

Agentes virales y bacterianos identificados por PCR en neumonías de adquisición comunitaria en pediatría

Nadia Villa-Alanis,* José Iglesias-Leboreiro,** Isabel Bernárdez-Zapata,** Horacio Silva-Ramírez,** Mario Enrique Rendón-Macías***

* División de Postgrado, Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle. Ciudad de México, México.

** Servicio de Pediatría del Hospital Español de México. Ciudad de México, México.

*** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los agentes identificados por estudios moleculares de secreciones naso-orofaríngeas en niños con neumonía de adquisición comunitaria (NAC) y las acciones terapéuticas. **Material y métodos:** Pacientes de un mes a 16 años sin comorbilidades con bronconeumonía, neumonía lobar, intersticial o complicada. Con o sin prueba rápida para influenza y VSR y/o PCR viral y/o bacteriano. Se analizó el tratamiento y modificaciones ante alguna identificación. **Resultados:** 187 pacientes (94 mujeres), 94 (50.2%) bronconeumonías, 90 (48.1%) neumonías lobares, dos intersticiales y una complicada con derrame. A 107 (57.3%) se les realizó alguna prueba molecular. 80/107 (74.7%) con detección de al menos un agente, en 56/80 (70%) sólo virus, en 18/80 (22.5%) virus y bacterias y seis (7.5%) sólo bacterias. En 26/80 (32.5%) hubo alguna modificación al tratamiento. **Conclusiones:** Cuando se buscó identificar molecularmente algún agente infeccioso en NAC, éste fue alto ($\approx 75\%$) con predominio de virus solos o en co-infección, pero con bajo impacto en las decisiones terapéuticas.

Palabras clave: Neumonía de adquisición comunitaria, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), agentes virales, agentes bacterianos, niños.

Virus and bacteria identified by PCR in children with community-acquired pneumonia

ABSTRACT

Objective: To analyze the agents identified by molecular studies of naso-oropharyngeal secretions in children with community-acquired pneumonia (CAP) and the therapeutic actions. **Material and methods:** Patients without co-morbidities between 1m to 16y with bronchopneumonia, lobar pneumonia, interstitial pneumonia or complicated pneumonia. With or without rapid test for influenza and RSV and/or PCR viral and/or bacterial. Treatment and changes to some identification was analyzed. **Results:** 187 patients (94 women), 94 (50.2%) bronchopneumonia, 90 (48.1%) lobar pneumonia two interstitial pneumonia and complicated with pleural effusion. A 107 (57.3%) underwent a molecular test. 80/107 (74.7%) with identification of at least one agent, in 56/80 (70%) single virus, in 18/80 (22.5%) virus and bacteria, and 6 (7.5%) only bacteria. In 26/80 (32.5%) had some modification to treatment. **Conclusions:** When looking for molecular identification of an infectious agent in CAP, this was high ($\approx 75\%$), with predominance of virus alone or in co-infection; but with low impact on therapeutic decisions.

Key words: Community-acquired pneumonia, chain reaction polymerase, viral agents, bacterial agents, children.

INTRODUCCIÓN

La neumonía de adquisición comunitaria (NAC) es una infección aguda del tracto respiratorio inferior en un paciente inmunocompetente, adquirida en

la comunidad y sin antecedente de hospitalización en los últimos siete días. Se manifiesta por fiebre y síntomas respiratorios.^{1,2,5} Según la Organización Mundial de la Salud ocurren 150 millones de casos por año a nivel mundial con predominio en los meses fríos y de los cuales 20 millones requerirán manejo hospitalario por su severidad.⁶

Los patógenos que causan comúnmente las NACs varían según la edad del paciente; sin embargo, la mayoría son por virus.^{1,2,5,6} En los lactantes el virus

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

más frecuente es el sincitial respiratorio (VSR) y en los menores de cinco años son el VSR, parainfluenza, influenza y adenovirus. En el grupo de bacterianos el *Mycoplasma pneumoniae* y el *Chlamydia pneumoniae* se encuentran en mayores de cinco años, sobre todo en neumonías intersticiales. Al *Streptococcus pneumoniae* se le relaciona con neumonías en cualquier edad pediátrica.¹⁻⁵ Sin embargo, este último ha ido cambiando por la introducción de la vacuna antipneumocócica.^{1,2}

A pesar de la alta incidencia y morbilidad, es escasa la información sobre las herramientas para establecer el diagnóstico etiológico o por lo menos la sospecha diferencial entre una infección viral contra una bacteriana. Por ejemplo, la cuenta de glóbulos blancos y la proteína C reactiva tienen una especificidad aceptable con baja sensibilidad, lo cual permite establecer con alta confianza la posibilidad de una infección bacteriana ante sus cifras muy altas, pero no descarta su presencia en cifras normales o bajas.^{1,8-13}

La radiografía de tórax proporciona información útil en pacientes con neumonía severa o complicada.^{2,7-12} La neumonía oculta o neumonía radiológica se presenta entre 5 y 10% de los pacientes sin síntomas respiratorios ni hallazgos a la exploración física.³

Para hacer el diagnóstico etiológico definitivo de neumonía se necesitan procedimientos invasivos, lo que hace difícil identificar al organismo causal.^{1,2,6,7} Los estudios para determinar el agente etiológico se ven obstaculizados por la dificultad en la obtención de muestras de tejido pulmonar y el aislamiento del agente patógeno. Por lo tanto, la información sobre el agente etiológico es indirecta, ya que la muestra se obtiene de secreciones del tracto respiratorio superior y los agentes aislados con frecuencia son flora normal del tracto respiratorio superior y no necesariamente se correlaciona con la causa de la neumonía.^{1,4,5} A menudo se aísla más de un agente viral, bacteriano o ambos y en 50% de los casos no se aísla nada.⁵ Las pruebas serológicas no son útiles en las causas de la neumonía bacteriana.¹ Los hemocultivos son positivos en 10-20% de las neumonías bacterianas y se les considera confirmadores de la causa si resultan positivos para un patógeno respiratorio reconocido.¹

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica de diagnóstico molecular, cuyo objetivo es amplificar un fragmento del material genético para identificar el agente. Su elevada sensibilidad, sencillez y automatización en su realización la han convertido en una excelente herramienta diagnóstica en la clínica.¹⁷

En condiciones habituales ante un paciente previamente sano, la decisión de manejo de una NAC se basa en su edad, las manifestaciones clínicas y la epidemiología de los agentes más probablemente involucrados en su enfermedad. La decisión de iniciar antibióticos es con base en esta información empírica. Incluso, las guías para el tratamiento de niños con NAC recomiendan antibióticos de espectro estrecho, sobre todo en pacientes que requieren ser hospitalizados.⁹⁻¹³ Sin embargo, en algunos centros se dispone de pruebas rápidas para detectar agentes virales y con ello potencialmente decidir un manejo más específico relacionado con sus resultados.

El objetivo de este trabajo es analizar la conducta terapéutica tomada para el tratamiento de NAC cuando se dispone de pruebas moleculares de detección de algunos agentes virales y bacterianos por PCR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y descriptivo realizado en pacientes de un mes a 16 años, atendidos en un hospital general pediátrico por neumonía adquirida en la comunidad durante el periodo de noviembre de 2012 a enero de 2014. Se incluyeron todos aquellos que por su dificultad respiratoria ameritaron ser hospitalizados. El diagnóstico se estableció con datos clínicos sugestivos con imagen radiológica compatible.

A consideración del médico tratante se les realizaron o no estudios moleculares para identificar agentes virales y/o bacterianos, los cuales consistieron en: (a) prueba rápida por hisopado nasofaríngeo para detección de virus de influenza (A y B) por técnica de inmunocromatografía; (b) prueba rápida por aspiración de secreciones para virus sincitial respiratorio por técnica de inmunocromatografía; (c) determinación por reacción en cadena de la polimerasa de muestras por aspiración e hisopado nasofaríngeo para virus sincitial respiratorio (A y B), virus influenza (A y B), virus parainfluenza (1, 2, 3 y 4), adenovirus, coronavirus (229E, NL63 y OC43), metapneumovirus, rinovirus (A, B y C), bocavirus y enterovirus. Las bacterias buscadas fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* y *Mycoplasma pneumoniae* por técnica de PCR-tiempo real y PCR-punto final (panel RV16, Panel RB5 y panel Pneumobacter).

De los expedientes se analizaron las características de la neumonía con base en la imagen

radiológica, considerándose: bronconeumonía ante la presencia de un patrón bilateral de reforzamiento parahiliar; neumonía lobar con imagen de condensación pulmonar y presencia de broncograma aéreo en algún segmento o lóbulo incluyendo si hubo datos de atelectasia; neumonía intersticial con imagen reticular bilateral y neumonía con derrame cuando se asoció imagen radio-opaca en el espacio pleural paraneumónico meritoria o no de drenaje exterior.

Se estableció el tratamiento inicial empírico por las condiciones clínicas y radiológicas del paciente. Para los objetivos del estudio sólo se determinó si el resultado de los estudios microbiológicos moleculares modificaron o no el tratamiento establecido.

Por último se obtuvo el total de días de hospitalización contados a partir del día de ingreso.

Al ser un estudio observacional no se solicitó carta de consentimiento informado ni asentimiento de los menores. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación y ética del hospital. La información obtenida se mantuvo en todo el momento en anonimato y sólo para los fines del estudio.

Análisis estadístico: se analizan los datos de forma descriptiva con frecuencias simples y porcentajes.

RESULTADOS

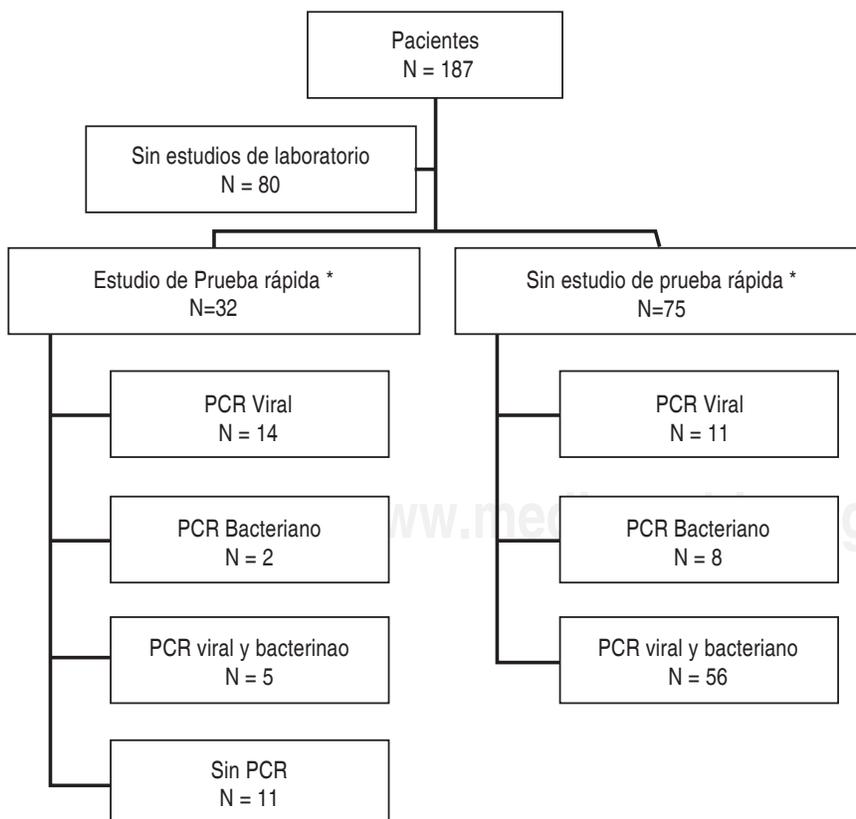
Se revisó un total de 187 pacientes, de los cuales 50.3% (94/187) corresponden al sexo femenino y 49.7% (93/187) al masculino. Por edades, 109 (58.2%) fueron lactantes menores de dos años, 45 preescolares de dos a cinco años (24%) y 33 escolares y adolescentes (de seis a 16 años) (17.6%).

De los 187 pacientes a 80 (42.7%) no se les realizó ningún estudio microbiológico molecular. De los 107 pacientes restantes (57.3%), a 29.9% (32/107) se les hizo la prueba rápida para virus influenza y para virus sincitial respiratorio. Adicionalmente 25/107 (23.3%) contaron con prueba de PCR viral, 10/107 (9.3%) PCR bacteriana y 61/107 (57%) PCR viral-bacteriana. A 11 pacientes (10.3%) no se les realizó PCR (*Figura 1*).

Por imagen radiológica 94/187 (50.2%) pacientes mostraron bronconeumonía, 90/187 (48.1%) neumonías lobares, dos (1.06%) neumonías intersticiales y uno (0.5%) neumonía complicada con derrame pleural.

Identificación microbiológica

Los resultados de los microorganismos identificados se presentan por grupos etarios en el *cuadro 1*. En



*Prueba rápida para detección de virus sincitial respiratorio y para influenza A y B.

Figura 1.

Flujograma de estudios realizados a los pacientes con neumonía comunitaria.

Cuadro I. Agentes identificados en niños con neumonías de adquisición comunitaria.

Grupo etario	Tipo de neumonía (N de pacientes)	Resultados (N estudios)	Tipo de agente (N de agentes)	Agente detectados por PCR
Lactantes (97 detecciones en 109 pacientes)	Bronconeumonía (59)	Sin estudios (26); negativos (10); positivos a uno (13), dos (6), tres (2) y cuatro agentes (2)	Virus (30) Bacterias (9)	RV (10), VSR A (4)*, VSR B (4), ADE (3), EV (3), INFLUENZA A (2)**, MPV (2), PI-1 (1), PI-3 (1) <i>H. influenzae</i> (5), <i>S. pneumoniae</i> (2), <i>B. pertusis</i> (1) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (1)
	Neumonía lobar (49)	Sin estudios (15); negativos (4); positivos a uno (17), dos (7), tres (5) y cuatro agentes (1)	Virus (50) Bacterias (5)	VSR A (8), VSR B (8)+, ADE (6), EV (6), BV (6), RV (5), MPV (3) INFLUENZA A (3), COV OC43 (2), PI-3 (1) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (2), <i>S. pneumoniae</i> (1), <i>H. influenzae tipo B</i> (2)
	Neumonía intersticial (1)	Positivo a tres agentes (1)	Virus (2) Bacteria (1)	VSR A (1), ADE (1) <i>H influenzae</i> (1)
Preescolares (27 detecciones en 45 pacientes)	Bronconeumonía (19)	Sin estudio (9); negativos (3); positivos a uno (3), dos (2) y tres agentes (2)	Virus (10) Bacterias (4)	BV (2), VSR B (2) **, INFLUENZA B (1) **, VSR A (1) **, ADE (1), MPV (1), EV (1), RV (1) <i>H. influenzae</i> (3), <i>S. Pneumoniae</i> (1)
	Neumonía lobar (24)	Sin estudio (14); negativos (3); positivos a uno (5), dos (1) y tres agentes (1)	Virus (8) Bacterias (2)	ADE (3), PI-3 (2), EV (1), BV (1), INFLUENZA A(1)*** <i>S. Pneumoniae</i> (1), <i>H. influenzae</i> (1)
	Neumonía intersticial (1)	Positivo a dos agentes (1)	Virus (2)	INFLUENZA A (1) y EV (1)
	Neumonía con derrame(1)	Positivos a un agente (1)	Bacteria (1)	<i>S. Pneumoniae</i> (1)
Escolares y adolescentes (27 detecciones en 33 pacientes)	Bronconeumonía (16)	Sin estudio (7); negativos (3); positivos a uno (5) y dos agentes (1)	Virus (5) Bacteria (2)	INFLUENZA B (2)***, VSR A (1), VSR B (1)**+, RV (1) <i>B. pertusis</i> (1), <i>H. influenzae</i> (1)
	Neumonía lobar (17)	Sin estudio (9); negativos (4) y positivo a un agente (4)	Virus (2) Bacterias (2)	EV (1), RV (1) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (2)

RV= rinovirus, VSR = virus sincicial respiratorio, ADE = adenovirus, EV = enterovirus, MPV = metapneumonvirus, PI = parainfluenza, COV= coronavirus, PI = Parainfluenza y BV = bocavirus.* (2 por PCR y 2 por PCR y PR), ** (1 por PCR y 1 por PCR y PR), *** (PR);+ (2 PCR y 6 PCR y PR),** (PCR y PR).

el grupo de lactantes hubo más casos de bronconeumonía, seguidos de neumonías lobares y sólo un caso de neumonía intersticial. En cuanto a las bronconeumonías sólo se estudiaron 33/59 pacientes (55.9%), al menos un agente fue positivo en 23/33 (69.6%). La mayoría de los agentes identificados fueron virus (el más frecuente rinovirus). En 9/33 (27.2%) se detectó una bacteria, siendo

la más frecuente *H. influenzae*. Con respecto a las neumonías lobares la búsqueda se realizó en 34/49 (69.3%), al menos un agente fue positivo en 30/34 (88.2%). También predominaron los agentes virales como los más detectados (el más frecuente virus sincicial respiratorio A y B). En el caso de neumonía intersticial se encontraron tres agentes (dos virus y una bacteria).

En el grupo de los preescolares hubo más casos de neumonías lobares. En ese grupo a 10/24 (41.6%) se les realizaron estudios moleculares. De ellos, siete fueron positivos al menos a un agente (70%). De los agentes también predominaron los virus (ocho) sobre las bacterias (dos). En cuanto a las bronconeumonías, se estudió a 10/19 (52.6%) y en siete (70%) se detectó al menos un agente. También predominaron los agentes virales sobre las bacterias (10 contra cuatro). En la neumonía intersticial mostrada en este grupo se identificaron dos agentes virales. En el único caso de neumonía con derrame se observó *S. pneumoniae* por PCR.

En el grupo de escolares y adolescentes hubo casi el mismo número de bronconeumonías y neumonías lobares. En los casos de bronconeumonía se hizo una búsqueda de agentes microbiológicos en 9/16 (56.2%); de ellos en seis (66.6%) se detectó al menos un agente. Los virus de influenza y sincitial respiratorios fueron los más encontrados. En las neumonías lobares la frecuencia de estudios fue menor (8/17 o 47%) y sólo un agente fue positivo en cuatro pacientes (4/8). En dos de estos pacientes se identificó *Mycoplasma pneumoniae*.

Modificaciones al tratamiento según identificación de agentes microbiológicos

Del total de 187 pacientes, en 80 (42.7%) se detectó por lo menos un agente. En ellos, 26 (32.5%) tuvieron un cambio en el tratamiento antimicrobiano. Este cambio fue más frecuente que cuando se realizó la búsqueda y no hubo identificación (prueba negativa) o cuando no se solicitó la búsqueda 5/27 o 18.5% y 10/80 o 12.5% respectivamente, (prueba exacta de Fisher una cola de $p = 0.007$) (*Cuadro II*).

Al analizarse los cambios por tipo de neumonía, independientemente de la edad, se observó que para las bronconeumonías la proporción de cambios fue baja y no relacionada con el tipo de agente identificado (6/23 sólo se detectaron virus, en 1/12 se identificaron virus y bacterias y en 0/1 sólo se observó una bacteria, $p = 0.50$).

Aunque hubo más cambios, las neumonías lobares tampoco se relacionaron con la identificación de un agente infeccioso (en 12/32 sólo se detectaron virus, en 4/5 se observaron virus y bacterias y en 2/4 sólo se identificó una bacteria, $p = 0.24$).

El tiempo de estancia hospitalaria promedio fue de cuatro días con tiempos de dos hasta 12 días,

sin observarse diferencia en relación con los agentes identificados.

DISCUSIÓN

El tratamiento antibiótico y/o antiviral se justifica con base en los datos clínicos, epidemiológicos y radiológicos de los pacientes.¹⁻³ Con esta postura se espera un éxito terapéutico en general de más de 80% de los casos. Por lo anterior, no en todos los casos se menciona la identificación de un agente causal en neumonías adquiridas en la comunidad.^{1,2,6,7}

En este estudio demostramos que las pruebas moleculares tomadas de las secreciones nasofaríngeas pueden informar sobre agentes infecciosos que participan o coinfectan a los menores durante un episodio neumónico. Además, son técnicas no invasivas con alta sensibilidad y especificidad a los agentes buscados, rápidas y actualmente disponibles en diversos centros hospitalarios. Desde el punto de vista epidemiológico, nuestros datos permiten detectar los agentes que se encuentran circulando en el ambiente.

En épocas previas a la identificación molecular, la disponibilidad de herramientas para detectar un agente etiológico en la neumonía se apoyaba en hemocultivos.^{1,2} Estos estudios mostraban baja frecuencia de aislamientos y cuando había desarrollo éste era sobre todo de bacterias.^{1,2} En consecuencia, la conducta habitual era el manejo empírico con antibióticos y realizar sólo hemocultivos ante episodios en los que el curso clínico era desfavorable.^{1,2} Estudios recientes como el nuestro muestran que los agentes virales son más frecuentes de lo esperado e incluso las infecciones mixtas son altamente posibles.^{1,2,5,6}

La principal limitante de este estudio es el sitio de la toma de las muestras (nasofaringe y orofaringe), con lo cual no es posible aseverar que los agentes infecciosos encontrados sean los causales directamente de las neumonías.^{1,2,5} Por lo anterior, la respuesta clínica de los médicos en las decisiones terapéuticas de modificaciones en los esquemas de antibióticos o antivirales fue más apoyada en el comportamiento clínico del paciente.

Por último, nuestros datos no permiten aún recomendar el uso de estos métodos de identificación de forma indiscriminada en todo paciente con neumonía de adquisición comunitaria. Como mostramos en los resultados, las decisiones terapéuticas cambiaron poco y no fueron sustancialmente diferentes entre los pacientes con y sin su realización. Sólo en algunos

Cuadro II. Manejo antimicrobiano según identificación o no de un agente viral o bacteriano.

Edad	Tipo de neumonía	Agente identificado	Manejo a la identificación del agente*						Promedio de días de estancia hospitalaria [min-max]
			No suspendió el cambio antibiótico	Se inició con antibiótico	Se sustituyó el antibiótico	Se adicionó otro antibiótico al esquema original	Se agregó un antiviral		
Lactantes (N=109)	Bronconeumonía (59)	No indagado (26)	24	2				3.2 [0-9]	
		Ninguno detectado (10)	9				1	5 (2-12)	
		Virus (15)	12	2		1		4.3 (1-12)	
		Virus y bacteria (8)	7			1		4.2 (1-10)	
	Neumonía lobar (49)	No indagado (15)	11	2	2			4.4 (1-8)	
		Ninguno detectado(4)	4					5.7 (5-7)	
		Virus (25)	16	2	3	1	2	3.4 (1-7)	
	Neumonía intersticial (1)	Virus y bacteria (5)	1	1	1	2		4 (2-8)	
		Virus y bacteria (1)				1		2	
Prescolares (N=45)	Bronconeumonía (19)	No indagado (9)	9					4.4 (2-11)	
		Ninguno detectado (3)	2			1		5 (3-7)	
		Virus (4)	2			1	1	4.7 (3-8)	
		Virus y bacteria (3)	3					4.6 (2-7)	
	Neumonía lobar (24)	No indagado (14)	12	2				4.9 (2-11)	
		Ninguno detectado (3)	2			1		7.3 (3-13)	
		Virus (5)	4					3.8 (2-6)	
	Neumonía intersticial (1)	Bacteria (2)	1	1				6 (4-8)	
		Virus (1)	1					3	
Escolares y Adolescentes (N=33)	Bronconeumonía (16)	Bacteria (1)	1					4	
		No indagado (7)	5	1				4.4 (2-6)	
		Ninguno detectado (3)	3				1	6.3 (4-8)	
		Virus (4)	3				1	3 (2-4)	
	Neumonía lobar (17)	Bacteria (1)	1					5	
		Virus y bacteria (1)	1					2	
		No indagado (9)	9					4.4 (2-8)	
		Ninguno detectado (4)	2	1		1		4.2 (2-7)	
		Virus (2)	1			2		5.5 (5-6)	
		Bacteria (2)	1		1			6.5 (5-8)	

* Cuando se dió algún antibiótico o antiviral.

casos particulares permitió la confirmación o cambio en la decisión, por lo que su uso hasta el momento debe restringirse a los fines epidemiológicos o basados en la sospecha clínica de agentes particulares. El uso indiscriminado incrementa el costo de atención.

Podemos concluir que efectuar estudios moleculares en neumonías de adquisición comunitaria puede tener impacto epidemiológico; sin embargo, su uso en las decisiones terapéuticas debe apoyarse en el comportamiento clínico de los pacientes. Se confirma la posibilidad de coinfección entre agentes virales y bacterianos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al QFB. Leonardo Medina Arias por su apoyo en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Marcadante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE. Nelson pediatría esencial. 6a edición. España: Editorial Elsevier; 2011. pp. 398-403.
2. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en las/los pacientes de 3 meses a 18 años en el primero y segundo nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 1 de diciembre de 2015. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/120_GPC_NEUMONIA/Neumonia_ninos_evr_cenetec.pdf
3. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2011; 128 (2): 246-253.
4. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*. 1997; 278 (17): 1440-1445.
5. Gereige RS, Laufer PM. Pneumonia. *Pediatr Rev*. 2013; 34 (10): 438-456; quiz 455-456.
6. Durbin WJ, Stille C. Pneumonia. *Pediatr Rev*. 2008; 29 (5): 147-158; quiz 159-160.
7. Mohamed KE, Wahb OA, Ibragim SA. Radiological findings in severe pneumonia in children 1-59 months in a children's hospital, Khartoum, Sudan. *Pediatr Therapeut*. 2012; 2 (3): 1-3.
8. Florin TA, French B, Zorc JJ, Alpern ER, Shah SS. Variation in emergency department diagnostic testing and disposition outcomes in pneumonia. *Pediatrics*. 2013; 132 (2): 237-244.
9. Williams DJ, Hall M, Shah SS, Parikh K, Tyler A, Neuman MI et al. Narrow vs broad-spectrum antimicrobial therapy for children hospitalized with pneumonia. *Pediatrics*. 2013; 132 (5): e1141-e1148.
10. Rothrock S1, Green SM, Fanelli JM, Cruzen E, Costanzo KA, Pagane J. Do published guidelines predict pneumonia in children presenting to an urban ED? *Pediatr Emerg Care*. 2001; 17 (4): 240-243.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pediatric bacterial meningitis surveillance - African region, 2002--2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58 (18): 493-497.
12. Vuori-Holopainen E, Peltola H. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2001; 32 (5): 715-726.
13. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 (7): e25-e76.
14. Goodman DC. Unwarranted variation in pediatric medical care. *Pediatr Clin North Am*. 2009; 56 (4): 745-755.
15. Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128 (6): 1053-1061.
16. Kronman MP, Hersh AL, Feng R, Huang YS, Lee GE, Shah SS. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994-2007. *Pediatrics*. 2011; 127 (3): 411-418.
17. Protocolo de vigilancia basado en laboratorio de influenza y otros virus respiratorios. Instituto Nacional de Salud. Versión 1.0 2007: 1-18. [Consultado 14 de marzo del 2014].

Correspondencia:

Dra. Nadia Villa Alanis

E-mail: nadiavillaalanis@yahoo.com.mx