

Actitud diagnóstico-terapéutica en la Neumonía Adquirida en la Comunidad en niños de 3 meses a 14 años

L. Escartín Madurga⁽¹⁾, E. Muñoz Jalle⁽²⁾, N. García Sánchez⁽³⁾, C. Carcas de Benavides⁽⁴⁾, M.J. Lallana Álvarez⁽⁴⁾, M. Gracia Casanova⁽⁵⁾

⁽¹⁾Médico residente de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. ⁽²⁾Pediatra Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. ⁽³⁾Pediatra Centro de Salud Universitario Delicias Sur de Zaragoza. ⁽⁴⁾Farmacéutica Dirección de Atención Primaria, Sector III de Zaragoza. ⁽⁵⁾Pediatra Unidad de Infecciosas. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2011; 41: 41-46]

RESUMEN

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es aquella que aparece en un niño previamente sano, adquirida fuera del ámbito hospitalario. En nuestro medio tiene una incidencia de 4-6/100 niños/año, especialmente en menores de 5 años. Los hallazgos más significativos son fiebre y taquipnea. Establecer la severidad requiere determinar la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. El examen radiológico no siempre es necesario, pero deberá realizarse si el paciente presenta clínica ambigua, sospecha de complicaciones o fracaso del tratamiento. Estudios de laboratorio no están indicados salvo ante derrame pleural. La prueba de la tuberculina se recomienda en niños con historia de exposición a la tuberculosis. La edad del niño y la severidad del cuadro predicen la etiología más probable. En menores de 5 años los virus son la causa más frecuente mientras que las especies de *Mycoplasma* y *Chlamydia* se encuentran más frecuentemente en escolares. *S Pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía bacteriana en niños con NAC. Se debe establecer tratamiento empírico en función de la sospecha etiológica: en menores de 5 años o clínica típica es de elección la Amoxicilina a altas dosis. En mayores de 5 años o sospecha de etiología atípica se recomienda emplear Macrólidos. Algunos casos precisan combinar ambos tipos de fármacos. Si el proceso evoluciona satisfactoriamente no es necesario control radiológico posterior.

PALABRAS CLAVE

Neumonía, niño, diagnóstico, tratamiento, tratamiento farmacológico.

Community Acquired Pneumonia in children aged from 3 months to 14 years. Diagnosis and treatment management

ABSTRACT

Community Acquired Pneumonia (CAP) can be defined clinically as the presence of signs and symptoms of pneumonia in a previously healthy child due to an infection acquired outside hospital. The incidence is 4-6/100 children/year; it is more common under 5 years old. The most valuable features are fever and tachypnea. To assess the severity of illness checking respiratory rates and oxygen saturation is needed. Radiologic assessment is not always necessary, but we must take a chest X-ray in ambiguous clinical findings, treatment failure or if we suspect complications. There is no indication for laboratory assessment unless significant pleural fluid was presented. A Tuberculin test is recommended in children with a history of exposure to tuberculosis. The age of the child and severity of illness lead to the most likely etiology. In younger children viruses are the most prevalent while M pneumoniae and C pneumoniae are more commonly found in school-age children. S pneumoniae is the most common bacterial cause of community acquired pneumonia in children. The treatment is chosen in basis of the suspected agent involved. High dose Amoxicilin is the first line therapy in children under 5 years. Macrolide is recommended for those aged 5 years and older. Both drugs are needed in some cases. Control chest X-ray is not necessary if the course of illness is the expected.

KEY WORDS

Pneumonia, child, diagnosis, treatment, drug therapy.

Correspondencia: Laura Escartín Madurga
Avda. San Juan Bosco n.º 15. 50009 Zaragoza
e-mail: laesma@hotmail.com
Recibido: marzo de 2011. Aceptado: marzo de 2011

INTRODUCCIÓN

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es la que se presenta en un sujeto que no ha sido hospitalizado en los 7 días previos o la que aparece en una persona ingresada en las primeras 48 horas. Constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en países en vías de desarrollo, y aunque en nuestro medio tiene en general una evolución favorable, continúa siendo un problema importante de salud. Se estima una incidencia de 4-6 casos/100 niños/año en atención primaria y 4 ingresos hospitalarios/1.000 niños/año⁽¹⁾, lo que conlleva frecuentes consultas y un elevado coste económico. La prevalencia varía en función de la edad, afectando preferentemente a niños menores de 5 años⁽¹⁾.

En la mayoría de los casos no se llega a un diagnóstico etiológico, lo que justifica establecer un tratamiento empírico ante la aparición de signos clínicos compatibles con neumonía, para evitar la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones.

Con la elaboración de este protocolo pretendemos mejorar la atención de los niños de 3 meses a 14 años con sospecha de NAC. Para ello es necesario consensuar los criterios de diagnóstico y tratamiento entre Atención Primaria y Atención Especializada, adecuar el uso de pruebas diagnósticas, promover el uso racional de antibióticos y optimizar los índices de ingreso por esta patología.

MÉTODO DE TRABAJO

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos: Trip Database, Biblioteca Cochrane Plus y Medline (PubMed) en octubre y noviembre de 2010.

Las recomendaciones se realizan según la clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones del Centre of Evidence Based Medicine de Oxford⁽²⁾. Indicándose, entre corchetes, el nivel de evidencia en números romanos y el grado de recomendación en letra mayúscula.

ETIOLOGÍA

La edad es el parámetro que mejor predice la etiología. En general se podría afirmar que en niños más pequeños son más comunes los virus y en niños más mayores podría encontrarse etiología bacteriana como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Cuando la etiología es bacteriana *Streptococcus pneumoniae* es la bacteria más frecuentemente encontrada, siendo además la menos influenciada por la edad⁽³⁻⁷⁾ [II] (tabla I).

Tabla I. Etiología según edad del paciente⁽³⁻⁷⁾.

Edad	Microorganismos patógenos
Período neonatal	<i>S. agalactiae</i> <i>E. Coli</i> <i>Listeria Monocytogenes</i> Virus (CMV,VHS) Enterobacterias Gram (-)
3 semanas-3 meses	Virus (VRS, Parainfluenzae, Adenovirus...) <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>
3 meses-5 años	Virus <i>S. pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. tuberculosis</i>
Mayores de 5 años	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>M. tuberculosis</i>

Habrà que tener en cuenta que algunos casos serán de etiología mixta, con gravedad similar a las neumonías bacterianas. Tampoco debemos olvidar investigar posibles contactos con Tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con los datos clínicos y exploratorios y se confirma mediante el examen radiológico. Debemos sospechar el diagnóstico de NAC ante:

- Clínica compatible: general y/o respiratoria.
- Infección respiratoria en la que persiste o empeora la tos y/o la fiebre.
- Fiebre sin foco y leucocitosis > 15.000 leucocitos por campo.

•*Clínica*: La forma de presentación difiere según la edad, el agente etiológico y el estado inmunológico. Se caracteriza por la aparición de síntomas y signos generales como fiebre, dolor torácico, cefalea, malestar o vómitos, y síntomas y signos respiratorios como taquipnea, tos, disnea y anomalías en la auscultación: hipoventilación, crepitantes y soplo tubárico.

La taquipnea es considerada uno de los signos más específicos de las infecciones de vías respiratorias bajas, y su ausencia hace poco probable el diagnóstico de neumonía. La frecuencia respiratoria se tomará durante ciclos de 60 segundos. Valores de normalidad: 2-12 meses:

25-40 rpm, 1-5 años: 20-30 rpm y mayores de 5 años: 15-25 rpm, según normas de la OMS⁽⁸⁾.

Además de la edad del paciente, la presentación clínica nos puede orientar en la sospecha etiológica, por lo que se ha intentado clasificar en 2 formas clínicas: la típica más propia de bacterias como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* y la atípica relacionada con virus y bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Sin embargo, en la mayoría de los casos los cuadros clínicos no están claramente delimitados (tabla II).

En la anamnesis de todo niño sospechoso de padecer NAC se comprobará su estado vacunal, la posibilidad de exposición a tuberculosis así como antecedentes patológicos de interés como presencia de inmunodeficiencias o patología cardíaca.

•**Radiografía de tórax:** La radiografía de tórax nos dará el diagnóstico de certeza, es el patrón oro para el diagnóstico, aunque algunos autores se plantean que, si la sospecha de neumonía es alta y la actitud terapéutica no va a verse modificada, su realización podría evitarse⁽⁹⁾. En caso de ser necesaria, la proyección frontal suele ser suficiente, se recomienda no utilizar radiografías laterales de rutina, salvo que se sospeche tuberculosis⁽¹⁰⁾.

Las imágenes radiológicas no permiten predecir firmemente la etiología [II], ya que no hay patrón patognomónico⁽¹⁰⁻¹²⁾, aunque pueden orientarnos. La existencia de condensación lobar, preferentemente periférica, o un derrame pleural sugieren infección bacteriana. La imagen de «neumonía redonda» es característica del *S. pneumoniae*. La afectación intersticial o perihiliar, sobre todo en lóbulos inferiores, y la hiperinsuflación nos orientan a una neumonía atípica.

Tabla II. Formas clínicas de neumonía y sus características. Tomada del protocolo del grupo de vías respiratorias de la AEPap⁽⁹⁾.

Neumonía típica	Neumonía atípica
Comienzo súbito	Comienzo gradual
Fiebre > 38,5	No fiebre o febrícula
Tos productiva	Tos seca
Escalofríos, dolor costal, dolor abdominal, herpes labial	Cefalea, mialgias, artralgias
Auscultación compatible (hipoventilación, soplo tubárico, crepitantes)	No focalidad en la auscultación (no es raro encontrar sibilancias)
RX: condensación lobar; broncograma, derrame pleural	RX: predomina patrón intersticial

No se han establecido indicaciones para realizar u omitir la radiografía⁽¹³⁻¹⁷⁾, aunque esta será imprescindible si presentan hallazgos clínicos ambiguos, se sospechan complicaciones como el derrame pleural o ante la falta de respuesta al tratamiento empírico [II-1] [A].

•**Otras pruebas complementarias:** Ninguna prueba complementaria está indicada de forma rutinaria:

–**Hemograma** (recuento leucocitario) y **reactantes de fase aguda** (Proteína C reactiva, procalcitonina, velocidad de sedimentación globular); no necesarios de forma rutinaria, salvo que puedan influir en la actitud terapéutica por la gravedad del paciente⁽¹⁴⁻²⁰⁾ [II-1, II-2] [B].

–**Hemocultivo:** tiene poco rendimiento debido al bajo porcentaje de positividad en la neumonía adquirida en la comunidad.

–**Pulsioximetría:** útil para establecer la gravedad del proceso.

–**Tuberculina:** indicada en las siguientes circunstancias⁽¹⁵⁾ [III] [C]:

- Exposición personal o familiar a TBC.
- Viajes a zonas endémicas con alta prevalencia.
- Siempre que el pediatra lo crea oportuno por razones clínicas o epidemiológicas.

Existen métodos validados como el Bacterial Pneumonia Score (BPS), útiles para identificar niños con posible etiología bacteriana que precisarán tratamiento antibiótico, pero no se consideran en este protocolo dado que requieren una interpretación radiológica muy precisa.

TRATAMIENTO

•**Criterios de ingreso** (tabla III).

•**Medidas generales:**

- Alimentación:** Tomas de menor cantidad y con mayor frecuencia de alimentos fundamentalmente líquidos. Mantener una adecuada hidratación.

Tabla III. Criterios de ingreso^(15,17).

Criterios de ingreso	
Edad < 6 meses	Intolerancia vía oral
Afectación del estado general	Falta de respuesta al tratamiento
Dificultad respiratoria marcada	Problemática socio-familiar
Saturación de O ₂ < 92%	Criterios radiológicos:
Enfermedad de base (cardiopatías, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, asma severo, etc.)	•Afectación multifocal
	•Derrame pleural
	•Patrón intersticial importante

- Antitérmicos.
- Reposo relativo y analgesia adecuada para favorecer la expansión pulmonar.
- No hay evidencias de la utilidad de usar antitusivos, mucolíticos y expectorantes.
- La fisioterapia respiratoria no beneficia el curso evolutivo de la enfermedad.
- Instruir a la familia sobre curso de la enfermedad y signos de alarma.

•**Antibioterapia:**

La tendencia actual es hacer un uso racional de antibióticos, por lo que algunos autores recomiendan una actitud expectante en las siguientes situaciones: familias colaboradoras, casos leves y niños pequeños en los que la etiología vírica es más probable [B]⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

El tratamiento antibiótico se establece de manera empírica en función de la sospecha etiológica, edad del niño y las resistencias bacterianas del medio^(11, 14, 15, 16, 17, 21):

–*Menores de 5 años o clínica típica:* Debido a que el neumococo es el agente causante de la mayor parte de los cuadros graves y complicaciones, se considera prioritario la cobertura de este germen⁽²¹⁾ [I] [A]. El antibiótico de elección frente a este germen, tanto en cepas sensibles como en las cepas de sensibilidad disminuida a la penicilina es Amoxicilina a dosis altas (80-100 mg/kg/día en 3 dosis) durante 7-10 días. Con esta dosificación solventamos la sensibilidad disminuida a penicilina, ya que esta se debe a modificaciones de la proteína transportadora de penicilina y no a la producción de beta-lactamasas. Las pautas cortas (3-5 días) frente a las largas (7-10 días) han sido estudiadas en otros emplazamientos, y por el momento no parece adecuado extrapolarlas a nuestro medio⁽²²⁻²⁵⁾. Ante niños no vacunados frente a *Haemophilus influenzae* se debe comenzar con Amoxicilina-clavulánico vía oral (50-100 mg/kg/día de Amoxicilina y hasta 10 mg/kg/día de clavulánico en 3 dosis). Alternativa: Cefuroxima-axetilo (30 mg/kg/día en 2 dosis) ambos durante 7-10 días.

–*Ante alergia a la penicilina:* Se considerará tratamiento con Macrólido o Cefuroxima-axetilo como segunda opción.

–*Mayores de 5 años o con clínica atípica:* Es de elección el uso de un Macrólido por vía oral: Claritromicina (15 mg/kg/día en 2 dosis) durante 7-10 días, Azitro-

micina (10 mg/kg/día en 1 dosis) durante 3-5 días o Eritromicina (40 mg/Kg/día en 3-4 dosis) durante 7-10 días. No se ha evidenciado ningún Macrólido con eficacia mayor al resto⁽²¹⁾ [I] [A].

–*Si se objetiva falta de respuesta al tratamiento (no mejoría tras 72 horas de tratamiento):*

–Ante hallazgos clínicos sugerentes de complicaciones como empiema y/o afectación del estado general: ingreso y tratamiento hospitalario.

–Si el estado general es aceptable y no se sospechan complicaciones, se podrá realizar un ensayo terapéutico añadiendo un antibiótico de otra familia diferente a la del empleado. No debemos olvidar que existe una etiología mixta en un porcentaje considerable de niños con NAC⁽⁷⁾ [I-1] [B].

En la figura 1 se detalla un algoritmo de decisión ante una sospecha de NAC en niños de 3 meses a 14 años.

SEGUIMIENTO

Una vez hecho el diagnóstico será necesario un control clínico en 48-72 horas.

Cuando la evolución no sea la esperada, considerar otros diagnósticos: aspiración de cuerpo extraño, ineficacia del antibiótico, complicaciones o etiología vírica.

Si la evolución es favorable, no será necesaria una Rx de control⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ [II, III] [C], excepto en casos de atelectasia, neumatocele, neumonía redonda, absceso pulmonar o derrame pleural. La Rx de tórax de control, en caso de realizarse, no se hará antes de 3-4 semanas.

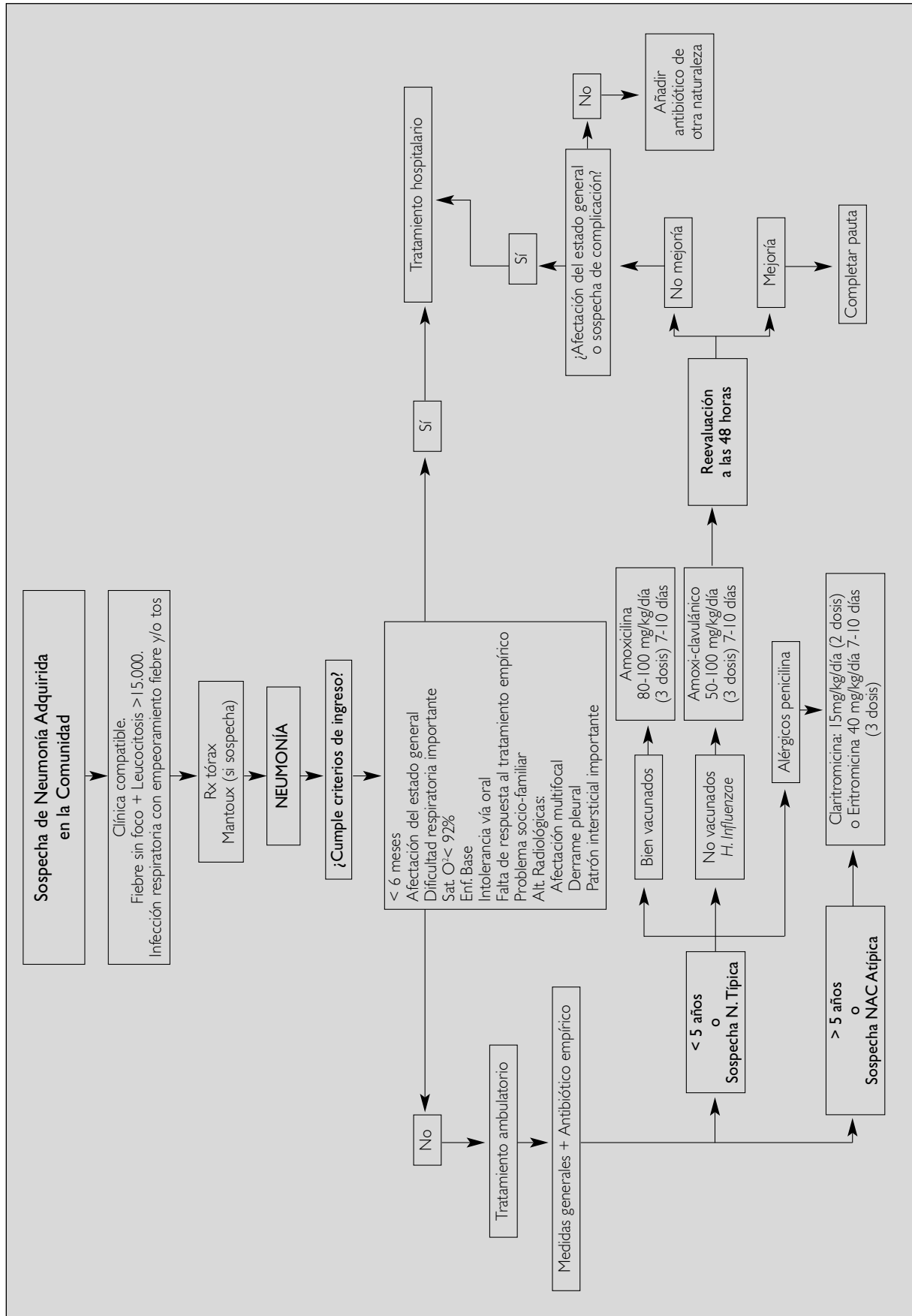
El derrame pleural paraneumónico se ha incrementado en los últimos años tanto en España como en otros países. En caso de existir derrame siempre ingresaremos al niño por la evolución impredecible^(26, 27).

Hay que tener en consideración que un 6,7-7,4% presentarán una neumonía recurrente^(28, 29).

AGRADECIMIENTOS

Al doctor César García Vera, Pediatra de Atención Primaria, Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEPap, y al doctor José María Mengual Gil, del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, por sus aportaciones a la elaboración de este documento.

Figura 1. Algoritmo de decisión ante una sospecha de Neumonía Adquirida en la Comunidad en niños de 3 meses a 14 años.



BIBLIOGRAFÍA

1. Buñuel JC, Vila C, Tresserras E, Viñas A, Ferrero MJ, Rubio ML y cols. Estudio descriptivo de la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica. Una perspectiva desde atención primaria. *Aten Primaria*. 1999; 23: 397-402.
2. Niveles de evidencia y fuerzas de las recomendaciones. *Pediatría Basada en la Evidencia*. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. AEPap. [Fecha de acceso 23 de abril de 2010] Disponible en http://www.aepap.org/evidencias/nivel_evidencia.htm#inicio
3. Juven T, Mertsola J, Waris M et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19: 293-298.
4. Giménez F, Sánchez S, Battles JM, López JA, Sánchez-Solís M. Características clínico-epidemiológicas de la neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 6 años. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 578-584.
5. Wubbel, L, Muniz L, Ahmed A et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 98-104.
6. Whitney C, Farley M, Hadler J et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1737-1746.
7. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology*. 2004; 9: 109-114.
8. World Health Organization: The management of acute respiratory infections in children: Practical guidelines for outpatient care. 1995.
9. Ubeda Sansano MI, Murcia García J y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Neumonía adquirida en la Comunidad. *El Pediatra de Atención Primaria y la Neumonía*. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-8) [consultado el 18/5/2010]. Disponible en: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm
10. Guía de Práctica clínica. Neumonía Adquirida en la Comunidad en Niños. Sociedad peruana de enfermedades infecciosas y tropicales. Organización Panamericana de la Salud. Perú 2009 [consultado en noviembre de 2010]. Disponible en http://www.speit.org/archivos/Guia_nino.pdf.
11. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*. 2002; 57: 438-441.
12. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*. 1998; 351: 404-408.
13. Alves dos Santos JW, Torres A, Michel GT et al. Non-infectious and unusual infectious mimics of community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2004; 98: 488-494.
14. Hernández Merino A, Guerra García F. Neumonía (v.2/2008). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 11/09/2008; consultado el 23 de abril de 2010]. Disponible en http://infodoctor.org/gipi/guia_abe/.
15. Community Acquired Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based care guideline for community acquired pneumonia in children 60 days through 17 years of age. 2006 [consultado el 23 de abril de 2010]. Disponible en http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=9690&nbr=5199&ss=6&xl=999.
16. Guideline for the Diagnosis and Management of Community Acquired Pneumonia: Pediatrics. Alberta Medical Association. 2008 [consultado el 23 de abril de 2010]. Disponible en [http://www.albertadoctors.org/bcm/ama/ama-website.nsf/AllDocSearch/87256DB000705C3F87256E0500553605/\\$File/PNEUMONIA_PEDIATRICS.PDF](http://www.albertadoctors.org/bcm/ama/ama-website.nsf/AllDocSearch/87256DB000705C3F87256E0500553605/$File/PNEUMONIA_PEDIATRICS.PDF).
17. British Thoracic Society. Guideline for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax*. 2002. 58: 1-24.
18. Lee JY, Hwang SJ, Shim JW et al. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with community-acquired lobar pneumonia. *Korean J Lab Med*. 2010; 30: 406-413.
19. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int*. 2009; 51: 91-96.
20. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. 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: 95-99.
21. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD004874. DOI: 10.1002/14651858.CD004874.pub3.
22. Aurangzeb B, Hameed A. Comparative efficacy of amoxicillin, cefuroxime and clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003; 13: 704-707.
23. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs*. 2008; 68: 1841-1854.
24. Haider BA, Saeed MA, Bhutta ZA. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children 2 months to 59 months. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2008, Issue 2. Art No.: CD005976. DOI: 10.1002/14651858.CD005976.pub2.
25. Grant GB, Campbell H, Dowell SF et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9 (3): 185-196.
26. Lee PI, Wu MH, Huang LM, Chen JM, Lee CY. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008; 41: 54-61.
27. Obando I, Muñoz-Almagro C, Arroyo LA et al. Pediatric Paraneumonic Empyema, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14 (9): 1390-1397.
28. Langley JM, Kellner JD, Solomon N et al. Empyema associated with community-acquired pneumonia: A Pediatric Investigator's Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis*. 2008; 8: 129.
29. Weigl JA, Bader HM, Everding A, Schmitt HJ. Population-based burden of pneumonia before school entry in Schleswig-Holstein, Germany. *Eur J Pediatr*. 2003; 162: 309-316.