)	Conjuntivitis, mialgias	Cefalea, mialgias
Auscultación	Hipoventilación y crepitantes localizados	Crepitantes y sibilancias bilaterales	Crepitantes y/o sibilancias uni o bilaterales
Radiografía de tórax	Condensación (con o	Infiltrado intersticial,	Variable, predomina

	sin derrame)	hiperinsuflación, atelectasia	el infiltrado intersticial, menos frecuente, condensación.
Hemograma	Leucocitos con neutrofilia	Variable	Suele ser normal
PCR (mg/l)	> 80-100	< 80	< 80
PCT (ng/ml)	> 2	< 2	< 2

Fuente: Tomada de Martin, Moreno-Perez et al. 2011.

Broncoscopia

Conforme al documento Consenso para la Normalización de la Endoscopia Respiratoria. Sociedad Argentina de Broncoesofagología, la broncoscopia tiene indicaciones diagnósticas, terapéuticas y en investigación clínica.[79]

También denominada fibrobroncoscopia (FB) no es una técnica de aplicación rutinaria en la NAC, ya que la mayoría seguirá un curso favorable. Está reservada a los casos graves o potencialmente graves, los que tienen una evolución tórpida o presentan anomalías radiológicas persistentes o neumonías recurrentes en la misma localización. También está indicada en pacientes inmunodeprimidos en los que, cuando no hay una respuesta adecuada al tratamiento inicial, es preciso investigar y tratar de averiguar cuál es el agente causal. Globalmente, las indicaciones de la FB en pediatría están bastante bien establecidas[79]. Cuando se utiliza, como en el caso de las NAC, para fines diagnósticos, se asocia al lavado broncoalveolar (LBA), permitiendo de esa forma, la obtención de muestras para su análisis.

La sensibilidad y la especificidad de las muestras obtenidas varían en función del microorganismo causal, de la técnica empleada y del grado de inmunodepresión del niño. El aislamiento de algunos microorganismos permite asumir que son responsables etiológicos de la neumonía, como es el caso de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), VRS, influenza o *Mycoplasma*, pero el aislamiento de otros puede significar, únicamente, su presencia como comensal o contaminantes de las vías aéreas. En estos casos se requieren técnicas adicionales, como cultivos cuantitativos (deben efectuarse recuentos de colonias, considerando positivas las muestras con > 104 UFC/ml) y biopsia bronquial para el correspondiente estudio citológico[7] .

Cuando no hay antecedentes de patología previa, en niños inmunocompetentes, aunque los datos de las diferentes series pueden variar, en el caso de las infecciones pulmonares graves y que requieren asistencia en unidad de cuidados intensivos, el estudio de la inflamación y la identificación del agente causal es la razón que con mayor frecuencia justifica la FB y el LBA.

El rendimiento clínico de esta técnica y su aportación al diagnóstico son mayores en pacientes inmunodeprimidos (80%) y afectados de cáncer que en pacientes inmunocompetentes. Como sugieren algunos autores, la tasa de aislamiento de gérmenes en este último grupo aumentaría si la FB y LBA se realizasen más precozmente

El cepillado bronquial es otra técnica para la obtención de muestras por medio de la FB, pero su rentabilidad diagnóstica no supera al LBA, por lo que su uso ha quedado un tanto relegado en el ámbito pediátrico[79].

Tanto la FB como el LBA son técnicas seguras, que pueden ser aplicadas a niños de cualquier edad o condición. Las complicaciones son mínimas y pasajeras (desaturaciones, crisis de tos, ascensos febriles). Para minimizarlas es importante la selección apropiada de los pacientes, la ejecución de la técnica por una persona experimentada que pueda realizarla con rapidez y una monitorización y oxigenación adecuada del paciente[49, 79].

Evolución y control evolutivo

El 90% de los casos no complicados queda afebril a las 48 h de iniciar el tratamiento antibiótico, mientras que solo una pequeña proporción necesita ingreso hospitalario[17].

Una vez diagnosticada la neumonía e iniciado el tratamiento, se recomienda una valoración clínica por parte del pediatra a las 48 h[23, 49]. Si no hay signos de haberse producido una mejoría (persistencia de la fiebre, empeoramiento del estado general, disnea, etc.), hay que considerar algunas posibilidades que expliquen esa evolución, tales como que el diagnóstico no sea el correcto, que el tratamiento no sea efectivo (inadecuada cumplimentación o dosis incorrecta, presencia de resistencias), que hayan surgido complicaciones (empiema, absceso pulmonar), que el agente causal sea un virus u otro menos frecuente (*M. tuberculosis*, *Actinomyces* spp., hongos, protozoos), que

presente una inmunodeficiencia no conocida, que la etiología no sea infecciosa o que haya una obstrucción bronquial asociada, debiendo valorar e investigar todas estas variables[7].

En los casos en los que el empeoramiento sea evidente, será necesario recurrir a exploraciones complementarias, desde las más simples a las más complejas (nueva RxT, hemograma, VSG, PCR, hemocultivo, detección de antígenos virales, serología, test de tuberculina, FB, LBA, TC, etc.), con el fin de valorar la existencia de posibles complicaciones y conocer la etiología si es preciso, además de considerar la hospitalización para profundizar en la investigación y aplicar tratamiento intravenoso y de soporte. A veces, puede no haber una mejoría, pero tampoco un claro empeoramiento, en cuyo caso habrá que sopesar el añadir otro antibiótico para ampliar la cobertura (cubriendo neumococo, estafilococo y bacterias atípicas). Si se sospecha resistencia o la existencia de otro microorganismo, la recomendación sería cambiar de antibiótico.

Con el tratamiento adecuado, en la mayoría de los casos la evolución clínica va a ser favorable. Es posible que persista algo de tos residual durante un tiempo determinado, dependiendo de la etiología, como ocurre en el caso de los virus o de agentes como el *M. pneumoniae*. De todos modos, la recuperación, cuando se trata de un niño previamente sano, suele ser completa y sin secuelas en la mayoría de los casos[17].

De forma general se puede afirmar que no son necesarios controles analíticos cuando la evolución es normal y el paciente permanece asintomático. Aunque la recuperación clínica suele ser rápida en la mayoría de los casos, es cierto que los cambios radiológicos tardan en normalizarse entre 3-7 semanas. Por ello constituye una práctica bastante habitual el que, además del seguimiento clínico, se realice una radiografía de control a las 3-4 semanas. Sin embargo, tal indicación no está del todo clara, motivo por el que se han realizado algunos estudios para tratar de dilucidar este aspecto. En tres de ellos, que aportan en total 182 pacientes, se concluye que el seguimiento radiológico no es necesario en pacientes asintomáticos y que, en caso de estar indicada, recomiendan realizar la radiografía a las 4 semanas del alta. Dos estudios posteriores incluyen un mayor número de pacientes, contribuyendo así mejor a la determinación de alguna conclusión. El primero de ellos [80] incluye a 196 niños hospitalizados, afectados de

NAC, a los que se realizó una RxT de control a las 3-7 semanas del alta, observándose cambios (infiltrados, atelectasias, etc.) en el 30% de los casos. Se les realizó una revisión 8-10 años después, en la que se incluía un cuestionario que los padres debían cumplimentar. En ningún caso se observaron alteraciones relacionadas con la neumonía. Veintiséis niños presentaron una nueva neumonía, 7 de los cuales tenían asma y 6 una enfermedad subyacente. Para los autores del estudio no estaría indicada la radiografía de control rutinario si el paciente ha evolucionado favorablemente. En el otro estudio[81], en el que incluyen a 245 pacientes previamente sanos, se comparan dos grupos de pacientes. A los de uno de ellos (n = 133) se les realiza una radiografía de control y al otro (n = 112) no, con un seguimiento de un año. En el primer grupo resultó que en 106 de los casos la radiografía fue normal y patológica en 27, de los cuales solamente 3 sujetos tuvieron problemas clínicos, posiblemente relacionados con la neumonía padecida. Dos de los 106 casos con radiografía normal tuvieron problemas posteriormente. Por otra parte, de los 112 casos a los que no se realizó la radiografía de control, 10 tuvieron problemas pero la mayoría los tuvieron a lo largo de las primeras 4 semanas, por lo que no se hubieran beneficiado del control radiológico. Considerados ambos grupos, únicamente 5 pacientes (2%) obtendrían algún beneficio con el control radiológico, 4 de los cuales tenían una enfermedad pulmonar crónica. Por tanto, el mayor beneficio del control radiológico sería la detección precoz de algún tipo de enfermedad crónica. Tomando en consideración estos estudios, y en consonancia con otras recomendaciones, se puede afirmar que el seguimiento radiológico rutinario no es necesario en aquellos pacientes que permanecen asintomáticos tras haber presentado una NAC. Una radiografía estaría justificada en el caso de persistencia de los síntomas, antecedentes de neumonías recurrentes, atelectasias, neumonía redonda, empiema, neumatocele, absceso pulmonar u otra patología concomitante.

En conclusión, cuando hay respuesta clínica positiva al tratamiento antibiótico por vía oral no se precisa control analítico ni radiológico. Cuando no hay respuesta clínica inicial, hay que remitir al hospital, realizar exploraciones complementarias básicas (RxT, hemograma, VSG, PCR, Mantoux) y valorar el ingreso hospitalario.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Es importante tener en cuenta que la forma más eficaz de incidir en la morbimortalidad debida a NC es la prevención, a través de campañas educativas de promoción y prevención de la enfermedad. Es así como la Organización Mundial de la salud y el UNICEF pusieron en marcha el Plan de Acción Mundial para la Prevención y el Control de la Neumonía (GAPP), que tiene por objetivo acelerar el control de la neumonía combinando diversas intervenciones de protección, prevención y tratamiento de la enfermedad en los niños. Entre las medidas se destacan: protección de los niños de la neumonía, entre otras cosas promoviendo la lactancia natural exclusiva y el hábito de lavarse las manos y reduciendo la contaminación del aire en interiores; prevención de la neumonía mediante la vacunación; tratamiento de la neumonía, sobre todo procurando que todos los niños enfermos tengan acceso a una atención sanitaria correcta (dispensada por un agente de salud comunitario, o bien, en un centro de salud cuando la afección revista gravedad) y reciban los antibióticos y el oxígeno que necesitan para sanar. [14]

Un apartado especial merece el control de agentes etiológicos inmunoprevenibles. Las vacunas frente a neumococo y *Haemophilus influenzae b*, son las medidas de mayor impacto sanitario que se han introducido en los últimos años. La vacuna antihaemophilus se introdujo en los calendarios de inmunizaciones de Latinoamérica en la década del 90 y en forma masiva en el año 2000, con excelentes resultados[10, 33, 82].

La vacuna antineumococo comenzó a introducirse en la región, como esquemas de vacunación masiva en 2007 en México, Costa Rica y Uruguay. En nuestro país se incorporó al calendario en inmunocompetentes en el año 2012. Se trata de la vacuna conjugada 13 valente (PCV-13), con un esquema de aplicación a los 2,4 y 18 meses. [10, 28, 83-85]

Es evidente el progreso del Programa Ampliado de Inmunizaciones en las Américas en los últimos 40 años, no solo en el número de vacunas disponibles, sino también en el número de dosis administradas, muestra una mayor cobertura no solo en niños sino en todas las edades[10, 85, 86].

JUSTIFICACIÓN e IMPACTO

Las enfermedades respiratorias son responsables de la muerte de alrededor de 4 millones de personas por año, a nivel mundial. La mitad de esta cifra representa a menores de cinco años, y la mayor parte de estas muertes se da por neumonía[7, 28]. La evidencia para América Latina indica que este es un tema urgente y delicado. En nuestro país la vigilancia de las neumonías adquiridas en la comunidad se realiza en diversos programas y se registran en sistemas como SIVILA o SNVS.

En cuanto a las enfermedades invasivas bacterianas, se han incorporado a la vigilancia las Unidades Centinela, para medición del impacto de la incorporación de las vacunas conjugadas en el programa nacional de inmunizaciones, en particular la PCV13 con hallazgos preliminares.

Las publicaciones en nuestra provincia destacan entre estas a las meningitis[70, 87-89], a agentes etiológicos como *S. pneumoniae* [90], sin un abordaje clínico integral. El último artículo sobre IRAB data del año 2008 [71], lo cual amerita una actualización del conocimiento del tema en el centro de referencia provincial.

La revisión y los hallazgos de esta tesis brindan información actualizada sobre el diagnóstico y la prevalencia de la NAC, las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes así como la situación de la inmunización contra agentes capsulados en la población afectada.

OBJETIVOS

Objetivo General

Obtener información clínica, epidemiológica y de laboratorio de pacientes ≤ 5 años, con diagnóstico de neumonía bacteriana de origen en la comunidad que estuvieran internados en el Hospital Provincial de Pediatría “Dr. F. Barreyro” (HPP), entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2016.

Objetivos Específicos

1. Determinar la frecuencia de niños de 1 mes a 5 años que se internan en el hospital con diagnóstico de Neumonía, diferenciándolas entre neumonías y neumonías con derrame pleural.
2. Conocer los principales factores de riesgo relacionados con el diagnóstico.
3. Determinar la frecuencia, etiología y características microbiológicas en los casos confirmados por laboratorio.
4. Conocer la situación de las vacunas de los pacientes incluidos en la vigilancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Características generales del lugar de trabajo

Marco geopolítico y social de la provincia de Misiones y el Departamento Capital

Misiones es una provincia Argentina situada en el noreste del país. Limita con los países de Paraguay y Brasil y solo un 20% de su frontera con el resto de nuestro país. Casi la totalidad de estos límites está formada por ríos; el Iguazú al Norte, el Paraná al Oeste, los ríos: San Antonio, Pepirí Guazú y Uruguay al Este y los arroyos Itaembé y Chimiray al Sur. Cuenta con 50 km de frontera seca. Sus 29.801 km² de superficie hacen que sea la tercera provincia más pequeña, después de Tierra del Fuego y Tucumán, representando tan sólo un 0,8% del total del país [39].

Posee un clima subtropical húmedo, con altos registros pluviométricos de aproximadamente 1.800 mm anuales. La temperatura media anual es de 21 °C. Las mismas oscilan entre un promedio de 16 °C para la estación “invernal” y 25 °C para los meses de enero y febrero, alcanzando en esta época, temperaturas de 40 °C durante el día. Estas son templadas en invierno y calurosas en verano, el río ejerce en este caso una acción moderadora sobre el clima. Con temperaturas veraniegas extremadamente altas, los calores suelen ser muy difíciles de soportar producto de la alta humedad ambiental.

La mayor parte de su superficie (70%) tiene fuertes pendientes que no son aptas para la agricultura, pero sí para la forestación. La selva subtropical ocupa un 35 % del territorio de la provincia.

Políticamente se encuentra dividida en 76 municipios agrupados en 17 departamentos. Está habitada por 1.189.446 personas (Estimación 2015), ocupando el puesto noveno a nivel país, con una densidad poblacional de 39,91 hab/km². El 70% de la población se ubica en los centros urbanos y el 30% habita la zona rural [91, 92].

Misiones se constituye en una verdadera sociedad plural, en la cual conviven las más variadas confesiones y nacionalidades. Originalmente poblada por la cultura mbya guaraní, fue luego habitada por diferentes corrientes migratorias de: Alemania, Rusia, Ucrania, Austria, Finlandia, Noruega, Polonia, Italia, Dinamarca, Suecia, Paraguay, Suiza, Brasil, El Líbano, Francia, Inglaterra, España, Siria, Laos, Corea del Sur y de

Taiwán. Hoy constituye un verdadero crisol de razas, y cambió por completo el paisaje de la provincia y la fisonomía de su gente, incorporando los ideales del cooperativismo y nuevas concepciones [89].

El departamento capital se encuentra ubicado en el extremo suroeste de la Provincia y está constituido por tres municipios: Posadas, Garupá y Fachinal. Limita con los departamentos de Candelaria, Leandro N. Alem y Apóstoles, con la provincia de Corrientes y con la República del Paraguay, separada por el río Paraná. Tiene una superficie de 932 km², equivalente al 3,13% del total de la provincia. Su población es de 324.752 habitantes, con una densidad poblacional de 336,53 hab/km². Posadas, es la ciudad más poblada de Misiones y su centro administrativo, comercial y cultural. Su influencia se extiende hasta la vecina ciudad de Garupá, con la que conforma el Gran Posadas. El puente San Roque González de Santa Cruz, tendido sobre el río Paraná la une a la vecina ciudad de Encarnación, en la República del Paraguay [39, 91].

El Hospital de Pediatría de Misiones

El Hospital Provincial de Pediatría “*Dr. Fernando Barreyro*” fue creado en el año 1992, a partir de la Unidad Pediátrica del Hospital Central Provincial “*Dr. Ramón Madariaga*”, dentro de un gran predio identificado como “Parque de la Salud”. Es el hospital de mayor complejidad de Misiones y de la región, en el ámbito del cuidado infantil, siendo el único monoclínico pediátrico de nuestra provincia. Se atienden niños desde 28 días hasta 14 años, 11 meses de edad, del área Capital que se acerca por demanda espontánea y los pacientes derivados de la red de atención provincial de los 17 departamentos (www.misionesalud.gov.ar). Esto implica una población estimada de cobertura de 500.000 niños [93]. A esta población se debe agregar la atención de niños provenientes de ciudades del norte de la Provincia de Corrientes (Gobernador Virasoro, Santo Tomé, Ituzaingó, entre otras) y de los países limítrofes (En especial, Paraguay, cuya tercera ciudad en importancia, Encarnación, se encuentra a escasos kilómetros y unida por un puente fronterizo, por el que pasan diariamente más de 20.000 personas) [88, 93].

El hospital cuenta con 135 camas de internación distribuidas en 5 servicios, con un porcentaje de ocupación que varía conforme a los meses del año y ronda en promedio

un 65 a 70%, siendo entre un 8 y 12%, ocupado por ciudadanos paraguayos. Genera entre 4.500 y 4.900 egresos por año¹.

Está organizado en:

- Atención ambulatoria: Emergencias y consultorios de especialidades. Se atienden en promedio 151.000 consultas ambulatorias anuales^a.
- Internación clínica y quirúrgica: organizada según el concepto de cuidados progresivos. Incluye salas de cuidados mínimos, cuidados moderados y también salas de cuidados críticos con terapia intensiva (UTI), cirugía y sala de cuidados especiales (UCEP).
- Servicios de tratamiento y diagnóstico: Incluye entre otros los servicios de diagnóstico por imágenes, farmacia, kinesiología y laboratorio, el que cuenta con un sector general y uno de microbiología, ambos con guardias, atención de internados y ambulatorios.

En este nosocomio desarrollan sus actividades más de 380 agentes, entre estos, 150 enfermeras y 85 médicos. Se realizan actividades de atención médica correspondientes a un establecimiento de complejidad nivel II y III², de investigación y docencia. Cuenta con residencias médicas, bioquímicas y farmacéuticas, siendo además el laboratorio centro de referencia de la provincia para meningitis, diarreas agudas, e infecciones respiratorias agudas. El laboratorio integra entre otras, la Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a Antibióticos (WHONET) desde 1996, con participación en controles de calidad externos coordinados por el INEI ANLIS Malbrán (www.antimicrobianos.com.ar). El Hospital integra además Unidades Centinelas de vigilancia epidemiológica brindando información oportuna, fiable, de mayor calidad o más complejidad acerca de las enfermedades invasivas pediátricas, neumonía y diarrea (www.msal.gob.ar).

¹ Servicio de Estadísticas, Hospital Provincial de Pediatría "Dr. Fernando Barreyro". Diciembre 2016.

² Resolución Ministerial, MSP, Provincia de Misiones N° 171/03.

DISEÑO, UNIVERSO Y PERÍODO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo, que consistió en recoger todos los casos de neumonía aguda comunitaria, de pacientes internados por esa causa en el Hospital de Pediatría “*Dr. Fernando Barreyro*” entre 1° de Enero y 31 de Diciembre de 2016.

Se incluyeron todos los niños que ingresaron por la guardia de Emergencia del hospital con diagnóstico de Neumonía de la comunidad interpretada como una infección aguda del parénquima pulmonar que afecta a pacientes no hospitalizados y que se caracteriza por fiebre o síntomas respiratorios junto con la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax[94].

Criterios de inclusión

Niños de 1 mes a 4 años y 364 días de edad, que inicien el cuadro en ámbito extrahospitalario.

Criterios de exclusión

Niños de 1 mes a 4 años y 364 días de edad, que refieran haber tenido contacto con el ámbito hospitalario en el último mes.

Definiciones

Definición de caso: Para los fines de este trabajo se definió:

Caso sospechoso de neumonía

Todo paciente hospitalizado que reunía los criterios de inclusión en lo referente a la edad, con diagnóstico médico de neumonía adquirida en la comunidad. Se definió como hospitalizado todo paciente con indicación médica de tratamiento hospitalario.

Caso confirmado de neumonía bacteriana

Todo caso sospechoso en el que la radiografía de tórax muestra un patrón radiológico compatible con neumonía bacteriana (caso probable) o todo caso probable de neumonía bacteriana en el cual se identificó *H. influenzae*, *S. pneumoniae* u otra bacteria en la sangre o en el líquido pleural.

Caso de neumonía inadecuadamente investigado

Todo caso sospechoso en el cual no se cuenta con radiografía de tórax.

Empiema

Se define como empiema a todo líquido pleural que tenga aspecto purulento o aquel que presente: pH <7.2; un cociente proteínas líquido/suero >0.5; *lactato deshidrogenasa (LDH)* >1000 UI; cociente LDH líquido/suero >0.6 y glucosa < 40mg/dl.

Pasos en la vigilancia

Se realizó una vigilancia activa lo que implicó revisar diariamente las internaciones para captar los casos sospechosos que ingresaron. Para ello se examinaron los datos del servicio de estadísticas desde donde se recogieron los casos internados por neumonía, neumonía con derrame. Considerando la experiencia del hospital, en esta primera revisión se incluyeron además bronquiolitis, síndrome neumónico, etc. Para complementar ésta actividad, se asistió a todos los servicios de internación del hospital donde se consultó sobre el ingreso de niños con diagnóstico de neumonía u otras afecciones respiratorias bajas.

Una vez identificados los pacientes, se entrevistó a los padres solicitando su consentimiento para la inclusión de los mismos en el presente estudio y se completó una ficha diseñada a tal fin (ANEXO 1; ficha de datos) donde se registraron datos filiatorios del niño.

Se consideraron para el estudio los siguientes grupos etarios: 0-6 meses ;>6 meses a 1 años y los >1 años a 5 años.

Una vez ingresados, se revisaron las historias clínicas y se solicitaron los datos completos de laboratorio.

Se registraron los datos de vacunas. Se evaluó el carnet de inmunizaciones en forma integral y se registró el número de dosis y fecha de la última, de las vacunas contra *S. pneumoniae* (vacuna conjugada 13 valente) y *H. influenzae* b (vacuna pentavalente)[31, 52, 62, 83, 95].

Se recabaron datos de enfermedades subyacentes y factores de riesgo tales como: enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular crónica, diabetes,

insuficiencia renal, enfermedad hepática crónica, enfermedad hematológica maligna, VIH/SIDA, inmunodeficiencia, tratamiento con corticoides a alta dosis, tratamiento inmunosupresor, esplenectomía/asplenia, implante coclear, otras. Se registró la presencia de las enfermedades subyacentes en la ficha de datos (Anexo 1)[49, 96]

Se registraron, para cada caso, además las fechas de: inicio de los síntomas, de la primera consulta y la de internación.

Se indagó sobre la concurrencia a alguna institución de cuidados y se registró según interrogatorio si había recibido tratamiento antibiótico previo especificando cual y fecha última dosis.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les solicitó una radiografía de tórax la cual quedó registrada en el programa de radiología del hospital (software *synapse*®). En las imágenes radiológicas se evaluó la presencia de condensación pulmonar, derrame pleural, broncograma aéreo, infiltrado intersticial, u otras manifestaciones radiológicas, considerando a estas imágenes como patrones radiológicos de neumonía alveolar o intersticial. Se registró también la presencia de exudado o trasudado.[7, 23, 31, 51, 60].

La ficha contempla también un sector para los resultados de laboratorio donde quedó registrado, si lo hubo, el aislamiento a partir de los cultivos (hemocultivos y líquido de punción pleural), características de los microorganismos recuperados y la sensibilidad a los antimicrobianos.

Se registró además si el niño requirió cuidados intensivos, asistencia respiratoria mecánica (ARM), tratamiento instaurado, tiempo de internación, estado al alta, presencia de secuelas.

Los casos fueron clasificados finalmente como: sospechoso, descartado, inadecuadamente estudiado, caso confirmado de neumonía que incluyó a los casos de probable etiología bacteriana y de etiología bacteriana confirmada y caso confirmado de neumonía con derrame pleural.

Cumplimiento con el esquema de inmunizaciones: Se consideró.

a- Correctamente vacunado: todo paciente inmunocompetente que tuviese las dosis de la vacuna conjugada de neumococo correspondiente a la edad:

- 1° dosis a los 2 meses
- 2° dosis a los 4 meses.
- Refuerzo a los 12 meses

y las dosis de la vacuna anti- *H. influenzae* b (quíntuple) correspondiente a la edad:

- 1° dosis a los 2 meses
- 2° dosis a los 4 meses.
- 3° dosis a los 6 meses
- Refuerzo a los 18 meses.

b- Incorrectamente vacunado: todo paciente que no estuviese correctamente vacunado para la edad.

c- Sin dato: paciente que en cuya historia clínica no estuviese correctamente asentada la situación de las vacunas.

Variables y definiciones

Las definiciones del estudio que se tuvieron en cuenta para recolección y análisis de la información son las siguientes:

- **Número de Historia Clínica:** Se colocó el número de la historia clínica que corresponde al paciente, asignado por el hospital
- **Apellido y nombre:** se consignaron iniciales de apellido y nombre de acuerdo a la historia clínica.
- **Domicilio:** dirección denunciada por los adultos responsables en la historia clínica
- **Servicio:** Sala en la cual se encontraba el paciente hospitalizado donde se tomó la muestra,
- **Edad:** se tomó a partir de la fecha de nacimiento del paciente que aparecía en la historia clínica al momento de la toma de muestras para cultivo en que se aisló la bacteria motivo del diagnóstico.

- **Género:** de acuerdo al consignado en parte de filiación del paciente en la historia clínica, o base de datos del servicio de bacteriología.
- **Fecha de ingreso al hospital:** se refiere a la internación actual durante la que se aisló el microorganismo. La misma se utilizó para confeccionar la variación estacional y el año del caso.
- **Diagnóstico:** Corresponde al cuadro infeccioso relacionado al aislamiento del microorganismo.
- **Fecha del estudio:** Fecha en la que se tomó la muestra para cultivo motivo del diagnóstico.
- **Tiempo de internación:** está referido al tiempo que ha permanecido internado el paciente desde la fecha de su ingreso hasta la fecha de alta del hospital.
- **Estado nutricional:** definido conforme a normativas de la Sociedad Argentina de Pediatría.
- **Vacunación:** estado de inmunización del niño al momento de la internación según el Programa Nacional de Inmunizaciones vigente.
- **Tratamiento instaurado:** referido al tratamiento adoptado por el cuerpo médico para tratar el cuadro infeccioso diagnosticado.
- **Resultados obtenidos de análisis citoquímico del líquido pleural:** extraído al momento del diagnóstico. Se consignaron los siguientes: recuento de leucocitos, predominio de células, glucosa, proteínas, LDH.
- **Resultados obtenidos del análisis microbiológico:** referidos a los resultados obtenidos del cultivo del mismo, así como de los microorganismos recuperados
- **Estado al alta:** referido a la evolución del cuadro.
- **Complicaciones infecciosas del período agudo:** se registraron las relacionadas al compromiso pleuropulmonar. No se tuvieron en cuenta complicaciones transitorias de “mediano plazo” tales como escoliosis, paresia diafragmática o engrosamiento pleural ni las llamadas complicaciones tardías relacionadas a alteraciones de la anatomía y/o función pulmonar[97].

Base de datos y análisis estadístico

La presente investigación corresponde y se fundamenta metodológicamente en un tipo descriptivo con un método de asociación que busca describir las relaciones entre las variables. Se utilizó el programa, Epi Info 6 para el almacenamiento y análisis univariado y bivariado de datos. En este sentido, las relaciones observadas al realizar el análisis, fueron sometidas a la prueba de chi cuadrado para determinar si existe asociación estadísticamente significativa entre ellas. Se trabajó con una significancia estadística del 95% y un error de estimación de 0.05 %.

Aspectos éticos

Se trabajó en el marco de la Unidad Centinela de Enfermedades Invasivas, con la autorización del comité de Ética del Hospital, y el comité de Docencia e Investigación preservándose la identidad de los pacientes.

TOMA Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

Toma de muestras

Las muestras fueron tomadas a los pacientes sintomáticos por el equipo médico del hospital, las que consistieron en líquido de punción pleural (de existir derrame) según metodología descripta y muestras de sangre apareadas extraídas antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

Análisis bacteriológico

Aislamiento, caracterización y conservación de los microorganismos

Las muestras de punción recibidas fueron centrifugadas a 1.000 rpm durante 10 minutos y procesadas para diagnóstico microbiológico del siguiente modo:

Examen microscópico: a partir del sedimento, realización de frotis y coloración de Gram del espécimen clínico seguidos del informe al médico tratante.

A partir del sobrenadante y conforme a indicaciones del fabricante se efectuó la búsqueda de antígenos capsulares bacterianos para Spn y Hib.

Cultivo: Se sembraron las muestras para aislamiento en placa y en caldos. Los hemocultivos (BD Argentina) fueron procesados mediante el método automatizado BACTEC 9050.

Se trabajó con los siguientes medios de cultivo: Agar Sangre: agar base Columbia (Britania, Argentina) con 5% de sangre ovina desfibrinada; Agar chocolate y caldo tioglicolato (Britania, Argentina), los que fueron resembrados a medios sólidos cada 24 hs, o ante la detección de turbiedad. Las placas inoculadas fueron incubadas a 35 °C durante 24 y hasta 96 horas en atmósfera aeróbica húmeda, con 5 a 10% de Las colonias sospechosas se evaluaron de acuerdo a las técnicas convencionales[98, 99]

Streptococcus pneumoniae

Caracterización bioquímica: Se realizó mediante: observación de la apariencia de sus colonias, presencia de α -hemólisis en placas de agar sangre, tinción de Gram (Difco), prueba de la catalasa, prueba de susceptibilidad a la optoquina (Lab. Britania), prueba de solubilidad en bilis (Lab. Britania)[98, 100]

Serotipificación: El serotipo se determinó de acuerdo al Sistema de Nomenclatura

Danés, mediante la reacción de Quellung utilizando 12 pools de sueros y factores producidos por el *Statens Serum Institut of Copenhagen Denmark*, en el Laboratorio de Bacteriología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas “Dr. Carlos G. Malbrán” (INEI- ANLIS).

Haemophilus influenzae

Caracterización bioquímica: Se realizó mediante: observación de la apariencia de sus colonias, tinción de Gram (Difco), crecimiento en agar chocolate suplementado, determinación del requerimiento de factores X y V[32].

Tipificación capsular: Se efectuarán técnicas de diagnóstico inmunológico basadas en la detección de antígenos bacterianos en muestras clínicas y la identificación de especie y detección del serotipo en los aislamientos. Se utilizó para ello pruebas de aglutinación en látex con equipo BD Directigen™ Meningitis Combo Test.

Otros microorganismos

De recuperarse en las placas primarias y de la resiembra del caldo microorganismos diferentes a los capsulados, los mismos fueron caracterizados mediante técnicas bioquímicas convencionales[101].

No se efectuó la búsqueda de microorganismos atípicos (*Mycoplasma spp-* y *Chlamydia spp.*).

Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos

La resistencia a antibióticos fue analizada por difusión en medio sólido y dilución en medio líquido según las recomendaciones del CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) 2016[102]

Se consideró multirresistente a aquel microorganismo que mostrara resistencia a más de tres familias de antibióticos.

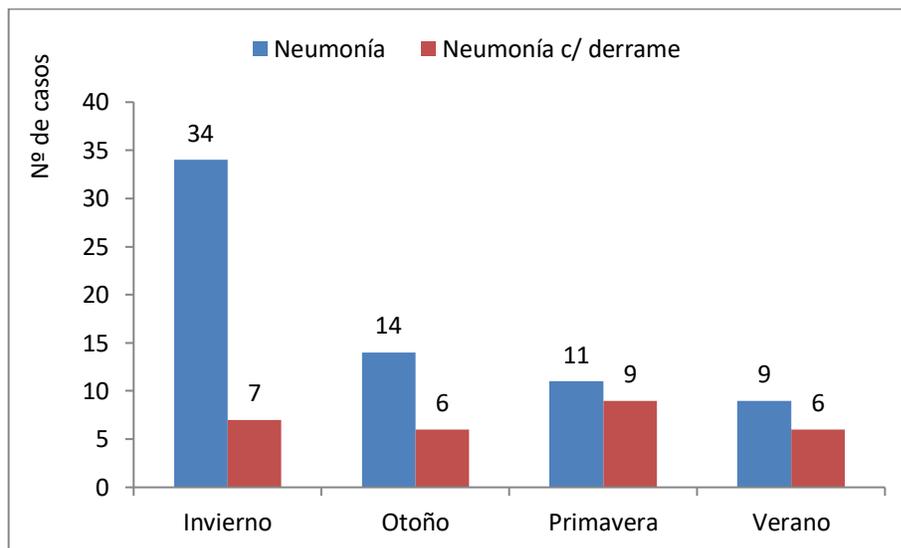
RESULTADOS

En el periodo de estudio se documentaron 267 casos sospechosos de neumonías. De estos, se confirmaron como tales 96 casos. De los 171 casos descartados solo uno lo fue por ser inadecuadamente investigado.

Del total de neumonías, el 29,2% (n=78) se clasificó como de probable etiología bacteriana y el 6,7% (n=18) fueron confirmadas por rescate bacteriológico. Veintiocho casos (29%) cursaron con derrame pleural.

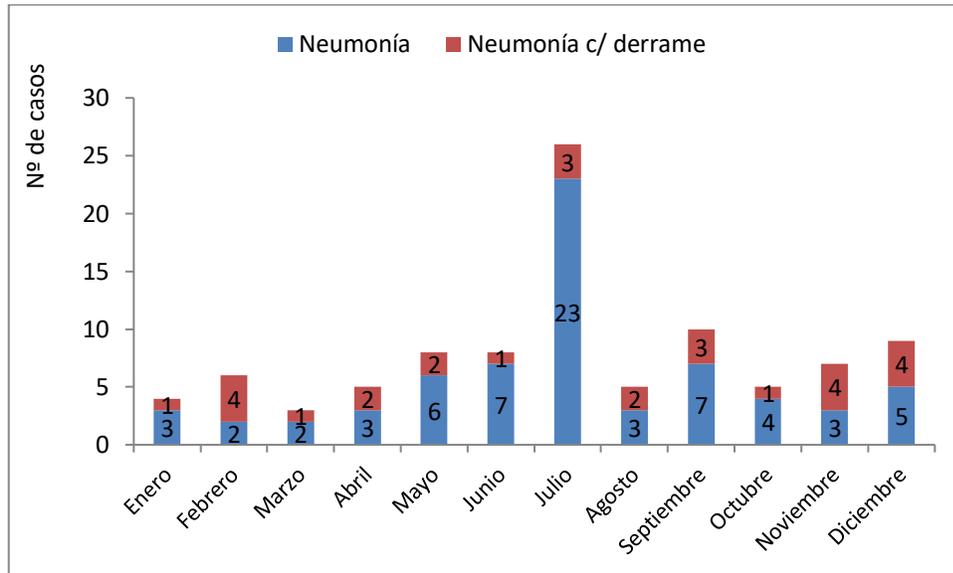
El mayor número de neumonías se documentó en invierno, particularmente en el mes de Julio (Gráf.1); sin embargo observamos que las neumonías con derrame se distribuyeron de modo uniforme en todas las estaciones y en todos los meses del año (Gráf.2).

Gráfico 1. Distribución estacional de las NAC (neumonías y Neumonías con derrame pleural). Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016 (N=267).



Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 2. Distribución mensual de las NAC (neumonías y Neumonías con derrame pleural). Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016 (N=267).



Fuente: Elaboración propia.

Entre las neumonías de etiología bacteriana confirmada o probable, la edad poblacional media fue de 16 meses, con una mediana de 10 meses, un mín.: 1 mes y un máx.: 60 meses. Al comparar entre las neumonías y las neumonías con derrame pleural se observaron diferencias en los hallazgos ($p < 0,05$) que se presentan en la tabla.

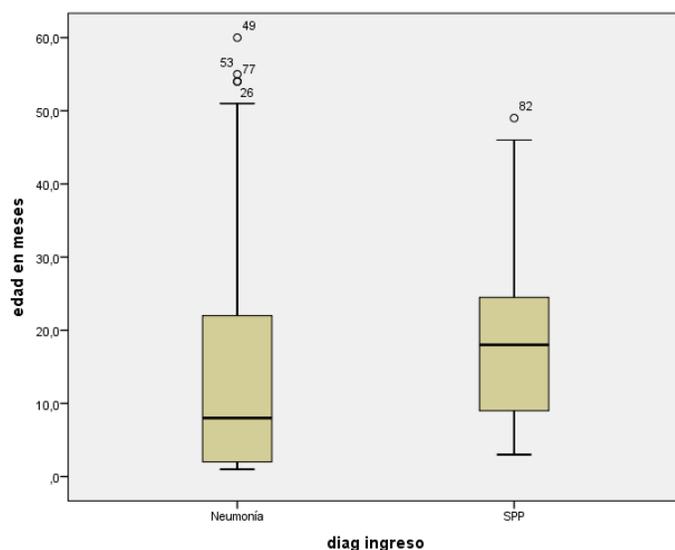
Tabla 12: Estadísticos descriptivos para la edad poblacional según diagnóstico. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016 (N=96).

Estadísticos descriptivos (Edad poblacional en meses)		Neumonía (N= 68)	Neumonía con derrame (N= 28)	Neumonía Total (N=96)
Media		14,754	19,593	16,115
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	10,764	14,175	12,888
	Límite superior	18,743	25,01	19,341
Mediana		8	18	10

Desviación estándar	16,6074	13,6952	15,9228
Mínimo	1	3	1
Máximo	60	49	60
Rango	59	46	59
Rango intercuartil	20	17	19
Q25	2	9	4
Q50	8	18	10
Q75	22	24,5	23
Frecuencia	69	28	96

Fuente: Elaboración propia.

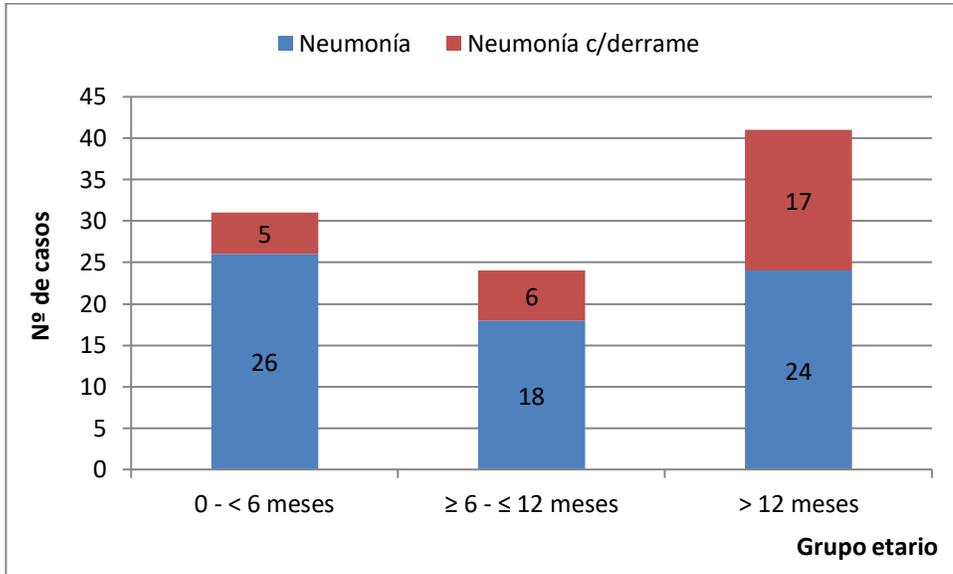
Gráfico 3. Estadísticos descriptivos de la edad poblacional en meses en neumonías y neumonías con derrame. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016.



Fuente: Elaboración propia.

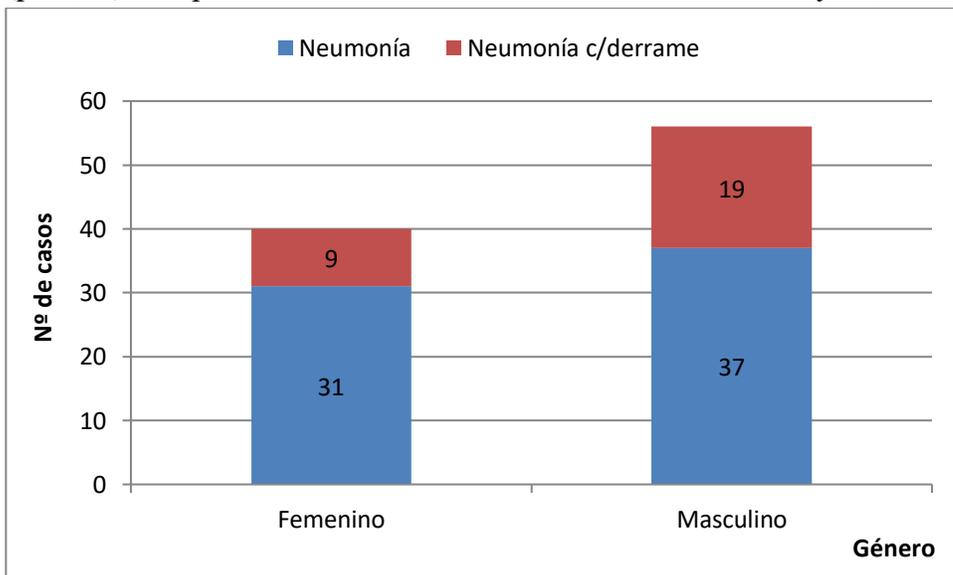
Los principales grupos etarios afectados fueron los menores de 6 meses (32,3%; n=31) y los mayores de un año (42,7%; n=41). Las neumonías con derrame se diagnosticaron principalmente en niños mayores de 1 año (39%; n=16). Los gráficos 3 y 4 ilustran la distribución de los grupos etarios y el género entre los casos de neumonía y neumonía con derrame.

Gráfico 4. Distribución de los grupos etarios entre las neumonías y las neumonías con derrame. ($p=0,041$). Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016.



Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 5. Distribución de género entre las neumonías y las neumonías con derrame. ($p= 0,34$). Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016.



Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a la procedencia de los pacientes, 95 pacientes eran misioneros, el 62,5% (n=60) de los casos provenían del departamento Capital, principalmente de la ciudad de Posadas (46,9%; n=45) (Tabla 13).

Tabla 13: Distribución de los casos según la localidad de procedencia. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016 (N=96).

Localidad	Frecuencia	Porcentaje
Posadas	45	46,9
Garupá	15	15,6
Apóstoles	7	7,3
San Ignacio	7	7,3
Pto. Iguazú	3	3,1
Campo Grande	2	2,1
Candelaria	2	2,1
Jardín América	2	2,1
L. N. Alem	2	2,1
Oberá	2	2,1
Aristóbulo del Valle	1	1,0
Bernardo de Irigoyen	1	1,0
Capioví	1	1,0
Cerro Azul	1	1,0
Eldorado	1	1,0
Profundidad	1	1,0
San Vicente	1	1,0
Ituzaingó (Corrientes)	1	1,0
Santa Ana	1	1,0
Total	96	100,0

Fuente: Elaboración propia.

La mayoría de los niños afectados no concurría a Instituciones educativas (97,9%; n=94). En un solo caso se registró asistencia a guardería.

El 30,2% (n=29) había tomado antibióticos previamente a su ingreso, principalmente amoxicilina o claritromicina de manera individual o combinada, no hubieron diferencias entre los casos de neumonía y neumonía con derrame pleural ($p>0,05$)

Trece pacientes (12,5%) presentaban enfermedad de base: enfermedad pulmonar crónica (41,6%; $N_{NMN}=4$, $N_{SPP}=1$), prematuridad (50%; $N_{NMN}=4$, $N_{SPP}=2$), desnutrición (16,6%; $N_{NMN}=2$), síndrome genético (8,3%; $N_{NMN}=1$).

El 28,1% (n=27) de los pacientes había sido derivado desde otras instituciones de Salud de menor complejidad; se relacionaron con el 23,18% de las neumonías y con el 40,7% de las neumonías con derrame.

Del total de pacientes encuestados, 15 eran menores de 2 meses y no habían recibido aún las vacunas. De 22 niños este dato no pudo obtenerse.

En cuanto a la vacuna antineumocócica, cincuenta y nueve pacientes (61,5%) habían recibido alguna dosis de la VCN13-v: el 14,6% (14/96) una dosis, el 28,1% (27/96) dos dosis y el 18,8% (18/96) tres dosis. (Tabla 14)

Tabla 14: Distribución del número de dosis de VCN13-v según grupos etarios. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016 (N=96).

Grupos etarios	VCN13-v				
	Número de dosis recibidas al momento de la encuesta				
	1 dosis	2 dosis	3 dosis	No vacunados /sin dato	Total de niños
≤ 2 meses	4			15	19
3-4 meses	5	2 ^a		4	11
5-6 meses	1	1		4	6
7-8 meses		8		1	9
9-10 meses	2	2		0	4
11-12 meses	1	4		1	6
13-14 meses	1	1	3 ^b	0	5

15-16 meses		2		0	2
> 16 meses	1	6	15 ^b	12	34
	15	26	18	37	96

Fuente: Elaboración propia.

Ref. a habían recibido la segunda dosis, contaban con la primera. b) contaban con las dosis precedentes en tiempo y forma.

Al considerar las edades de los pacientes, el 100% de los mismos habían recibido correctamente la primera dosis del esquema de la VCN13-v, el 61,9% la segunda dosis y el 52,9% la dosis de refuerzo.

En cuanto a la vacunación contra *Hemophilus influenzae* tipo *b*, los 59 pacientes vacunados (61,5%): 14 (14,6%) habían recibido una dosis, el 14,6% (14/96) dos dosis; 18,8% tres dosis y 14% el refuerzo (Tabla 15).

Tabla 15: Distribución del número de dosis de vacuna anti *H. influenzae* b según grupos etarios. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016 (N=96).

Grupos etarios	Vacuna anti Hib					
	Número de dosis recibidas al momento de la encuesta					
	1 dosis	2 dosis	3 dosis	4 dosis	s/dato o no vacunado	Total de niños
≤ 2 meses	4				15	19
3-4 meses	5	2 ^a			4	11
5-6 meses	1	1			4	6
7-8 meses	1	5	2 ^b		1	9
9-10 meses	1	1	1 ^b		1	4
11-12 meses	1		4 ^b		1	6
13-14 meses	1	1	3 ^b		0	5
15-16 meses		1	1		0	2
> 16 meses		3	7	13 ^b	11	34
Total	14	14	18	13	37	96

Fuente: Elaboración propia.

Ref. a habían recibido la segunda dosis, contaban con la primera. b) contaban con las dosis precedentes en tiempo y forma.

Al considerar las edades de los niños y la fecha de inmunización para la vacuna contra *Hemophilus influenzae* tipo *b* el 100% estaba correctamente vacunado para la primera dosis, 28,57% para la segunda dosis, 45,45% para la tercera dosis y 52% para el refuerzo.

Las imágenes observadas en las radiografía de tórax fueron consolidación (n=49; 51%), infiltrado intersticial (n=23; 24%), derrame pleural (n=16; 16,7%), broncograma aéreo (n=4; 4,2%) e infiltrado aludonoso (n=4; 4,2%).

Al 99% (n=95) de los pacientes se les realizó hemograma. La tabla siguiente presenta los aspectos generales de los hallazgos (Tabla 16).

Tabla 16: Aspectos generales de los hallazgos en el hemograma. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016 (N=95).

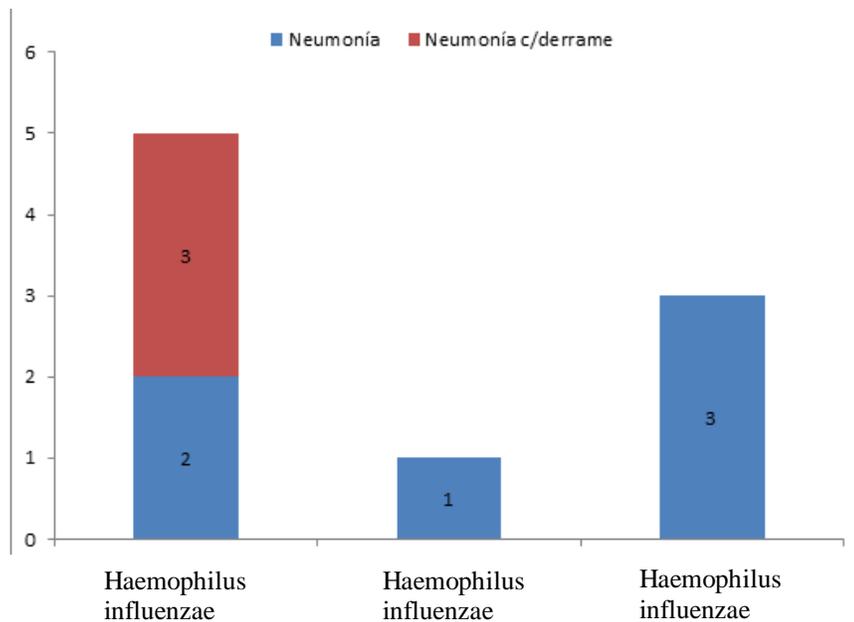
Parámetros bioquímicos					
Indicador	Frecuencia	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Hematocrito	94	21	45	30,14	4,274
Hemoglobina	91	6,0	94,0	10,981	8,9440
Plaquetas	94	11000	1335000	475031,91	230462,669
Glóbulos blancos	94	3050	141000	17450,96	15221,801
% Neutrófilos segmentados	94	9	91	64,95	18,857
% Linfocitos	95	1	100	28,63	18,449
% Neutrófilos en cayado	4	2	8	4,75	2,500
% Eosinófilos	32	1	4	1,66	,902

Fuente: Elaboración propia.

A 88 (91,7%) pacientes se les efectuó toma de hemocultivos y a 21 (21,9%) cultivo de líquido de punción pleural (LPP). En el 90,9% (n=80) de los hemocultivos y el 42,8% (n=9) de los LPP no se obtuvo recuperación de gérmenes por cultivo ni detección mediante técnicas rápidas.

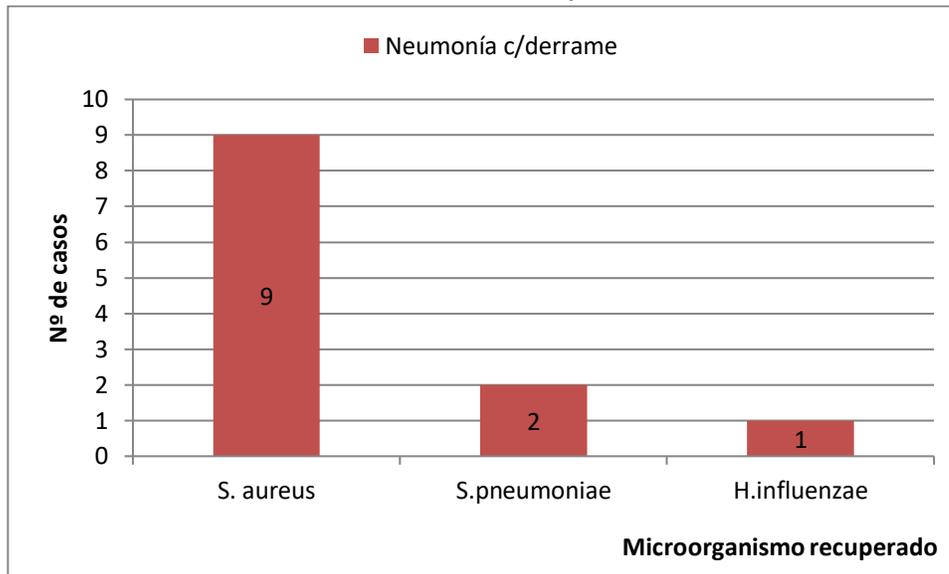
El principal agente etiológico recuperado fue *Staphylococcus aureus*, detectado en 11 niños, seguido de *Haemophilus influenzae* (4) y neumococo (3). De los cuatro aislamientos de *Haemophilus*, dos fueron confirmados como serotipo b. En los gráficos 6 y 7 se observa la distribución de agentes recuperados en ambos materiales conforme a los diagnósticos. En tres casos se recuperó *Staphylococcus aureus* en simultáneo de hemocultivo y LPP. En un caso se detectó infección mixta por VSR y *S. aureus* en LPP.

Gráfico 6. Microorganismos recuperados de los hemocultivos. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016.



Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 7. Microorganismos recuperados de cultivo de líquido pleural. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016.



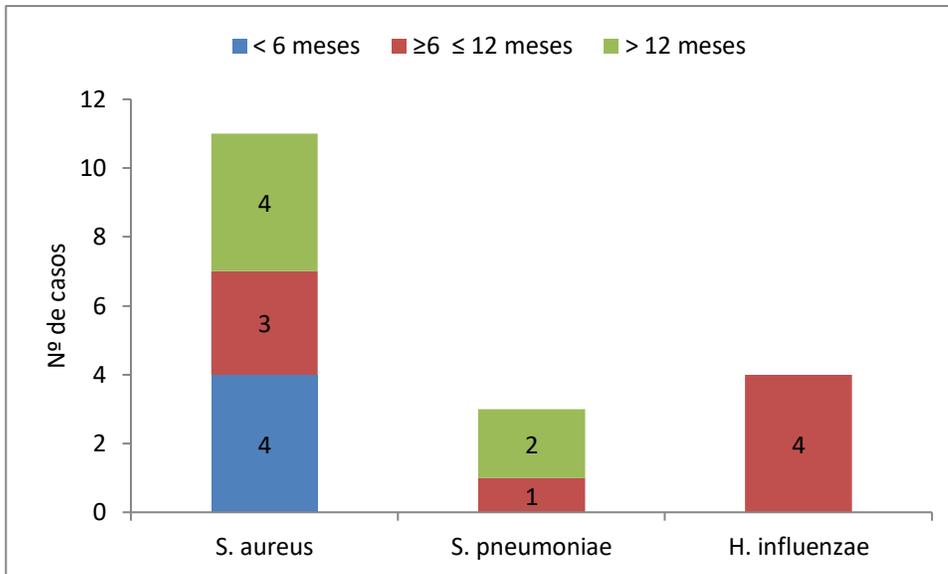
Fuente: Elaboración propia.

El 72,7% (n=8) de los aislamientos de *S. aureus* fue resistente a meticilina (SAMR). No se observó resistencia acompañante a otras drogas.

Los tres aislamientos de neumococo fueron sensibles a β -lactámicos, un aislamiento fue resistente a macrólidos, lincosamidas, tetraciclinas y cotrimoxazol.

Los aislamientos de *S. aureus* se relacionaron a pacientes de los tres grupos etarios considerados, los de neumococo a niños mayores de 6 meses y los de *Haemophilus* solo a niños con edad entre 6 y 12 meses (Gráf.8).

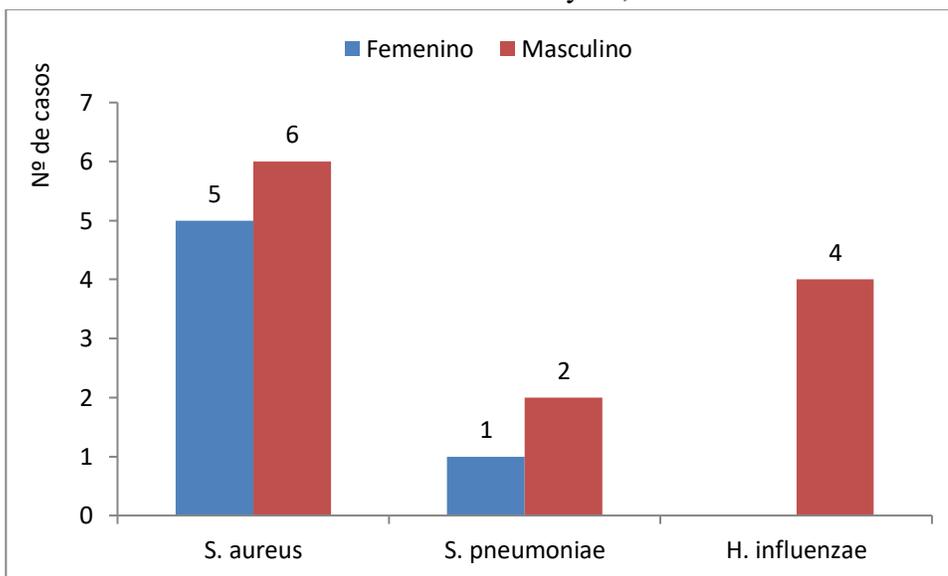
Gráfico 8. Aislamientos de *S. aureus* relacionados a grupos etarios. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016.



Fuente: Elaboración propia.

Todos los aislamientos de *Haemophilus* se relacionaron a pacientes varones (Gráf.9).

Gráfico 9. Aislamientos de *Haemophilus* relacionados a pacientes varones. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016.



Fuente: Elaboración propia.

Estadía hospitalaria y tratamiento

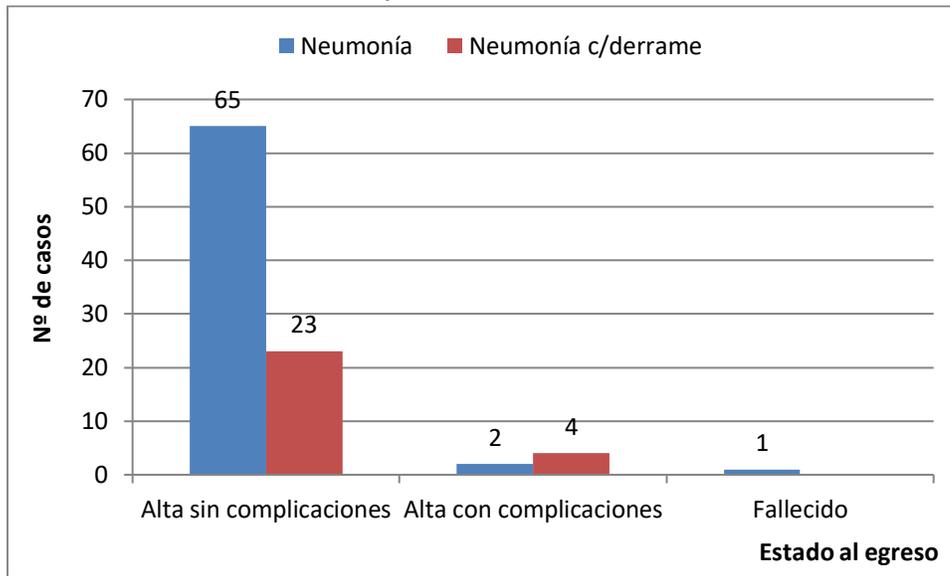
La estadía promedio fue de 11,7 días (IC 95% 9,2– 14,2) con una mediana de 7 días, mín.: 1 día, máx.: 63 días. Catorce pacientes, de los cuales seis tenían neumonía con derrame, requirieron internación en Unidad de Terapia Intensiva durante un tiempo promedio de 13,8 días; nueve niños, de los cuales tres tenían neumonía con derrame requirieron asistencia respiratoria mecánica y una internación de 16,6 días (media).

El 89,5% recibió monoterapia. El principal antimicrobiano utilizado como tratamiento empírico inicial fue ampicilina (65 casos, 67,7%) a 200 mg/kg/día en 4 dosis, seguido de cefotaxima a 100mg/kg/día cada 6 hs o ceftriaxona a 50mg/kg/día cada 24 hs (20 casos, 20,9%), Ampicilina/Sulbactam a 150/mg/kg/día cada 6 hd (3 casos; 3,1%), vancomicina a 40mg/kg/día cada 8 hs, clindamicina a 30mg/kg/día cada 8hs o claritromicina 15mg/kg/día cada 12 hs (2 casos, 2,1%) y rifampicina 20 mg/kg/día(1 caso). En los once casos en los que se confirmó aislamiento por laboratorio de *S. aureus*, se rotó a clindamicina + rifampicina o a vancomicina de existir bacteriemia.

Los cuatro niños con aislamiento de neumococo fueron tratados con ampicilina, se rotó en un caso ante Spn resistente a b-lactámicos, a vancomicina.

Seis (6,3%) pacientes se fueron de alta con complicaciones Un niño con neumonía, de 13 meses de edad y Síndrome de West falleció (Gráf. 10).

Gráfico 10. Pacientes con neumonía según estado al egreso. Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, 2016.



Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

La hospitalización por neumonía de etiología bacteriana mantiene un lugar importante dentro de los servicios de pediatría. En diferentes lugares del mundo se intenta dilucidar cuáles son los principales factores de riesgo para las neumonías bacterianas adquiridas en la comunidad en niños [103-106], también en nuestro medio [70]. La magnitud y severidad de estos cuadros se concentran en los niños < 1 año que residen en países en vías de desarrollo. Según registros del grupo SIREVA Argentina 2011 [107] y 2012 [108] y otros estudios [86, 109], las infecciones invasivas que predominaron en todos los grupos etarios son las neumonías bacteriémicas, con y sin derrame, lo cual refuerza la importancia del propósito de esta tesis.

Diagnóstico

Según la OPS, el número de casos probables sobre el total de sospechosos idealmente debe estar en el rango del 20 al 40% [110-112]. Nuestros hallazgos muestran en ese sentido la calidad de la investigación. Esto difiere de lo que habíamos encontrado en años previos de vigilancia con un 63,8% de casos probables en 2015 (datos no publicados), algo que en ese entonces resultaba similar a lo encontrado en la UC del hospital materno infantil de Mar del Plata con 73% [113]. Estos cambios podrían deberse a la optimización del protocolo de trabajo por parte del equipo, hecho que también se observó en el Hospital Vilela de Rosario (comunicación en reunión de Unidades Centinela, Dra. Analía Rearte, Ministerio de Salud Pública 2017).

La confirmación del laboratorio de bacteriología, con rescate de microorganismos, también cae dentro de lo esperado conforme a los indicadores. Este hecho está refrendado en la bibliografía donde se destaca que la documentación bacteriológica por hemocultivos se logra en bajo porcentaje, sin embargo éstas muestras, en nuestro estudio y otros similares, son las que más aportan a la recuperación de bacterias en enfermedades invasivas [42, 67, 70, 89, 114, 115].

Los casos se observaron durante todo el año, sin embargo, tal como se registra en la literatura, el mayor número correspondió a meses invernales (Fig de resultados), en coincidencia con estudios previos [42, 90, 114]

Edad

La edad es un factor de considerable importancia refrendado por la literatura que reafirma la importancia de centrar las estrategias de diagnóstico precoz entre los menores de cinco años, tal como lo recomiendan la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud [116, 117]. Un consenso de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) identificó los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños < de 2 años de edad: < 3 meses, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica y diabetes[49]. Tras la vacunación antineumocócica, la edad fue considerada como un factor de riesgo modificable. Los estudios de vigilancia prevacunales en general [114, 116, 118-124] muestran una mayor frecuencia de neumonías en lactantes menores de 2 años, en particular menores de 1 año. En el presente trabajo los más afectados fueron los niños mayores 12 meses (fig. 3), entre quienes a su vez, hubo un porcentaje significativamente mayores de neumonías con derrame (fig). Estas cifras son similares a las informadas por otros autores en la etapa posvacunal[70, 86, 125].

Género

Si bien se ha observado alguna relación entre neumonía adquirida en comunidad y la variable género (específicamente asociación con el sexo masculino, tal como en este estudio) (Datta N *et al.* Application of case management to the control of acute respiratory infections in low birth weight infants: a feasibility study. WHO. 1990;(1)65:77-82), en general no se ha establecido una asociación significativa entre esta variable y una predisposición para adquirir neumonía, de forma significativa y sistemática, en América Latina. [126].

El hecho de que el 47% de los pacientes con diagnóstico confirmado provenía de la ciudad de Posadas, donde se encuentra ubicado el Hospital de Pediatría, reafirma su rol como centro de referencia provincial.

Factores de riesgo

La mayoría de los niños incluidos en el estudio estaba bien nutrido, al igual que en estudios anteriores en nuestro hospital, donde se encontró que solamente el 14 % de los

niños con enfermedad invasiva bacteriana tenía bajo peso[70, 114]. Asimismo, la mayor parte era previamente sano, en coincidencia con otros investigadores[103, 105, 127].

Vacunación

A pesar de los esfuerzos, las coberturas de vacunación distan en muchos países de ser las óptimas [85]. Es importante que los niños reciban las vacunas tan pronto como sea posible de acuerdo con el calendario de vacunación. Una encuesta nacional de EE.UU. publicada en 2005 demostró que sólo el 18% de los niños había recibido todas las vacunas a la edad recomendada, sin atrasos [128]. Asimismo, diferentes estudios revelaron que la vacunación no realizada en el tiempo apropiado, aumenta el riesgo de enfermedad y de brotes[85, 86, 89, 129]. Una de las debilidades de este estudio es la dificultad al acceso del dato de las vacunas, en razón de que los pacientes concurren al hospital sin el carnet, algo que también es considerado por otros autores en nuestro país[85]. En tal sentido, este problema se solucionó gracias al acceso a los sistemas de registro como SUMAR.

A nivel mundial se reconoce que la vacunación ha eliminado casi por completo al *Hi b* como agente etiológico de enfermedad invasiva pediátrica [129]. Epidemiológicamente, las infecciones por esta bacteria en el Hospital Provincial de Pediatría “Dr. Fernando Barreyro”, se comportaron de modo similar. Antes de 1997 era un patógeno frecuentemente aislado, luego se observó un descenso y se mantuvo entre 4-5 casos anuales hasta 2002, donde finalmente descendió a menos de un caso por año [130] . En 2010 se observó una re emergencia también comunicada a nivel país [131]. Aunque en un bajo número, nuestros hallazgos muestran la persistencia de esta bacteria (Fig. 6).

La vacunación antineumocócica en Argentina persigue disminuir la incidencia de enfermedades producidas por *S. pneumoniae* en la población infantil, especialmente dentro del grupo más susceptible que, como antes mencionamos son los niños menores de 24 meses de edad.

Los resultados de la vigilancia Centinela en Argentina dan cuenta de la disminución significativa en la incidencia de enfermedades invasivas por neumococo posterior a esta

medida [113]lo cual también se observa al evaluar datos de la vigilancia pasiva [132][131][122].

Estudios realizados en nuestro hospital dan cuenta de la disminución de la EIB por neumococo tras la introducción de la vacuna[89], hallazgo que concuerda con la experiencia de muchos países obtenida luego de la modificación de su esquema de inmunizaciones [83] particularmente, con un importante estudio realizado en Latinoamérica efectuado entre los años 2007 y 2011, que demuestra una eficacia de la PCV-10 de un 22% para reducir la neumonía radiológica, además de una disminución de la morbimortalidad asociada a este microorganismo, tanto en enfermedades invasivas como canaliculares [133].

El monitoreo de la efectividad de las vacunas en un programa regular de inmunizaciones es muy importante ya que la eficacia de las mismas puede verse afectada por varios factores: el uso de dosis de refuerzo[134], el descenso de la inmunidad por reducción de refuerzos naturales provocadas por la disminución en la transmisión del patógeno [135] así como también por daños producidos por variación de temperatura en las unidades de almacenamiento, no mantenidas de manera adecuada [136]. También influye en esto, el descenso en los niveles de protección, lo que provoca acúmulo de susceptibles y favorece la aparición de casos [137, 138].

A juzgar por los hallazgos de esta tesis, los porcentajes de niños correctamente vacunados para la edad distan mucho de ser los ideales [110-112]. La detección de patógenos inmunoprevenibles en el presente trabajo, podría ser atribuida a deficiencias en las coberturas de salud o a fallas en el programa provincial de inmunizaciones [139-141].

El refuerzo de los 18 meses en la inmunización contra Hib es fundamental para generar memoria inmunológica y niveles protectivos[136]. Hay que tener presente que la cobertura observada en este período de vigilancia, es aún menor que la media del país que ronda el 80%[138]. Además, la mayoría de las madres demandan la vacuna de los dos meses y en general se observa una caída a partir de los cuatro meses asociadas con la disminución de la percepción de situación de riesgo [142]. Los niveles de coberturas,

bajos, como los observados en esta tesis tanto en menores de 6 meses como en los niños de 18 meses benefician la circulación de los patógenos y favorecen la aparición de casos [138] provocando incremento de las tasas de morbilidad en los grupos más susceptibles. Esto ya fue denunciado para Latinoamérica donde estas varían entre países y aún dentro de ellos [136].

A diferencia de lo que plantea la bibliografía y probablemente debido a la influencia del uso de las vacunas sistemáticas, el patógeno más aislado fue *S. aureus*, en particular en los casos más graves. Esta bacteria cumple un rol importante como agente causal de infecciones invasivas y de piel y partes blandas en niños en nuestro hospital [39, 143-145]. *Staphylococcus aureus* resistente a Meticilina surgió en el año 2003 y se hizo prevalente en 2006 con un 60% de resistencia a b-lactámicos, entre los que predominó el perfil de resistencia exclusivo a esta familia de antibióticos [39]. En estudios realizados en la etapa de surgimiento y diseminación inicial[146, 147], así como en otros cortes transversales llevados a cabo por nuestro grupo [148], se debían a la diseminación de tres patrones genotípicos (Electroforesis de campo pulsado, PFGE) que se caracterizan por portar en su mayoría el cassette IV (SCCmecIV) y los genes de la leucocidina de Pantón Valentine (PVL)[39, 145], principales características de un fenómeno inicialmente emergente y actualmente prevalente: *S. aureus* resistente a metilina de la comunidad (CA-MRSA)[40, 149-151]. A nuestros días y a juzgar por los hallazgos de esta tesis, cepas de estas características siguen predominando en el Hospital dentro de la especie y llaman a profundizar los aspectos bioquímicos.

El segundo agente etiológico detectado en orden de frecuencia fue *Haemophilus influenzae*. Expertos en el tema plantearon que después de la introducción de la inmunización anti Hib (vacuna sistemática incorporada al calendario desde 1994), la epidemiología de las enfermedades invasivas causadas por este patógeno cambiaría definitivamente[152-154] Incluso se plantearon nuevas hipótesis epidemiológicas pos-vacunales como ser: a) una posible emergencia de otros tipos capsulares (sobre todo los serotipos f, a y e; incluyendo cepas del serotipo b con cápsula deficiente, b) la presentación de enfermedades invasivas en otros grupos de edades no frecuentes antes

de comenzar la inmunización, c) aumento de casos de Hi no capsulados y d) posibles fallas vacunales [32, 155-159].

Los hallazgos de esta tesis echan por tierra los planteos teóricos antes efectuados. *Haemophilus influenzae* b sigue siendo detectado en niños entre 6 y 12 meses, que deberían haber estado protegidos de haber sido correctamente vacunados. No observamos la presentación en edades poco frecuentes ni la emergencia de otros tipos capsulares preanunciado por los científicos.

Estudios previos en nuestro hospital realizados en la era pre vacunal, mostraron que *S. pneumoniae* era el agente bacteriano más importante en neumonías, en coincidencia con lo que para esta época, comunicaban diferentes autores[71]. El marcado descenso de este como responsable de los cuadros clínicos estudiados podría responder a la incorporación al calendario nacional de inmunizaciones de la PCV13. Aun así constituye un llamado de atención que los tres casos detectados en este trabajo correspondieron a niños que deberían estar protegidos.

En *Streptococcus pneumoniae*, los niveles de sensibilidad hallados a los diversos antimicrobianos no β -lactámicos ensayados y los perfiles de resistencia revelados, son similares a los comunicados en nuestra región en años anteriores [90, 114]. En concordancia con informes locales [42, 89, 114] y regionales [73] se observa el predominio de la sensibilidad a penicilina, tanto para infecciones meníngeas como para las no meníngeas.

Si bien, a partir de los años 90 en el HPP [114] se registró un aumento de cepas con sensibilidad disminuida a cefotaxima, actualmente, al igual que en otros informes de vigilancia [12, 14, 35], éstas no fueron detectadas, lo que indica que el uso de cefalosporinas de tercera generación constituye una alternativa útil para el tratamiento empírico inicial en casos sospechosos de meningitis bacterianas por este agente [70].

La mayor susceptibilidad a infecciones se explica parcialmente por la presencia de antecedentes clínicos, genéticos y socioeconómicos entre otros, conocidos como factores de riesgos intrínsecos y extrínsecos al paciente [160, 161]. En un estudio realizado en hospitales de nivel III de la Provincia de Misiones en 2017 [70] se observó la presencia

de varios factores o variables evaluadas, con diferentes frecuencias y sin predominio absoluto de alguno de ellos, como las condiciones de hacinamiento en las que vivían pacientes correctamente.

Los antimicrobianos utilizados en la mayoría de las terapias, se encuadran en los previstos en los protocolos recomendados para Argentina[49].

Es de rescatar la conducta de rotar las terapias conforma a los hallazgos del laboratorio.

CONCLUSIONES

En un período de un año se confirmaron 96 casos sobre un total de 267 casos sospechosos. Setenta y ocho se clasificaron como de probable etiología bacteriana y dieciocho fueron confirmados por rescate bacteriológico. Veintiocho casos cursaron con derrame pleural.

Si bien se observaron neumonías y neumonías con derrames en todos los grupos etarios, podría constituir un factor de riesgo tener más de 12 meses de edad para la adquisición de neumonía con derrame.

El mayor número de neumonías se diagnosticaron en los meses de baja temperatura, particularmente mes de julio, sin embargo las SPP se observaron durante todo el año.

Los factores extrínsecos ni el género podrían asociarse a una mayor predisposición para adquirir neumonía.

Tanto en las neumonías como en las neumonías con derrame el principal agente etiológico bacteriano fue *S. aureus* (11 pacientes) seguido de *Haemophilus influenzae* b (4 casos) y *Streptococcus pneumoniae* (3 casos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Haq, I.J., et al., *Community acquired pneumonia in children*. BMJ, 2017. **356**: p. j686.
2. Horan, T.C., M. Andrus, and M.A. Dudeck, *CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting*. Am J Infect Control, 2008. **36**(5): p. 309-32.
3. Álvarez Gutiérrez, F.J., et al., *Neumonías Adquiridas en Comunidad*. . Medicine 2010. **10**(67): p. 9-22.
4. Mendez Echevarria, A., et al., *Neumonía adquirida en comunidad*. Infectol Pediátrica, 2004. **1**(21): p. 1-8.
5. Wardlaw, T.M., E.W. Johansson, and M. Hodge, *Pneumonia: the forgotten killer of children*. World Health Organization; UNICEF, 2006. [consultado 6/6/2016]. Disponible en:<http://www.who.int/>. 2006.
6. Cherian, T., et al., *Standardized interpretation of paediatric chest radiographic for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies*. . . Bull Who Health Organ, 2005. **83**: p. 353---9.
7. Martin, A.A., et al., [Aetiology and diagnosis of community acquired pneumonia and its complicated forms]. An Pediatr (Barc), 2011. **76**(3): p. 162 e1-18.
8. McIntosh, K., *Community-acquired pneumonia in children*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 429-37.
9. Garcés-Sánchez, M.D., J. Díez-Domingo, and A. Ballester Sanz, *Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en la comunidad en menores de 5 años en la Comunidad Valenciana*. An Pediatr (Barc), 2005. **63**: p. 125---30.
10. Gentile, A., et al., *Surveillance of Probably Bacterial Pneumonia in children less than 5 years old in two geographical areas in Argentina*. Abstract of the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC, G-822 236. 2005.
11. Clark, J.E., et al., *Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital*. Epidemiol Infect, 2007. **135**(2): p. 262-9.
12. SánchezF., G., et al., *Características clínicoepidemiológicas de la neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 6 años*. . An Pediatr, 2007. **66**: p. 578-84.
13. *United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015) World population prospects: the 2015 revision, key findings and advance tables*. https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf. Accessed 28 Feb 2016 [Ref list]. 2016.
14. Rudan, I., et al., *Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries*. J Glob Health, 2013. **3**(1): p. 010401.
15. Kyu, H.H., et al., *Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study*. JAMA Pediatr. **170**(3): p. 267-87.
16. Oliwa, J.N. and B.J. Marais, *Vaccines to prevent pneumonia in children - a developing country perspective*. Paediatr Respir Rev, 2015. **22**: p. 23-30.
17. le Roux, D.M. and H.J. Zar, *Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease*. Pediatr Radiol, 2017. **47**(11): p. 1392-1398.
18. Hasegawa, J., et al., *Pneumococcal vaccination reduces the risk of community-acquired pneumonia in children*. Pediatr Int, 2017. **59**(3): p. 316-320.

19. Mulholland, K., *Childhood pneumonia mortality--a permanent global emergency*. Lancet, 2007. **370**(9583): p. 285-289.
20. Avansino, J.R., et al., *Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis*. Pediatrics, 2005. **115**(6): p. 1652-9.
21. Bossio, J.C., *Mortalidad por neumonía en la niñez: ¿qué está pasando?* . Arch Argent Pediatr, 2006. **104**(2): p. 102-5. .
22. Bernztein, R. and I. Drake, *Neumonía de la comunidad en niños: impacto sanitario y costos del tratamiento en el primer nivel de atención público de la Argentina*. Arch. Argent. pediatr, 2009. **107**(2): p. 101-110.
23. *British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood*. Thorax, 2002. **57 Suppl 1**: p. i1-24.
24. Brouwer, M.C., et al., *Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2009. **9**(1): p. 31-44.
25. Laheij, R.J., et al., *Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs*. JAMA, 2004. **292**(16): p. 1955-60.
26. Canani, R.B., et al., *Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children*. Pediatrics, 2006. **117**(5): p. e817-20.
27. Juven, T., et al., *Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children*. Pediatr Infect Dis J, 2000. **19**(4): p. 293-8.
28. Gentile, A., et al., *Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years Active Surveillance in a Children s Hospital*. Pediatr Infect Dis J, 2019.
29. Don, M., M. Canciani, and M. Korppi, *Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new?* Acta Paediatr, 2010. **99**(11): p. 1602-8.
30. Yuan, C., et al., *Clinical Characteristics and Antibiotic Resistance of Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia in Hospitalized Chinese Children*. Comb Chem High Throughput Screen, 2015. **21**(10): p. 749-754.
31. Zhang, X., et al., *Viral and bacterial co-infection in hospitalised children with refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. Epidemiol Infect, 2018. **146**(11): p. 1384-1388.
32. Campos, J., et al., *Analysis of invasive Haemophilus influenzae infections after extensive vaccination against H. influenzae type b*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(2): p. 524-9.
33. Castaneda, E., et al., *Laboratory-based surveillance of Streptococcus pneumoniae invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(9): p. e265-70.
34. Obando, I., et al., *Sustained high prevalence of pneumococcal serotype 1 in paediatric parapneumonic empyema in southern Spain from 2005 to 2009*. Clin Microbiol Infect, 2008. **18**(8): p. 763-8.
35. McConnel, I.A., et al., *Invasive infections caused by Haemophilus influenzae serotypes in twelve Canadian IMPACT centers, 1996-2001* . Pediatr Infect Dis J. , 2007. **26** p. 1025---31.
36. Gray, D.M. and H.J. Zar, *Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective*. Curr Opin Pulm Med, 2010. **16**(3): p. 208-16.
37. Techasaensiri, B., et al., *Viral coinfections in children with invasive pneumococcal disease*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(6): p. 519-23.
38. McCullers, J.A., *Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus*. Clin Microbiol Rev, 2006. **19**(3): p. 571-82.

39. von Specht, M.H., ed. *Staphylococcus aureus resistente a meticilina de la comunidad. Primer alerta desde Misiones*. 1 ed., ed. E.U.U.N.d.M. Argentina. 2012, Editorial Universidad Nacional de Misiones. Argentina.: Posadas. 300.
40. Gordon, R.J. and F.D. Lowy, *Pathogenesis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection*. Clin Infect Dis, 2008. **46 Suppl 5**: p. S350-9.
41. Moisi, J.C., et al., *Burden of Pneumococcal Disease in Northern Togo before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine*. PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0170412.
42. Martinez, M., et al., *EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES INVASIVAS PEDIÁTRICAS POR Streptococcus pneumoniae, ENTRE 2005 Y 2011, EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DE PEDIATRÍA DE POSADAS, MISIONES*. VII CONGRESO SADEBAC, 2012.
43. Korppi, M., et al., *The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children*. Acta Paediatr, 2008. **97**(7): p. 943-7.
44. Benet, T., et al., *Severity of Pneumonia in Under 5-Year-Old Children from Developing Countries: A Multicenter, Prospective, Observational Study*. Am J Trop Med Hyg, 2017. **97**(1): p. 68-76.
45. Simonsen, V., et al., *Immunogenicity of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Brazilian elderly*. Braz J Med Biol Res, 2005. **38**(2): p. 251-60.
46. Wilson, N., et al., *Estimating the Haemophilus influenzae type b (Hib) disease burden and the impact of Hib vaccine in Fiji*. Vaccine, 2003. **21**(17-18): p. 1907-12.
47. Gastesi Larranaga, M., et al., *[Chest pain in pediatric emergency departments: a usually benign process]*. An Pediatr (Barc), 2003. **59**(3): p. 234-8.
48. Palafox, M., et al., *Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically*. Arch Dis Child, 2000. **82**(1): p. 41-5.
49. *Consenso de la Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumonol. e Infectol. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las Infecciones Respiratorias Agudas Bajas en < de 2 años*. Arch. Argent. Pediatr., 2006. **2**(104): p. 157-176.
50. Lopez, E.L., et al., *Rapid Decrease in Rates of Hospitalization Resulting From Invasive Pneumococcal Disease and Community-Acquired Pneumonia in Children Aged <60 Months After 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction in Argentina*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017. **7**(1): p. 30-35.
51. Balfour-Lynn, I.M., et al., *BTS guidelines for the management of pleural infection in children*. Thorax, 2005. **60 Suppl 1**: p. i1-21.
52. González Pena, H., et al. *Consenso sobre Infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años*. **Volume**, DOI: <https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/infeccionesRespiratoriasAgudas.pdf>
53. Summah, H. and J.M. Qu, *Biomarkers: a definite plus in pneumonia*. Mediators Inflamm, 2009. **2009**: p. 675753.
54. Light, R.W., *Parapneumonic effusions and empyema*. Proc Am Thorac Soc, 2006. **3**(1): p. 75-80.
55. Griffith, D., M. Boal, and T. Rogers, *Evolution of practice in the management of parapneumonic effusion and empyema in children*. J Pediatr Surg, 2017. **53**(4): p. 644-646.
56. Hamm, H. and R.W. Light, *Parapneumonic effusion and empyema*. Eur Respir J, 1997. **10**(5): p. 1150-6.

57. Light, R.W., *The management of parapneumonic effusions and empyema*. *Curr Opin Pulm Med*, 1998. **4**(4): p. 227-9.
58. Light, R.W. and R.M. Rodriguez, *Management of parapneumonic effusions*. *Clin Chest Med*, 1998. **19**(2): p. 373-82.
59. Colice, G.L., et al., *Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline*. *Chest*, 2000. **118**(4): p. 1158-71.
60. Porcel, J.M. and R.W. Light, [*Parapneumonic pleural effusions and empyema in adults:current practice*]. *Rev Clin Esp*, 2009. **209**(10): p. 485-94.
61. Eastham, K.M., et al., *Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England*. *Thorax*, 2004. **59**(6): p. 522-5.
62. Michelow, I.C., et al., *Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children*. *Pediatrics*, 2004. **113**(4): p. 701-7.
63. Bellmann-Weiler, R., et al., *Clinical potential of C-reactive protein and procalcitonin serum concentrations to guide differential diagnosis and clinical management of pneumococcal and Legionella pneumonia*. *J Clin Microbiol*, 2010. **48**(5): p. 1915-7.
64. Flood, R.G., J. Badik, and S.C. Aronoff, *The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children*. *Pediatr Infect Dis J*, 2008. **27**(2): p. 95-9.
65. Heiskanen-Kosma, T. and M. Korppi, *Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-acquired pneumonia in children in primary healthcare settings*. *Scand J Infect Dis*, 2000. **32**(4): p. 399-402.
66. Don, M., et al., *Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children*. *Pediatr Int*, 2009. **51**(1): p. 91-6.
67. Clements, H. and T.J. Stephenson, *Blood culture is poor method of confirming pneumococcus as cause of childhood pneumonia*. *BMJ*, 1996. **313**(7059): p. 757.
68. Iroh Tam, P.Y., et al., *Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Hosp Pediatr*. **5**(6): p. 324-36.
69. Makam, A.N., A.D. Auerbach, and M.A. Steinman, *Blood culture use in the emergency department in patients hospitalized for community-acquired pneumonia*. *JAMA Intern Med*. **174**(5): p. 803-6.
70. Benitez, J., et al., *Epidemiología y factores de riesgo de enfermedad invasiva neumocócica en pediatría. Estudio descriptivo, postvacunal*. *Rev. Cienc. Tecnol.*, 2017(17): p. 4-10.
71. Tagliaferri, P., et al., *AGENTES ETIOLÓGICOS EN LA INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA BAJA (IRAB). HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE POSADAS, MISIONES*. *Rev. Cienc. Tecnol.*, 2008. **10**(10): p. 18-23.
72. Mollerach, M., et al., *Invasive Streptococcus pneumoniae isolates from Argentinian children: serotypes, families of pneumococcal surface protein A (PspA) and genetic diversity*. *Epidemiol Infect*, 2004. **132**(2): p. 177-84.
73. Ruvinsky, R.O., et al., *Surveillance of invasive Streptococcus pneumoniae in Argentina 1994-2007: Changes in serotype distribution, serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccine and antibiotic resistance*. *J Pediatr Infect Dis*, 2010. **5**(3): p. 263-269.
74. Ubeda, S., J. Murcia Garcia, and G.d.l.v. Respiratorias, *Protocolo del GVR (P-GVR-8), Neumonía adquirida en la comunidad. El pediatra de atención primaria y la neumonía. Protocolo GVR (publicación P-GVR-8). Disponible en: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm. 2007.*
75. Johnson, N.G., et al., *Haemophilus influenzae type b reemergence after combination immunization*. *Emerg Infect Dis*, 2006. **12**(6): p. 937-41.

76. Calder, A. and C.M. Owens, *Imaging of parapneumonic pleural effusions and empyema in children*. *Pediatr Radiol*, 2009. **39**(6): p. 527-37.
77. Jaffe, A., et al., *Role of routine computed tomography in paediatric pleural empyema*. *Thorax*, 2008. **63**(10): p. 897-902.
78. Kurian, J., et al., *Comparison of ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children*. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. **193**(6): p. 1648-54.
79. Quadrelli, S., et al. *Normas de consenso para la realización de la endoscopia respiratoria de la Sociedad Argentina de Broncoesofagología Grupo Argentino de Consenso para la Normatización de la Endoscopia Respiratoria. Sociedad Argentina de Broncoesofagología. Buenos Aires. Argentina. Volume,*
80. Virkki, R., et al., *Radiographic follow-up of pneumonia in children*. *Pediatr Pulmonol*, 2005. **40**(3): p. 223-7.
81. Suren, P., et al., *Radiographic follow-up of community-acquired pneumonia in children*. *Acta Paediatr*, 2008. **97**(1): p. 46-50.
82. Rodriguez, R.S., et al., *Serological protection induced by Haemophilus influenzae Type B conjugate vaccine in Mexican children: is a booster dose of the vaccine needed?* *Clin Vaccine Immunol*, 2010. **17**(10): p. 1639-41.
83. Alicino, C., et al., *The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis*. *Vaccine*, 2017. **35**(43): p. 5776-5785.
84. Ben-Shimol, S., et al., *Impact of PCV7/PCV13 introduction on invasive pneumococcal disease (IPD) in young children: Comparison between meningitis and non-meningitis IPD*. *Vaccine*, 2016. **34**(38): p. 4543-4550.
85. Gentile, A., et al., *Coberturas de vacunación en niños menores o igual a 24 meses y percepción de enfermedades inmunoprevenibles en Argentina. Estudio multicéntrico*. *Rev Hosp Niños*, 2011. **53**(243): p. 235-242.
86. Uruena, A., et al., *Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina*. *Vaccine*, 2011. **29**(31): p. 4963-72.
87. Grenón, S., et al., *VIGILANCIA DE Neisseria meningitidis EN MISIONES 1998-2008. VII JORNADAS CIENTIFICO TECNOLOGICAS*, 2009.
88. Grenon, S., *Análisis Epidemiológicos de las Meningitis Agudas Pediátricas en el Departamento Capital de la Provincia de Misiones*, in *Catedra de Virología*. 2015, Universidad de Buenos Aires: Buenos Aires. p. 300.
89. Grenon, S.L., et al., *[Pneumococcal meningitis in children under 15 years of age in Misiones (Argentina). Sixteen year's epidemiological surveillance]*. *Rev Argent Microbiol*, 2014. **46**(1): p. 14-23.
90. Grenon, S., et al., *[Distribution of serotypes and antibiotic susceptibility patterns of Streptococcus pneumoniae strains isolated from children in Misiones, Argentina]*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2005. **23**(1): p. 10-4.
91. Doblaz, G.d., *Memoria historica, geografica, politictica y economica sobre la provincia de Misiones de indios guaranis*. 2010, Posadas Quality Classics.
92. INDEC, *Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2001, 2010. Ciudad de Buenos Aires, Argentina INDEC*. . 2011.
93. INDEC, *Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2001, 2010*. , I.N.d.E.y.C.d. Argentina., Editor. 2010: Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
94. Méndez Echevarría, A., et al. (2014) *Neumonía adquirida en la comunidad*. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica Volume,*

95. Cevey-Macherel, M., et al., *Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children based on WHO clinical guidelines*. Eur J Pediatr, 2009. **168**(12): p. 1429-36.
96. (2018) *Protocolos del Grupo de Vigilancia en enfermedades Respiratorias (P-GVR- 8)*. Protocolos de VGR **Volume**,
97. Edmond, K., et al., *Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2012. **7**(2): p. e31239.
98. Perilla, M.J., et al., *Manual de Laboratorio para la identificación y pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos de patógenos bacterianos de importancia para la Salud Pública en el mundo en desarrollo. Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Salmonella serotipo typhi y Vibrio cholerae*. Centro para el control y la Prevención de Enfermedades: Centro Nacional para las Enfermedades Infecciosas., 2004: p. 49 - 67.
99. Garrity, G.M., J.A. Bell, and T. Lilburn, *The Revised Road Map to the Manual*. In Brenner, Krieg, Staley and Garrity (ed.), *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd edn, vol. 2, The Proteobacteria, Part A, Introductory Essays*. Springer, New York, pp. 159–220. 2005.
100. Ruoff, K., A. Whaley, and D. Beichton, *Streptococcus in Manual of Clinical Microbiology*, P.R. Murray, Editor. 1999, ASM Press: St. Louis Missouri. p. 283-297.
101. Murray, P.R., K.S. Rosenthal, and M.A. Tenover, *Manual of Clinical Microbiology*. 2006, St. Louis Missouri: ASM Press.
102. CLSI., *Clinical and Laboratory Standards Institute. Disk diffusion. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 28th Informational Supplement, 2018; M100-S28*. . Wayne, PA, EE.UU., 2018.
103. Saha, S., et al., *Epidemiology and risk factors for pneumonia severity and mortality in Bangladeshi children <5 years of age before 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction*. BMC Public Health. **16**(1): p. 1233.
104. Fonseca Lima, E.J., et al., *Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: a case control study*. BMC Pediatr. **16**(1): p. 157.
105. Krenke, K., et al., *Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia*. Clin Respir J. **12**(1): p. 253-261.
106. Lazzarini, M., et al., *Mortality and its risk factors in Malawian children admitted to hospital with clinical pneumonia, 2001-12: a retrospective observational study*. Lancet Glob Health. **4**(1): p. e57-68.
107. SIREVA, *Informe Regional de SIREVA II 2010: Datos por país y por grupos de edades sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores*. . Organización Panamericana de la Salud (OPS), 2011.
108. SIREVA, *Informe Regional de SIREVA II 2011: Datos por país y por grupos de edades sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores*. . 2012.
109. Saha, S.K., et al., *Surveillance for invasive Streptococcus pneumoniae disease among hospitalized children in Bangladesh: antimicrobial susceptibility and serotype distribution*. Clin Infect Dis, 2009. **48 Suppl 2**: p. S75-81.
110. Gentile, A., et al., *[Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of consolidated pneumonia in children younger than 5 years old in Pilar, Buenos Aires: A population-based study]*. Arch Argent Pediatr. **113**(6): p. 502-9.

111. Gentile, A., et al., *PCV13 vaccination impact: A multicenter study of pneumonia in 10 pediatric hospitals in Argentina*. PLoS One. **13**(7): p. e0199989.
112. Gentile, A., et al., *Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis*. Int J Infect Dis. **16**(1): p. e5-15.
113. Ferrario, C., V. Bokser, and L. Miño, *ENFERMEDADES BACTERIANAS INVASIVAS EN HOSPITAL PEDIÁTRICO. PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLOGÍA Y DE LABORATORIO. UN AÑO DE LA UNIDAD CENTINELA* in Sociedad Argentina de Pediatría. 2014.
114. Grenón, S.L., et al., *Enfermedad Invasiva Neumocócica (EISPn) en Pediatría: cinco años de vigilancia de la resistencia a β-lactámicos en Misiones*. Rev Cienc Tecnol, 2010. **12**(12A): p. 34-40.
115. Von Specht, M.H., et al., *Epidemiología y Microbiología de Infecciones debidas a Staphylococcus aureus en Misiones. Primer estudio multicéntrico*. Rev. Cienc. Tecnol., 2010. **14**: p. 35-42.
116. Pirez, M.C. and C. Berrondo, *Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad en niños hospitalizados* Arch Pediatr Urug 2003. **1**(74): p. 6-14.
117. Benguigui, Y., *Bases técnicas para la prevención, diagnóstico, tratamiento y control de las IRA en el primer nivel de atención.*, in *Infecciones respiratorias en niños.* , L.A.F. Benguigui Y, Schmu nis G, Yunes J., Editor. 1997, OPS: Washington p. 332-352.
118. Ruvinsky, R., *Epidemiología de las infecciones invasoras por Streptococcus pneumoniae en la Argentina: Un sistema de vigilancia, 1993-2004*. Rev Hosp Niños, 2005. **47**: p. 222-232.
119. Ruvinsky, R., *Infecciones invasivas por Streptococcus pneumoniae: estudio epidemiológico e importancia del desarrollo de un sistema de vigilancia.* . Arch. Argent. Pediatr, 2002. **100**(1): p. 31-43.
120. Ruvinsky, R.O., *Streptococcus pneumoniae: Epidemiología y resistencia a antimicrobianos de las enfermedades invasoras en Latinoamérica.* . Rev Chil Infectol. , 2001. **18**(1): p. 10-14.
121. Grupo de Trabajo de SIREVA II. *Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2000-2005: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasivos, 2000-2005. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2007/002). Washington: OPS; 2007. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1077&Itemid=1273&limit=1&limitstart=2&lang=es).* **Volume,**
122. Grupo de Trabajo de SIREVA II. *Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2006: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasivos, 2006. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2008/001). Washington: OPS; 2008. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1077&Itemid=1273&limit=1&limitstart=2&lang=es).*
123. Grupo de Trabajo de SIREVA II. *Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2007: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus*

- pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasivos, 2007. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2008/003). Washington: OPS; 2008 Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1077&Itemid=1273&limit=1&limitstart=2&lang=es.)*
124. Grupo de Trabajo de SIREVA II. Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2008: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasivos, 2008. (Serie Documentos técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2008/003). Washington: OPS; 2009. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1077&Itemid=1273&limit=1&limitstart=2&lang=es.)*
 125. Dagan, R., et al., *Efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) versus that of 7-valent PCV (PCV7) against nasopharyngeal colonization of antibiotic-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae.* J Infect Dis. **211**(7): p. 1144-53.
 126. Gonzalez, M., *Neumonía, Principal Causa de Morbilidad en Ecuador 2011.* E Análisis Rev Coyunt. , 2013.
 127. Andrade, A.L., et al., *Population-based surveillance of pediatric pneumonia: use of spatial analysis in an urban area of Central Brazil.* Cad Saude Publica, 2004. **20**(2): p. 411-21.
 128. Luman, E.T., et al., *Timeliness of childhood immunizations: a state-specific analysis.* Am J Public Health, 2005. **95**(8): p. 1367-74.
 129. Gargano, L.M., R. Hajjeh, and S.T. Cookson, *Pneumonia prevention: Cost-effectiveness analyses of two vaccines among refugee children aged under two years, Haemophilus influenzae type b-containing and pneumococcal conjugate vaccines, during a humanitarian emergency, Yida camp, South Sudan.* Vaccine, 2016. **35**(3): p. 435-442.
 130. Grenon, S., *Análisis Epidemiológico de las Meningitis Agudas Pediátricas en el Departamento Capital, Misiones. 16 Años de Vigilancia, in Microbiología. 2015, UBA: CABA. p. 264.*
 131. Efron, A.M., et al., *[Surveillance of Haemophilus influenzae serotypes in Argentina from 2005 to 2010 during the Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine era].* Rev Argent Microbiol. **45**(4): p. 240-7.
 132. *Informe Regional de SIREVA II, 2012. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasores. Vigilancia Sanitaria, Prevención y Control de Enfermedades (HSD) Regulaciones Sanitarias Internacionales, Alerta y Respuesta y Enfermedades Epidémicas (HSD/IR). Disponible en: [www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22372&Itemid=270&lang=es.](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=22372&Itemid=270&lang=es)*
 133. Martinez - Martinez, J., *FACTORES ASOCIADOS A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN COMUNIDAD EN INFANTES MENORES DE 5 AÑOS, SUBCENTRO DE SALUD NO. 1, CUENCA, in Facultad de Ciencias Médicas. 2015, Universidad de Cuenca: Quito. p. 85.*
 134. Peltola, H., *Vaccines and worldwide utilization.* Int J Clin Pract Suppl, 2000(115): p. 30-1.
 135. Kelly, D.F., E.R. Moxon, and A.J. Pollard, *Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines.* Immunology, 2004. **113**(2): p. 163-74.
 136. Danovaro-Holliday, M.C., et al., *Progress in vaccination against Haemophilus influenzae type b in the Americas.* PLoS Med, 2008. **5**(4): p. e87.

137. *Ministerio de Salud. Argentina. Boletín Epidemiológico Anual 2004-2005. Consolidado anual de notificaciones. Enfermedades de notificación obligatoria (ENO) – Inmunoprevenibles. Meningoencefalitis: 73-76.*
138. *Ministerio de Salud. Argentina. Boletín Epidemiológico Anual 2006. Consolidado anual de notificaciones. Enfermedades de notificación obligatoria (ENO) – Inmunoprevenibles. Meningoencefalitis: 66-68.*
139. *World Health Organization Initiative for vaccine research: bacterial infections. Geneva: WHO; 2009.*
140. John, T.J., et al., *Disease surveillance at district level: a model for developing countries.* Lancet, 1998. **352**(9121): p. 58-61.
141. *MSN, Normas Nacionales de Vacunación 2007. Quinta actualización. Ministerio de Salud de la Nación. , S.d.P.y.C.d.R.D.N.d.P.S.D.d. Epidemiología., Editor. 2007.*
142. Casserly, P., *Las vacunas y la salud pública.* Arch argent pediatr, 2005. **103**.(1): p. 72-76.
143. von Specht, M., et al., *Staphylococcus aureus meticilino resistentes (SAMR) sin resistencia acompañante productores de leucocidina de panton-valentine (LPV): situación en el hospital pediátrico de Misiones".* IV Actividad científica anual de la sociedad argentina de bacteriología clínica. SADEBAC. Argentina. , 2006.
144. von-Specht, M., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in community - acquired meningitis.* European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2006. **25**: p. 267-269.
145. von Specht, M.H., et al., *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections in a pediatric hospital in Argentina.* J Infect Dev Ctries, 2014. **8**(9): p. 1119-28.
146. von Specht, M., et al., *Evaluación de la resistencia acompañante en Staphylococcus aureus meticilino resistentes aislados en pediatría.* IV Actividad científica anual de la sociedad argentina de bacteriología clínica. SADEBAC. Argentina. , 2006.
147. Gardella, N., et al., *Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Eastern Argentina* Emerging Infectious Diseases, 2007. **Enviado.**
148. Sommerfelt, R., *Aspectos Epidemiológicos y Microbiológicos de las Infecciones por Staphylococcus aureus Resistente a Meticilina en Pediatría,* in *Microbiología.* 2015, Universidad Nacional de Misiones: Posadas. p. 200.
149. Gardella, N., et al., *[Comparative study of clones from isolates methicillin-resistant Staphylococcus aureus prevalent in Argentina].* Rev Panam Salud Publica. **30**(6): p. 665-6.
150. Gardella, N., et al., *Prevalence and characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among healthy children in a city of Argentina.* Infect Genet Evol. **11**(5): p. 1066-71.
151. Mollerach, M., *Staphylococcus aureus meticilino-resistente en diversos escenarios argentinos.* SAMR 2006, Simposio Internacional Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad, Punta del Este, Uruguay. **(Mesa Redonda).**
152. Zhou, F., et al., *Impact of universal Haemophilus influenzae type b vaccination starting at 2 months of age in the United States: an economic analysis.* Pediatrics, 2002. **110**(4): p. 653-61.
153. Santosham, M., *Can Haemophilus influenzae type b disease be eliminated from the United States?* J Pediatr, 2000. **137**(3): p. 295-8.

154. Adderson, E.E., et al., *Invasive serotype a Haemophilus influenzae infections with a virulence genotype resembling Haemophilus influenzae type b: emerging pathogen in the vaccine era?* Pediatrics, 2001. **108**(1): p. E18.
155. Campos, J., et al., *Infections due to Haemophilus influenzae serotype E: microbiological, clinical, and epidemiological features.* Clin Infect Dis, 2003. **37**(6): p. 841-5.
156. Barbour, M.L., et al., *The impact of conjugate vaccine on carriage of Haemophilus influenzae type b.* J Infect Dis, 1995. **171**(1): p. 93-8.
157. Adegbola, R.A., et al., *Haemophilus influenzae type b meningitis in The Gambia after introduction of a conjugate vaccine.* Lancet, 1999. **354**(9184): p. 1091-2.
158. Fritzell, B., *[Conjugated vaccines].* Therapie, 2005. **60**(3): p. 249-55.
159. Dash, N., et al., *Epidemiology of meningitis in Al-Ain, United Arab Emirates, 2000-2005.* Int J Infect Dis, 2007. **11**(4): p. 309-12.
160. Prieto Herrera, M.E. and G. Russ Durán, *Factores de riesgo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años.* . Rev. Cubana Med. Gen Integr., 2000. **16**(2): p. 160-4.
161. Barrios Casas, S., F. Peña-Cortés, and S. OssesBustingorry, *Efectos de la contaminación atmosférica por material particulado en las enfermedades respiratorias agudas en menores de 5 años.* . Ciencia y Enfermería 2004. **2**: p. 21-29.

ANEXOS

Anexo 1 Ficha de datos.

Ficha neumonía

Hospital _____ Nº historia clínica _____ Nº _____

Datos del paciente

Datos del paciente

Apellido _____ Nombre _____

sexo _____

Edad: años ___ meses ___ días ___ DNI _____ SE ___ Año ___

Domicilio _____ Provincia _____

Localidad _____ País _____

TE _____

Tipo localización: urbana ___ rural ___ semirural ___

Captación: urgencias ___ sala ___ UTI ___ Diagnóstico

ingreso _____

Vacuna	Nº dosis	fecha ultima dosis	Vacuna	Nº dosis	fecha ultima dosis
BCG			Hib		
neumo 23			Meningo A C		
neumo 7			Meningo C		
neumo 10			Meningo B C		
neumo 13			Meningo tetra		
D/T viral			Varicela		

F. 1º síntomas ___/___/___ F. 1º consulta ___/___/___ F. Internación ___/___/___

Enfermedad de base Si ___ No ___ cual _____
(oncohematológica, esplenctomizado, respiratoria, cardíaca, hepática, renales, diabetes)

Inmunodeprimido Si ___ No ___

Paciente derivado: fecha ___/___/___ Institución _____

Asiste a alguna institución Si ___ No ___ con internación: Si ___ No ___ tipo de institución _____

Domicilio _____ Localidad _____

Provincia _____

Recibió antibióticos previos Si ___ No ___

Cuales _____ Días ___

Fecha última dosis ___/___/___

Resultados radiología

Radiografía de tórax: si ___ fecha ___/___/___ no ___ detectó: consolidación ___ derrame pleural ___ broncograma aéreo ___ infiltrado intersticial ___ otros ___ describir _____

Laboratorio

Sangre para hemocultivo ___ fecha toma ___/___/___ liquido pleural ___ fecha ___/___/___
(anote los exámenes solicitados con una X)

GRAM liquido pleural: _____ fecha resultado ___/___/___

GRAM hemocultivo: _____ fecha resultado ___/___/___

hemocultivo	Hi ___ Spn ___ otra bacteria _____ ninguna ___ fecha resultado ___/___/___ serotipo _____
Líquido pleural	Hi ___ Spn ___ otra bacteria _____ ninguna ___ fecha resultado ___/___/___ método utilizado (cultivo/ otro) _____ serotipo _____

Antibiótico	Vía	Dosis mg/días	Fecha inicio	Duración

Susceptibilidad antimicrobiana: anote los antimicrobianos según susceptibilidad

Sensible _____

Intermedio _____

Resistente _____

Evolución

Evolución

Estuvo ingresado en UTI: Si ___ Nº días _____ No ___

Alta sin secuela ___ Alta con secuela ___ Derivado ___ Fallecido ___

Complicaciones Si ___ No ___

Cual/es _____

Diagnóstico final _____ Fecha ___/___/___

Clasificación final

Inadecuadamente investigado ___ Descartado ___ probable NB ___

Confirmado por (describir agente etiológico y método) _____

Tipificación _____

Observaciones