

N *Neumonías de la comunidad*

José Calvo Bonachera
Neumología
Hospital Torrecárdenas
Almería

Ana María Maldonado Santiago
Medicina Familiar y Comunitaria
Consultorio Campohermoso-ZBS Nijar
Nijar (Almería)

María Salvadora Bernal Rosique
Médico de Familia del Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
Hospital Torrecárdenas
Almería

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SOSPECHA DIAGNÓSTICA

El diagnóstico extrahospitalario de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se establece generalmente por la clínica y la radiología^a valorando, además, datos epidemiológicos (Tabla 1).

Tabla 1. Factores epidemiológicos relacionados con patógenos específicos en pacientes con NAC

Factores epidemiológicos	Microorganismo
Edad > 65 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
EPOC, fumador	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
Bronquiectasias	<i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Alcoholismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , enterobacterias, anaerobios, tuberculosis
Residencia de ancianos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , enterobacterias, <i>Staphylococcus aureus</i> , anaerobios, tuberculosis
Exposición a aves	<i>Chlamydia psittaci</i>
Animales de granja	<i>Coxiella Burnetti</i> , <i>F. Turalensi</i> , <i>R. equi</i>
Enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hepatopatía e insuficiencia renal	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , Bacilos Gram (-) aerobios
Aspiración	Anaerobios
Gripe previa	Influenza, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus Pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Haemophilus Influenzae</i>
Tratamiento antibiótico	<i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente, <i>Pseudomona aeruginosa</i>

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los síntomas sugestivos de neumonía incluyen la presencia de fiebre y síntomas respiratorios como tos, expectoración, dolor torácico y disnea. Ocasionalmente, pueden existir síntomas extrapulmonares como diarrea, cefalea, confusión o mialgias.

Los signos de neumonía incluyen fiebre en el 80% de los casos, taquipnea y más del 30% de los casos tienen signos de consolidación.

Los pacientes ancianos pueden presentar menos síntomas y signos. Más del 50% de los pacientes se mantiene afebril o con temperatura no superior a 38°. La tos y la expectoración suelen estar ausentes así como los signos de consolidación pulmonar.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS BÁSICAS

Radiología

Es necesaria la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax para establecer el diagnóstico de neumonía. Ocasionalmente, pueden existir falsos negativos atribuidos a deshidratación, evaluación radiológica prematura, enfisema bulloso, neutropenia o infección por *Pneumocystis carinii*.

Las alteraciones o patrones radiológicos no pueden ser usados para identificar la etiología de una neumonía. Sin embargo, sí son de utilidad para evaluar la severidad de la enfermedad, determinar la necesidad de otros estudios diagnósticos y seleccionar el tratamiento antimicrobiano.

Síndromes clínico-radiológicos

Existe importante superposición en las manifestaciones clínicas y radiológicas de las distintas etiologías de NAC. No obstante, se podrían diferenciar tres grupos sindrómicos:

1. Neumonía con sospecha de etiología neumocócica (síndrome típico).
2. Neumonía con sospecha de microorganismos atípicos (síndrome atípico).
3. Neumonías en las que no existe una orientación clínica hacia una etiología concreta (síndrome indeterminado). (Tabla 2).

Se ha cuestionado la validez de esta clasificación, pero puede tener utilidad práctica para orientar el tratamiento antibiótico inicial. En pacientes ancianos o con comorbilidad, esta clasificación sindrómica no es de utilidad. Sería de mayor utilidad en pacientes jóvenes y sin enfermedades asociadas, en los que el espectro etiológico está restringido a un número reducido de patógenos comunes.

Pruebas de Laboratorio

No se han realizado estudios que identifiquen cuáles son las exploraciones analíticas necesarias para el manejo de un paciente con NAC. En pacientes que sólo requieran tratamiento domiciliario, no se precisan pruebas de laboratorio sistemáticas.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

En pacientes mayores de 50 años o con comorbilidad, debe realizarse hemograma, electrolitos séricos, función hepática y función renal. Estos análisis pueden tener valor pronóstico e influir en la decisión de ingresar o no al enfermo.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y radiológicas de las NAC

Neumonía	Típica	Atípica
Datos clínicos	Comienzo agudo Fiebre > 39 ^o Dolor torácico Tos productiva Signos de condensación pulmonar	Comienzo insidioso Fiebre < 39 ^o No suele haber dolor Tos seca o poco productiva. Escasos signos pulmonares Manifestaciones extrapulmonares Disociación clínico-radiológica
Rx de tórax	Patrón de condensación alveolar	Patrón parcheado o de neumonía intersticial
Laboratorio	Leucocitosis > 15.000	Leucocitosis < 15.000 Alteraciones analíticas hepáticas

Comentario

^a Otras pruebas diagnósticas como la tinción de Gram y el cultivo de esputo no siempre están disponibles. Las técnicas invasivas se realizan generalmente en casos de neumonía más grave, que requiere ingreso hospitalario.

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA/ DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO^a

Hay que tener en cuenta, como consideración previa, las limitaciones de los tests diagnósticos. En aproximadamente el 50% de los casos en los que se realizan investigaciones bacteriológicas no se obtiene diagnóstico etiológico. Por otra parte, en personas previamente sanas, sin factores de riesgo, la Rx de tórax y la clínica son suficientes para el diagnóstico y el tratamiento ambulatorio, no precisándose estudios microbiológicos.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Tinción y cultivo de esputo

Es deseable disponer de una tinción de GRAM y cultivo de esputo si es accesible. Los resultados microbiológicos del esputo^b no deben demorar la instauración de un tratamiento antibiótico empírico.

No se recomienda la realización sistemática de estudios microbiológicos en pacientes que pueden seguir tratamiento domiciliario.

Pese a las limitaciones en sensibilidad y especificidad del esputo, el estudio del esputo es un método incruento, relativamente sencillo y barato, que proporciona información útil para el tratamiento inicial de los pacientes. Se recomienda realizarlo en pacientes hospitalizados, preferiblemente antes de iniciar tratamiento antibiótico.

Hemocultivos

Se recomienda su realización en pacientes hospitalizados. Alta especificidad. Si es posible, deben realizarse antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Sólo son positivos entre un 10-20%.

Estudios Serológicos

Las pruebas serológicas tienen utilidad para el diagnóstico de *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydea*, *Coxiella* y virus respiratorios. Para tener valor diagnóstico es preciso demostrar el aumento del título entre la fase aguda y la convalecencia, por lo que no son de utilidad en el diagnóstico inicial y su valor es epidemiológico.

Antígeno de *Legionella pneumophila* en orina

Se recomienda en NAC ingresadas en el hospital y en casos en que se sospeche etiología por gérmenes atípicos o mala respuesta al tratamiento inicial. También en casos de brotes epidémicos.

Líquido pleural

Se realizará toracocentesis diagnóstica en caso de derrame pleural asociado a neumonía, si la cantidad de líquido pleural lo permite, realizando tinción de Gram y BAAR, cultivo de bacterias, micobacterias y hongos en busca de un diagnóstico etiológico, y análisis bioquímico del líquido pleural para caracterizar derrame metaneumónico complicado y empiema.

Procedimientos invasivos

No se realizarán de rutina. Se reservarán para casos graves de inicio, con mala evolución o sin respuesta al tratamiento. Incluyen la punción transtraqueal, punción transtorácica con aguja fina y técnicas endoscópicas, como catéter telescopado de doble luz y lavado broncoalveolar protegido.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

¿Qué pruebas diagnósticas se necesitan para la NAC?

- **Pacientes ambulatorios.** Opción mínima: Rx de tórax PA y lateral. Opción máxima: Rx de tórax, recuento y fórmula leucocitaria, bioquímica básica con función renal y hepática y examen bacteriológico de esputo si es disponible.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

- **Pacientes hospitalizados.** Opción mínima: Rx de tórax PA y lateral, hemograma y bioquímica general con electrolitos y función renal, tinción y cultivo de esputo, hemocultivos y líquido pleural si procede. Opción máxima: Añadir a lo anterior gasometría arterial y estudios serológicos/Ag *legionella* en orina.
- **Neumonía grave** de inicio, inmunodeficiencia, fracaso de tratamiento, NAC que requiere ingreso en UCI: añadir a las pruebas señaladas en el paciente hospitalizado procedimientos invasivos, según proceda, (procedimientos broncoscópicos, punción transtorácica con aguja fina).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay un grupo de enfermedades no infecciosas pulmonares que pueden simular u originarse a partir de una NAC (Tabla 3). Pueden ser indistinguibles de una neumonía o bien complicar el curso de la misma, lo que conlleva a un diagnóstico inicial erróneo y habrá que tenerlas en cuenta en el diagnóstico diferencial, especialmente ante el caso de una neumonía con mala evolución y tratamiento inicial correcto.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de las NAC

- Embolismo pulmonar	- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Carcinoma broncogénico	- Alveolitis por drogas o tóxicos
- Bronquiolitis obliterante	- Enfermedades granulomatosas
- Vasculitis necrotizantes sistémicas	- Aspergilosis broncopulmonar
- Proteinosis alveolar	- Enfermedades del conectivo
- Neumonía eosinófila	- Hemorragia pulmonar
- Alveolitis por hipersensibilidad	- Atelectasia
- Neumonitis por radiación	- Neumonía lipoidea

Comentario

^a *Streptococcus pneumoniae* representa la primera causa de NAC, entre 20-65% de los casos de NAC. Existen evidencias de que la mayor parte de los casos en los que no se consigue un diagnóstico etiológico, la NAC se debe a *Streptococcus Pneumoniae*.

Otros patógenos comunes son *Mycoplasma pneumoniae*, sobre todo en jóvenes (2-18%), *Chlamydea pneumoniae*, patógeno emergente (4-15%), *Chlamydea psitacci*, *Coxiella Burnetti* (1-10%), *Legionella pneumophila*, sobre todo en zona costera mediterránea (2-10%) y virus respiratorios (2-15%).

Patógenos no habituales, comúnmente asociados a factores de riesgo, son *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *anaerobios*.

Cinco factores pueden influir en la etiología de la NAC:

- 1) NAC en pacientes tratados ambulatoriamente: NAC de etiología desconocida hasta en el 74% de los casos. Patógeno más frecuente: *Streptococcus Pneumoniae*.

- 2) NAC en pacientes que requieren ingreso hospitalario: *Streptococcus Pneumonie* y *Haemophilus influenzae*
 - 3) NAC grave: *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y Gram negativos
 - 4) NAC en el anciano: *Streptococcus pneumoniae*, *H influenzae*, bacilos Gram negativos, *Staphylococcus aureus*.
 - 5) Comorbilidad asociada: *Streptococcus Pneumoniae*, *Chlamydea penumoniae* y *Legionella Pneumophila*, Gram negativos, *Pseudomona aeruginosa*.
- Existen asociaciones epidemiológicas de interés en la valoración etiológica (Tabla 1)

^b Una muestra de esputo debe contener más de 25 neutrófilos y menos de 10 células de epitelio respiratorio por campo de bajo aumento para considerarse válida.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

MEDIDAS HIGIÉNICAS

La única medida que ha demostrado reducir la incidencia y número de ingresos hospitalarios por neumonía es la vacunación antigripal, que se recomienda en todos aquellos casos con mayor susceptibilidad a la gripe y sus complicaciones: mayores de 65 años, personas institucionalizadas, enfermedades crónicas cardiorrespiratorias, insuficiencia renal, hepatopatías crónicas, diabetes, inmunosupresión y otras enfermedades crónicas. La vacuna antineumocócica es eficaz en prevenir enfermedad invasiva aunque no ha demostrado reducir la incidencia de neumonías no bacteriémicas. Una revisión sistemática encuentra reducción significativa en la incidencia de neumonía neumocócica en población inmunocompetente, pero no en personas ancianas o inmunocomprometidas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de las NAC es casi siempre empírico. Debe basarse en criterios clínicos y epidemiológicos, teniendo en cuenta el perfil de resistencias de los microorganismos habituales en nuestro medio.

- **Neumonía sugestiva de etiología neumocócica en paciente joven y sin enfermedad subyacente crónica:**
 - Primera elección: amoxicilina (1 gr/8 horas) por vía oral durante 10 días.
 - En casos de alergia a betalactámicos o fracaso terapéutico: moxifloxacino (400 mgr./24 horas) o levofloxacino (500 mgr./24 horas), ambos por vía oral durante 7-10 días
- **Neumonía sugestiva de etiología neumocócica en paciente mayor de 65 años o con enfermedad subyacente crónica.** En estos casos hay que considerar, además de neumococos, *Haemophilus influenzae*, sobre todo en pacientes con bronquitis crónica:

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

- Primera elección: amoxicilina-ácido clavulánico (875/125 mgr/8 horas) por vía oral durante 10 días
- En caso de alergia a betalactámicos o fracaso terapéutico: moxifloxacino (400 mgr/24 horas) o levofloxacino (500 mgr./24 horas), ambos por vía oral duante 7-10 días.
- **Neumonía sugestiva de etiología por patógenos atípicos:**
 - Eritromicina (500 mgr/6 horas), claritromicina (250-500 mgr/12 horas), roxitromicina (150 mg/12 horas), azitromicina (500 mg/24 horas), todos ellos por vía oral durante 14 días, salvo en el caso de azitromicina (3 días)
 - Si el contexto epidemiológico sugiere etiología por *Coxiella Burnetti* o *Chlamydia* SPP, el tratamiento de elección es doxiciclina (100 mgr/12 horas), por vía oral durante 14 días.
- **Situaciones clínicas en las que no existe orientación etiológica.** Teniendo en cuenta que el tratamiento debe ser siempre activo frente a neumococos, se recomienda:
 - Amoxicilina (1 gr/8horas) más un macrólido, ambos por vía oral durante 10 días
 - Moxifloxacino (400 mgr/24 horas) o levofloxacino (500 mg./24 horas), ambos por vía oral durante 7-10 días.
 - Telitromicina (800 mgr/24 horas) por vía oral durante 7-10 días .

Comentario

Sensibilidad antimicrobiana de bacterias causantes de NAC:

Streptococcus pneumoniae: Los datos más recientes de nuestro país, en relación a los patrones de resistencia de *Streptococcus pneumoniae*, indican que el 21,7% de las cepas fueron resistentes a penicilina. Amoxicilina y amoxicilina-clavulánico mostraron unas cifras de resistencia del 5,1%. Eritromicina, claritromicina y azitromicina muestran unas cifras de resistencia frente a neumococo cercanas al 35%, lo que impide su uso empírico si se sospecha la etiología neumocócica de una NAC. Neumococo es sensible a moxifloxacino y levofloxacino. *Haemophilus Influenzae* y *Moraxella catarrhalis*: son gérmenes productores de betalactamasa, por lo que se precisa la asociación de amoxicilina-clavulánico. Eritromicina sólo es activa frente al 3-15% de las cepas de *Haemophilus Influenzae*. Levofloxacino y moxifloxacino muestran buena actividad frente a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

Patógenos atípicos: telitromicina, levofloxacino y moxifloxacino son activos frente a patógenos atípicos.

ASPECTOS A CONSIDERAR EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Seguimiento del paciente tratado en el domicilio

A las 48-72 horas debe comprobarse la evolución favorable de la NAC, definida como la ausencia de fiebre elevada y la estabilización de los síntomas y signos clínicos, y los posibles efectos adversos.

Si a las 48-72 horas existe fracaso del tratamiento se remitirá al paciente al centro hospitalario de referencia para valoración en el mismo día.

Es necesario un control clínico al finalizar el tratamiento con el fin de evaluar la mejoría o curación clínica y el cumplimiento del tratamiento.

Si el paciente evoluciona satisfactoriamente desde el punto de vista clínico, se realizará un control radiológico a los 30 días, que se repetirá al mes en los casos sin resolución del infiltrado radiológico; si persisten las alteraciones, realizar otros estudios y remitir a Atención Especializada.

NAC que no responde al tratamiento

- Valorar respuesta a las 48-72 horas
- Considerar causas posibles
- Proceso infeccioso que no responde al tratamiento antibiótico
 - Neumonía por bacterias habituales pero resistentes al fármaco pautado empíricamente
 - Infección por agentes que no responden a ningún antimicrobiano (virus)
 - Neumonía por bacterias no habituales (*Staphylococcus aureus*)
 - Otros tipos de infección pulmonar (tuberculosis, *P. carinii*, *Nocardia*, *Aspergillus*)
 - Complicaciones infecciosas extrapulmonares (empiema, focos sépticos a distancia).
- Patología pulmonar no infecciosa (Tabla 3: Diagnóstico diferencial de las NAC)

COMPLICACIONES

Pleuropulmonares

- Derrame pleural. Complicación del 40% de los casos. Puede ser paraneumónico, metaneumónico o postneumónico. Requiere toracocentesis si la cantidad de líquido pleural lo permite
- Atelectasia: por obstrucción de la vía aérea o por alteración del surfactante
- Absceso. Evolución de la neumonía a necrosis del tejido con supuración. Es más frecuente en neumonías por Gram negativos, anaerobios y estafilococos
- Insuficiencia respiratoria. Síndrome de distress respiratorio del adulto

Extrapulmonares

- Infección metastásica: meningitis, artritis, endocarditis...
- Efectos tóxicos-hipóxicos: insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o fallo multiorgánico.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

CRITERIOS DE GRAVEDAD

- Inestabilidad hemodinámica
- Desorientación o estupor
- Trabajo respiratorio importante (FR > 30)
- Afectación multilobar
- Derrame pleural significativo
- Insuficiencia respiratoria
- Insuficiencia renal aguda
- Leucopenia o leucocitosis severa
- Anemia
- Hipoalbuminemia
- Bacteriemia o afectación metastásica

SEGUIMIENTO COORDINADO ATENCIÓN PRIMARIA/ ATENCIÓN ESPECIALIZADA

CRITERIOS DE REMISIÓN A ATENCIÓN ESPECIALIZADA

Pacientes tratados ambulatoriamente en atención primaria

Si la NAC se diagnóstica en Atención Primaria y se decide el manejo ambulatorio, se procederá a una valoración a los 2-3 días, ya que se debe esperar la mejoría clínica en ese período.

Cuando el tratamiento antibiótico empírico fracasa nos podemos encontrar ante dos situaciones: NAC progresiva cuando existe empeoramiento clínico y radiológico y NAC refractaria cuando no hay cambios radiológicos en un mes.

- **La NAC progresiva** (ausencia de respuesta a las 72 horas) debe ser remitida con carácter urgente para valoración hospitalaria.
- **La NAC refractaria** se remitirá a Consulta de Neumología para descartar lesión endobronquial subyacente y otras posibilidades diagnósticas distintas a neumonía.
- **La NAC recurrente**, entendida como la que ocurre un mínimo de dos veces al año y con al menos un mes de separación entre una y otra, requiere valoración por Neumología.
- **NAC repetidas sobre el mismo territorio** requieren derivación a Neumología para descartar lesión endobronquial.

Pacientes que presentan NAC con criterios de gravedad

Pacientes con NAC valorados inicialmente en AP que presenten alguno de los **criterios de gravedad** previamente descritos deben ser derivados con carácter urgente al medio hospitalario.

La derivación desde Atención Primaria a Especializada debe de hacerse siguiendo protocolos previamente consensuados entre ambos niveles, con circuitos claramente establecidos y adjuntando historia clínica, tratamientos realizados y pruebas complementarias solicitadas, fundamentalmente radiografías de tórax, que permitan valorar la evolución radiológica.

Paciente dado de alta hospitalaria por NAC y remitido a atención primaria

En el seguimiento del paciente con NAC que ha requerido ingreso hospitalario y es dado de alta para seguimiento por Atención Primaria, hay que tener en cuenta que determinados factores relacionados con el huésped o patógeno podrían retrasar la curación. La fiebre suele durar de 2 a 4 días, mientras que los hallazgos físicos anormales (crepitantes) suelen desaparecer en el 7º día en el 60-80% de los casos. Las alteraciones radiológicas en personas menores de 50 años y sanos desaparecen a las 4 semanas en el 60% de los casos. En personas mayores de 50 años y con enfermedades subyacentes la resolución radiológica es más lenta y sólo el 25% tendrán Rx de tórax normal a las 4 semanas (**neumonía de lenta resolución**).

INFORMACIÓN ADICIONAL

La neumonía es la inflamación de etiología infecciosa del parénquima pulmonar distal a los bronquiolos terminales, que cursa con traducción en la radiología de tórax. Según el ámbito de adquisición, se clasifican en neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) o comunitarias y neumonías nosocomiales o intrahospitalarias, adquiridas o incubadas en hospitales o centros de cuidados médicos desde las 24-48 horas del ingreso hasta 10 días tras el alta hospitalaria.

Al no ser una enfermedad declarable, es difícil conocer su incidencia real. Se estima que en España su incidencia es del 0,3 al 0,9% de la población adulta/año, de los que ingresan en el hospital entre un 20 y un 35%.

La mortalidad por NAC en pacientes que no requieren ingreso hospitalario es menor al 1%, entre el 5 y el 25% en pacientes hospitalizados, y puede llegar hasta un 50% en pacientes que requieren ingreso en UCI.

En los últimos años se ha asistido a cambios importantes en la epidemiología y el tratamiento de la NAC. Nuevos patógenos han pasado a tener protagonismo en la etiología de la enfermedad y patógenos tradicionales han desarrollado patrones de resistencia a los antimicrobianos. Por otra parte, han aparecido nuevos agentes antibióticos de utilidad en el tratamiento de la NAC.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

BIBLIOGRAFÍA

1. Jerónimo Pachón, Juan de Dios Alcántara, Elisa Cordero, Carmen Lama y Antonio Rivero. Manejo clínico de las neumonías adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21(7): 350-357
2. Recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 340-348
3. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-1754
4. Barlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM, Fine JM. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-382
5. Moore RA, Wiffen PJ, Lipsky BA. Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Family Practice* 2000; 1