

11 237
142
20j

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Instituto Nacional de Pediatría

" Evaluación de la Ribavirina en el tratamiento de niños con Sarampión complicado con Neumonía "

Tesis que presenta:

Dra. MARCELA ROMERO ALCARAZ
para obtener el título de Médico especialista
en Pediatría Médica

DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA



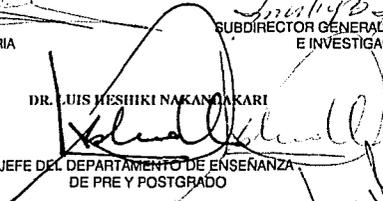
DIRECTOR GENERAL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES



SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

DR. LUIS HESHIKI NAKANAKARI



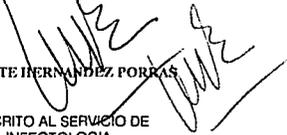
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
DE PRE Y POSTGRADO

DR. GERARDO PALACIOS SAUCEDO



ADSCRITO AL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA
ASESOR DE TESIS

DR. MARTE BERNANDEZ PORRAS



ADSCRITO AL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA
ASESOR DE TESIS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D.F. 1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Resumen	2
Introducción	3
Material y Metodos	4
Resultados	6
Discusión	8
Cuadros	12
Bibliografía	15



RESUMEN

Para evaluar la efectividad de la Ribavirina en el tratamiento de niños con Sarampión complicado con Neumonía, 13 niños que recibieron Ribavirina (Grupo A), fueron comparados con 24 niños seleccionados por apareamiento; que no habían recibido tratamiento antiviral (Grupo B). No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos de edad, sexo, estado nutricional y tiempo de evolución de la complicación al ingreso, aunque la severidad de la neumonía evaluada con la escala de Silverman-Andersen, fué mayor en el grupo tratado con Ribavirina ($p=0.01$). La duración de la fiebre fué menor en el grupo que recibió tratamiento antiviral, con una media de 48 en contra de 96 horas para el otro grupo ($p=0.03$). A pesar de la mayor severidad de la dificultad respiratoria al ingreso en el grupo A, la duración de la insuficiencia respiratoria fué menor que en los pacientes que recibieron Ribavirina, 96 vs 120 horas, aunque esta diferencia no fué estadísticamente significativa ($p=0.27$). No hubo diferencias entre ambos grupos en relación a desarrollo de complicaciones secundarias y letalidad.

Los hallazgos de éste estudio sugieren que la Ribavirina puede reducir el tiempo de duración (fiebre y dificultad respiratoria) de la Neumonía asociada a Sarampión; sin embargo, se requieren más estudios con este medicamento de amplio espectro antiviral, para poder contar con una evaluación más precisa de su eficacia clínica en el tratamiento de niños con Sarampión complicado.

INTRODUCCION

El Sarampión es una enfermedad exantemática, infecto-contagiosa causada por un virus de la familia paramyxoviridae (1-4) y que presenta todavía elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, las cuales se incrementan si la enfermedad se presenta en los primeros meses de la vida (1.2.).

En los pacientes con Sarampión no complicado, el tratamiento consiste en medidas generales y dietéticas; sin embargo, en los casos con complicaciones atribuidas a la diseminación del virus, es recomendado iniciar tratamiento con un antiviral específico, pues de no ser así puede llevar a la muerte del paciente (5.6.).

Entre diversos antivirales que se han investigado, esta la Ribavirina (un análogo nucleosido que inhibe la replicación del DNA y RNA viral). Aunque son escasos los estudios publicados, se ha probado en casos con enfermedad aguda complicada (7-12.15), en pacientes con enfermedades malignas (13) y en embarazadas con Sarampión (14).

Durante la epidemia de Sarampión ocurrida en México de Abril de 1989 a Junio de 1990, se hospitalizaron en el Instituto Nacional de Pediatría un buen número de pacientes con complicaciones severas asociadas al Sarampión, lo cuál motivo la utilización de un antiviral en un intento de disminuir la severidad de la enfermedad. En el presente estudio se evaluó de manera retrospectiva la efectividad de la Ribavirina en el tratamiento de niños con una de las complicaciones severas asociadas al Sarampión, la neumonía.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Sarampión complicado con neumonía durante el periodo correspondiente al brote epidémico ocurrido en la República Mexicana de Abril de 1989 a Junio de 1990. Se excluyeron los pacientes con inmunodeficiencias o padecimientos oncológicos de cualquier tipo, los pacientes que habían recibido tratamiento antiviral de cualquier clase o dosis en las últimas 72 horas y los pacientes que presentaron remisión del cuadro clínico o que murieron en las primeras 48 horas después de haber iniciado el tratamiento antiviral en estudio ó después de su ingreso.

Por cada paciente que había recibido Ribavirina para el tratamiento del cuadro de Sarampión complicado se seleccionaron por apareamiento dos pacientes que no recibieron tratamiento antiviral. Los criterios de apareamiento fueron la edad \pm tres meses, el tiempo de evolución de la complicación \pm dos días (se consideró como tiempo cero al momento del inicio de datos de insuficiencia respiratoria), y el estado nutricional, determinando el déficit de peso para la talla \pm diez por ciento. Para lograr el apareamiento, uno de los investigadores responsables (PSG) seleccionó los pacientes control (que no recibieron Ribavirina) teniendo exclusivamente la información sobre los criterios de apareamiento, y sin tener acceso a la información sobre las variables de respuesta.

Se consideró como caso de Sarampión a todo paciente que durante el periodo del brote epidémico hubiera presentado un exantema maculopapular de tres o más días de duración, con fiebre y por lo menos uno de los siguientes datos: coriza, tos y/o conjuntivitis (1). Se consideró neumonía asociada al Sarampión cuando un paciente que llenara el criterio de definición de caso de Sarampión, presentara además, desde el ingreso al

hospital datos de dificultad respiratoria (Silverman-Anderson de tres o más) y una imagen radiológica con infiltrado de tipo intersticial y/o bronconeumónico (1). Además, desde el momento que se hizo el diagnóstico de neumonía asociada a Sarampión, todos los pacientes recibieron Penicilina G sódica cristalina a una dosis de 100,000 U/Kg/día.

Se consideró en el grupo tratado con Ribavirina a todo paciente que recibió éste medicamento a 15 mg/kg/día en tres dosis por vía endovenosa por un mínimo de cinco días.

Las variables dependientes evaluadas fueron, la duración de la fiebre (dato obtenido del registro acumulado de las hojas de enfermería ó de las hojas de terapia intensiva), el tiempo de remisión de la neumonía (considerado como el momento en que se consignaba en notas de evolución la desaparición ó ausencia de datos de dificultad respiratoria), la letalidad en cada grupo y la estancia hospitalaria. Además para evaluar la participación bacteriana se investigaron los resultados de los cultivos, los cuales fueron realizados a éstos pacientes de manera rutinaria (éstos datos fueron obtenidos de las hojas de recopilación de exámenes de laboratorio de cada expediente clínico).

Para comparar las diferencias entre los dos grupos en cuanto a las variables dependientes cuantitativas, se utilizó la Prueba de t para dos muestras independientes ó, bien, la prueba U de Mann-Whitney si los resultados obtenidos no obedecían a una distribución normal según los valores de sesgo y curtosis. Para comparar las diferencias entre los dos grupos en cuanto a variables cualitativas, se empleó la prueba de chi cuadrada ó, bien, la prueba de la Probabilidad exacta de Fisher si un valor esperado en alguna de las celdillas era menor de cinco. Se consideró como significativo un valor de probabilidad menor de 0.05 (20,21).

RESULTADOS

Durante el período analizado se incluyeron un total de 37 niños con neumonía asociada a Sarampión, 13 pacientes que habían recibido tratamiento con Ribavirina (grupo A) y 24 pacientes seleccionados por apareamiento que no habían recibido tratamiento antiviral (grupo B). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo, estado nutricional y tiempo de evolución de la complicación; aunque la severidad de la complicación medida a través de la escala de Silverman-Adersen, fué mayor en el grupo tratado con Ribavirina (Cuadro 1). La imagen radiológica observada en los pacientes del grupo A fué de tipo intersticial en siete y de tipo bronconeumónico en seis, y en el grupo B, seis y 17 respectivamente (p NS).

Los agentes bacterianos identificados en el grupo A, fueron S. aureus 1 y K. pneumoniae 1, y en el grupo B, S. aureus y E. sakasaki en un caso respectivamente. Cabe señalar que todos estos aislamientos fueron en hemocultivo y después de estancia hospitalaria prolongada, por lo que durante su internamiento éstos gérmenes fueron considerados como de adquisición nosocomial. Además, los dos pacientes en los que se aisló S. aureus, fueron los que tuvieron una evolución más desfavorable, con una duración mayor de la fiebre y de los datos de dificultad respiratoria, así como mayor frecuencia de complicaciones (neumatocelos, neumotórax, neumomediastino). Por otro lado, de los cinco casos que fallecieron, dos correspondieron a pacientes con éste tipo de gérmenes, uno con S. aureus y el otro con E. sakasaki.

En cuanto a la respuesta al tratamiento antiviral, la duración de la fiebre fué significativamente menor en el grupo tratado con Ribavirina, y aunque la duración de la dificultad respiratoria también fué menor en éste grupo, esta diferencia no fué estadísticamente

significativa. No hubo diferencias entre los dos grupos en relación al desarrollo de complicaciones secundarias a la neumonía ni tampoco en la letalidad (Cuadro 2).

En general, las complicaciones desarrolladas estuvieron directamente relacionadas con la neumonía, de las cuales las más frecuentes fueron las alteraciones del equilibrio acido-base. De los dos pacientes que fallecieron en el grupo A, en uno el descenso se debió a insuficiencia cardíaca congestiva refractaria, y el otro paciente desarrollo necrosis tisular pulmonar con evidencia radiológica de neumatoceles y neumomediastino con insuficiencia cardíaca congestiva refractaria al tratamiento. De las tres defunciones del grupo B, una se debió a hemorragia pulmonar masiva secundaria a coagulación intravascular diseminada, otra a insuficiencia cardíaca congestiva y la tercera al desarrollo de un neumotórax a tensión (Cuadro 3).

DISCUSION

A pesar de contar con vacunas contra el Sarampión con una eficacia superior al 95%, esta enfermedad es todavía un problema de salud a nivel mundial, sobre todo en los países en desarrollo (18-21). En México, las tasas de morbi-mortalidad por esta enfermedad se redujeron marcadamente en la década de los setentas debido a las intensas campañas de vacunación implementadas por los diferentes servicios de Salud Pública, desde entonces estas tasas se han mantenido mas ó menos constantes, con elevaciones moderadas en algunos años y brotes epidémicos en otros (22-25).

En el presente estudio se evaluó la efectividad de un antiviral de amplio espectro, un análogo nucleósido que es activo contra virus con genoma RNA y DNA, la Ribavirina, en el tratamiento de pacientes con Sarampión severo, específicamente el complicado con Neumonía (7.8.11.15.); para lo cuál se aprovechó el número elevado de estos casos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría durante la epidemia de Sarampión ocurrida en México durante los años de 1989 y 1990.

La Ribavirina ha mostrado un efecto inhibitor sobre la replicación de Herpes virus simple, Citomegalovirus, Varicela-Zoster, Rubéola, Sincitial respiratorio e Influenza A y B (7.15). Los mecanismos de acción de la droga que se han propuesto son la inhibición de la Inosinomonofosfato-deshidrogenasa y la competencia enzimática con la guaniltransferasa, siendo el resultado final la alteración de los nucleósidos, de la formación del RNAm viral y de la replicación del genoma viral (7,8).

Para obtener dos grupos comparables con y sin tratamiento antiviral, se incluyeron todos los pacientes con Neumonía asociada al cuadro de Sarampión que recibieron Ribavirina

por lo menos durante cinco días, y se seleccionaron por apareamiento niños que no recibieron ningún antiviral en una relación 1:2 por cada paciente que sí lo recibió. Esto permitió contar con dos grupos similares en cuanto a edad, sexo, estado nutricional y tiempo de evolución, y únicamente hubo diferencias en cuanto a la severidad de la dificultad respiratoria, evaluada a través del puntaje de Silverman-Andersen, ya que éste fue ligeramente mayor en el grupo de pacientes al que se le administró Ribavirina. A pesar de esto, las características de los dos grupos de tratamiento permitieron hacer comparaciones para evaluar la respuesta clínica a ésta droga antiviral.

En general el Sarampión es una enfermedad autolimitada, sin embargo pueden ocurrir diversas complicaciones entre las cuales sobresalen las respiratorias (26.28), de las cuales la Neumonía constituye una de las más graves, ya que es la causa más frecuente de muerte en pacientes con esta enfermedad (1.2.28). La Neumonía en pacientes con Sarampión puede ser debida a la extensión de la infección viral al tejido pulmonar, a una infección bacteriana sobreagregada ó a ambas. En la mayoría de los casos es difícil determinar con bases exclusivamente clínicas si ésta complicación se debe a una u otra de estas situaciones (1.2.). El cuadro típico de Neumonía por el virus del Sarampión se presenta tempranamente en el curso de la enfermedad y frecuentemente se acompaña de datos de atrapamiento de aire con infiltrado difuso que predomina en las periferias del hilio pulmonar; sin embargo en éstos casos puede presentarse cualquier imagen radiológica, tales como de bronconeumonía o neumonía lobar ó segmentaria (1.28.). Las neumonías asociadas a Sarampión de etiología bacteriana son de inicio más tardío y generalmente se deben a microorganismos que forman parte de la flora normal del tracto respiratorio alto, entre los cuales sobresale S. pneumoniae.

Debido a las dificultades para diferenciar una neumonía por virus del Sarampión de la debida a bacterias sobreagregadas, algunos autores han sugerido iniciar tratamiento con antibacterianos y un antiviral específico en los casos de Sarampión complicado con neumonía. Este es el caso de los pacientes del presente estudio, ya que todos recibieron Penicilina sódica cristalina como parte del tratamiento de esta complicación, aunque no a todos se les administró tratamiento antiviral, lo cuál permitió contar con dos poblaciones, una de pacientes tratados solo con Penicilina sódica cristalina y otra con este antibacteriano más la Ribavirina.

Son escasos los estudios publicados que evalúan la eficacia clínica de la Ribavirina en pacientes con Sarampión, y en la mayoría de los que existen se ha evaluado en base a sus efectos sobre las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad. En un ensayo clínico controlado realizado previamente en 20 niños mexicanos, la Ribavirina redujo la duración y la severidad de la enfermedad, evaluadas a través de las manifestaciones físicas de la enfermedad; sin embargo, las diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron evaluadas estadísticamente, y tampoco se investigó el desarrollo de complicaciones (27). En otro estudio doble ciego con control placebo en 40 niños de Manila, Filipinas, se encontraron resultados similares con reducción de la duración y severidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad; sin embargo, el desarrollo de complicaciones, entre las cuáles predominaron las de vías respiratorias bajas, fué similar en el grupo de pacientes que recibió Ribavirina y el que recibió placebo (12). A diferencia de éstos dos estudios, en el presente se evaluó la efectividad clínica de la Ribavirina en el tratamiento de niños con Sarampión complicado con Neumonía. Como en los estudios antes referidos la duración de la fiebre fué menor en los pacientes que recibieron Ribavirina; sin embargo, el resto de los criterios de severidad evaluados mostraron resultados similares entre los

dos grupos en estudio, lo cuál contrasta con lo reportado por Vilhena y col., quienes detectarán en 40 niños brasileños con Sarampión no sólo una menor frecuencia de complicaciones sino también menor severidad de las mismas sobre todo de las respiratorias con el empleo de Ribavirina (11).

Aunque la duración de la dificultad respiratoria no fué estadísticamente diferente entre los dos grupos en estudio, llama la atención que a pesar de haber presentado grados más severos de dificultad respiratoria al ingreso, antes del inicio del tratamiento antiviral, éste parametro de severidad fué menor en el grupo que recibió Ribavirina; lo cuál sugiere que de haber contado con dos grupos similares en cuanto a la severidad de la insuficiencia respiratoria al ingreso podría haber sido estadísticamente significativa la diferencia detectada.

Las complicaciones debidas a la Neumonía asociada al Sarampión, detectadas en éste estudio, fueron similares a las complicaciones observadas en las neumonías causadas por otros agentes (1.2.), aunque no se presentó ningún caso con derrame pleural, el cuál es una de las complicaciones debidas directamente a la neumonía más frecuentes (1.28.). A pesar de que la frecuencia de complicaciones y la letalidad fué similar en los dos grupos en estudio, la elevada incidencia de éstas ponen de manifiesto la necesidad de su detección y tratamiento temprano. Por lo cuál, a pesar de que en el presente estudio las ventajas ofrecidas por el tratamiento con Ribavirina en la neumonía asociada al Sarampión fueron solo sobre la duración de la fiebre y probablemente de la dificultad respiratoria, se requieren más estudios de este antiviral de amplio espectro en el tratamiento de pacientes con Sarampión complicado, para poder contar con una evaluación más precisa de su eficacia en este tipo de casos.

CUADRO 1. Características generales de 37 niños con neumonía asociada a Sarampión.

	Grupo A Recibió Ribavirina (n=13)	Grupo B Se Recibió Ribavirina (n=24)	P
Edad (meses)	10 (5-144)	10 (5-144)	NS
Sexo (masculino/femenino)	11/2	14/10	NS
Déficit Peso/Talla (%)	16 (0-42)	13.5 (0-28)	NS
Tiempo de Evolución ** (días)	2 (1-10)	3 (1-11)	NS
Silverman-Andersen (puntos)	5 (2-6)	3 (2-6)	0.01

* Valores expresados en mediana (límites)

** De la complicación

CUADRO 2. Respuesta al tratamiento antiviral en 37 niños con neumonía asociada a Sarampión.

	Grupo A Recibió Ribavirina (n=13)	Grupo B Se Recibió Ribavirina (n=24)	P
Duración de la fiebre (horas)	48 (0-288)*	96 (24-624)	0.03
Duración de la dificultad respiratoria (horas)	96 (48-288)	120 (24-528)	NS
Estancia hospitalaria (días)	8 (2-37)	10 (1-33)	NS
Con complicación (%)	5 (38.4)**	5 (20.8)	NS
Letalidad (%)	3 (23.0)	2 (8.3)	NS

* Valores expresados en mediana (límites)

** Valores expresados en número de sujetos (porcentaje)

CUADRO 3. Complicaciones en 37 niños
con neumonía asociada a Sarampión.

	Grupo A Recibió Ribavirina (n=13)	Grupo B Se Recibió Ribavirina (n=24)
Acidosis Respiratoria	5 *	2
Acidosis Metabólica	2	1
Insuficiencia Cardíaca	2	1
Hemorragia pulmonar	-	1
Neumatoceles	1	-
Neumotórax	-	1
Neumomediastino	1	-
Cuagulación Intravascular diseminada	-	1

* Número de sujetos

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Brunell PA. Textbook of Pediatric Infections Diseases. Phil. PA: Saunders company 1987: 1628-34.
- 2.- Morgan EM, Rapp F. Measles virus and its associated diseases. Bacteriol Rev. 1977, 41: 636-52.
- 3.- Csonka E, Ruzicsa P, Koch AS. Chromosome aberrations in cells infected with various strains of measles virus. Acta Microbiol Acad. Sci. Hung 1975,22: 41-44.
- 4.- Levenshtam MA, Radyschch NS, Zakharchenko EM, Shroit IG. Chromosomal aberrations in human amniotic cells before the completion of a single growth cycle of measles vaccine virus L-16. Acta Virol 1969, 13: 401-406.
- 5.- Berkin RM, Measles mortality. Analysis of the primary cause of death. Am J Dis, Child 1975, 129: 307-309.
- 6.- Breitfeld V, Hashida Y, Sherman FE, Odagiri K, Yunis EJ. Fatal measles. Lab. Invest. 1973, 28: 279-91.
- 7.- Arena A, Merendino Ra, Liberto MC, et al. Combined effects of Ribavirin and mononuclear phagocytic cells on virus replication. Int J Immunotherapy 1987, 4: 313-17.
- 8.- Chill DW, Johnston PB. Inhibition of measles virus replication and enhancement of cellular DNA synthesis in vero cells by Ribavirin, and antiviral and antineoplastic drug. Chinese J Microbiol 1975, 8: 67-72.
- 9.- Havens P, et al. Characteristics of 243 children hospitalized with measles during an epidemic in Milwaukee. 30 th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Atlanta Ga. 1990.
- 10.- Gurugan S, Stevens R, Morris D. Ribavirin response in measles pneumonia. J Infect 1990, 20: 219-21.
- 11.- Bank SG, Fernandez H. Clinical use of Ribavirin in measles: A summarized review. Clinical applications of Ribavirin. Orlando Fla. 1980, 203-9.

- 12.- Uylangco CV, Beroy GJ, Mercoleza VD, Mendoza SL. Ribavirin en el tratamiento del sarampión agudo. Evaluación doble ciego con control placebo. Excerpta Médica 1981, 3: 1-8.
- 13.- Kernahan J, Mc Quillin J, Craft AW. Measles in children who have malignant disease. Br Med J 1987, 295: 15-18.
- 14.- Hammill H, et al. Ribavirin treatment of measles pneumonia during pregnancy 29th interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. Houston Tex. 1989.
- 15.- Fernandez H. Ribavirin: A broad spectrum antiviral agents. A summary of clinical trial-herpes genitalis and measles. Academic Press. New York, 1990: 215-30.
- 16.- Daniel WW. Bioestadística. Bases para el analisis en las ciencias de la salud. 3a. edición. México: Ed. Limusa, 1991: 459.
- 17.- Siegel S. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. 2a. edición. México: Ed. Trillas, 1970: 121.
- 18.- Meneses F, Cuauhtli M, Ruiz C. La investigación epidemiológica del Sarampión en México. Epidemiologia 1984; 4: 84-94.
- 19.- Kumate J: Inmunidad, inmunizaciones y vacunas. 3a. edición. México: Francisco Méndez Cervantes 1983: 110.
- 20.- Sutter RW, Markowitz LE, Bennetch JM, Morris W, Zell ER, Preblud SR. Measles among the Amish: a comparative study of measles severity in primary and secondary cases in households. J Infect Dis 1991, 163: 12-16.
- 21.- Centers for Disease Control. Summary of notifiable diseases, United States, 1989. MMWR 1989: 38:3.
- 22.- Guiscafre-Gallardo H. Sarampión: persistencia de un problema (editorial). Bol Med Hosp Infant Mex 1986; 43: 523-525.
- 23.- Picken MF. The epidemiology of measles in a rural and residential area. Lancet 1921; 1: 1349-1353.

- 24.- Kumate J: El Sarampión en México. Boletín mensual de Epidemiología. Sector Salud, México 1986; 1: 2-3.
- 25.- Aaby P. Severe measles in Copenhagen, 1915-1925. Rev Infects Dis 1988; 10: 452-456.
- 26.- Palacios SG, López G, Nava AI, Macías M, Castillo R, Navarrete N, Saltigeral PL, Gonzalez N. Risk factors for the development of complications in patients with measles. Analysis of an epidemic outbreak in San Felipe del Progreso, México. (Datos aún no publicados).
- 27.- Hernandez MJ, Arroyo CA. Ribavirin en Sarampión. Semana Médica de México 1977; 92: 171-176.
- 28.- Veitía VJ, Gonzalez SN, Macías PM. Infectología Clínica Pediátrica. 4a. edición. México: Ed. Trillas, 1988: 332-46.