



Factores relacionados con la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos en menores de 5 años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja, en un hospital de tercer nivel*

Juan José López Pérez^a ■ Gloria Mercedes Galán Gutiérrez^b
■ Diocel Orlando Lancheros Delgadillo^c

Resumen: la enfermedad respiratoria aguda baja causa importante morbimortalidad en menores de 5 años. Conocer los factores que inciden en la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos ayudará al mejor entendimiento de esta entidad. **Población y métodos:** trabajo retrospectivo transversal realizado entre enero de 2010 y junio de 2011 en un hospital de tercer nivel localizado en Bogotá (Colombia), a una altura de 2600 m s. n. m., que involucra a menores de 5 años hospitalizados con enfermedad respiratoria baja. Se revisan antecedentes, características clínicas, de laboratorio y radiológicas y se correlacionan con la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos. Se analiza su significancia ($p < 0,05$). **Resultados:** se obtuvieron 1063 casos de los cuales se excluyeron 89 para un total de 974. El uso de antibióticos, hipoxemia al ingreso, presencia de retracciones, el virus sincitial respiratorio y, asociadas al uso de antibióticos, las cardiopatías congénitas, la presencia de consolidación y las altas temperaturas en las primeras 72 horas, prolongaron la estancia hospitalaria de manera independiente. El uso de antibióticos se asoció con el número de días de enfermedad antes de la consulta, reconsulta, fiebre al ingreso o su persistencia en el hospital, las retracciones, el mayor recuento absoluto de leucocitos o neutrófilos, el virus sincitial respiratorio, el mayor valor de la proteína C reactiva, duración del oxígeno suplementario, la presencia radiológica de consolidación o derrame pleural. **Conclusiones:** en la estancia hospitalaria de nuestros pacientes no influyeron variables de gravedad descritas para la enfermedad respiratoria. Hubo factores clínicos, de laboratorio y radiológicos asociados al uso de antibióticos.

Palabras clave: infección respiratoria aguda baja; pediatría; estancia hospitalaria; antibióticos

Recibido: 13/05/2022 **Aceptado:** 14/06/2023 **Disponible en línea:** 10/11/2023

Cómo citar: López Pérez, J. J., Galán Gutiérrez, G. M., & Lancheros Delgadillo, D. O. (2023). Factores relacionados con la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos en menores de 5 años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja, en un hospital de tercer nivel. *Revista Med*, 30(2), 23–42. <https://doi.org/10.18359/rmed.6143>

* Artículo de investigación.

a Médico Pediatra, Universidad Nacional de Colombia. Subred Integrada de Servicios de Salud Sur, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: juanj.lopezp26@yahoo.es ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4917-6117>

b Médica Pediatra, Universidad Nacional de Colombia. Médica Bioeticista. Subred Integrada de Servicios de Salud Sur, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: ggalang26@yahoo.com ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8404-7062>

c Médico Pediatra, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en epidemiología, Universidad del Rosario. Subred Integrada de Servicios de Salud Sur, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: diocellancheros@gmail.com ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8866-1318>

Factors Related to Hospital Stay and Antibiotic Use in Children Under 5 Hospitalized for Lower Acute Respiratory Infections in a Tertiary Hospital

Abstract: Lower acute respiratory infections cause significant morbidity and mortality in children under 5 years old. Understanding the factors influencing hospital stay and antibiotic use will contribute to a better understanding of this condition. **Population and Methods:** A retrospective cross-sectional study conducted between January 2010 and June 2011 in a tertiary hospital located in Bogotá, Colombia, at an altitude of 2600 meters above sea level. The study involved children under 5 years old hospitalized with lower respiratory diseases. Background, clinical, laboratory, and radiological characteristics were reviewed and correlated with hospital stay and antibiotic use. Statistical significance was analyzed ($p < 0.05$). **Results:** A total of 1063 cases were obtained, of which 89 were excluded, resulting in a total of 974 cases. The use of antibiotics, hypoxemia upon admission, presence of retractions, respiratory syncytial virus, and, in association with antibiotic use, congenital heart diseases, presence of consolidation, and high temperatures within the first 72 hours, independently prolonged hospital stay. Antibiotic use was associated with the number of days of illness before consultation, revisits, fever upon admission or its persistence in the hospital, retractions, higher absolute leukocyte or neutrophil count, respiratory syncytial virus, higher C-reactive protein value, duration of supplementary oxygen, and radiological presence of consolidation or pleural effusion. **Conclusions:** Severity variables described for respiratory diseases did not influence the hospital stay of our patients. Clinical, laboratory, and radiological factors were associated with antibiotic use.

Keywords: lower acute respiratory infections; pediatrics; hospital stay; antibiotics

Fatores relacionados com a estadia hospitalar e o uso de antibióticos em crianças menores de 5 anos hospitalizadas por infecção respiratória aguda de baixo trato em um hospital de terceiro nível

Resumo: a doença respiratória aguda de baixo trato causa significativa morbidade e mortalidade em crianças menores de 5 anos. Entender os fatores que afetam a estadia hospitalar e o uso de antibióticos contribuirá para uma melhor compreensão dessa condição. **População e métodos:** este estudo retrospectivo transversal foi realizado entre janeiro de 2010 e junho de 2011 em um hospital de terceiro nível localizado em Bogotá, Colômbia, a uma altitude de 2600 metros acima do nível do mar, e envolveu crianças menores de 5 anos hospitalizadas com doença respiratória de baixo trato. Os antecedentes, características clínicas, laboratoriais e radiológicas foram revisados e relacionados com a estadia hospitalar e o uso de antibióticos. A significância foi analisada ($p < 0,05$). **Resultados:** foram obtidos 1063 casos, dos quais 89 foram excluídos, resultando em um total de 974. O uso de antibióticos, hipoxemia na admissão, presença de retrações, o vírus sincicial respiratório, e, associados ao uso de antibióticos, as cardiopatias congênitas, presença de consolidação e altas temperaturas nas primeiras 72 horas, prolongaram a estadia hospitalar de forma independente. O uso de antibióticos esteve associado ao número de dias de doença antes da consulta, retorno para consulta, febre na admissão ou sua persistência no hospital, retrações, contagem absoluta elevada de leucócitos ou neutrófilos, vírus sincicial respiratório, valor elevado de proteína C reativa, duração de oxigênio suplementar, presença radiológica de consolidação ou derrame pleural. **Conclusões:** na estadia hospitalar de nossos pacientes, variáveis de gravidade geralmente associadas à doença respiratória não tiveram influência. No entanto, houve fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos associados ao uso de antibióticos.

Palavras-chave: infecção respiratória aguda de baixo trato; pediatria; estadia hospitalar; antibióticos

Introducción

La infección respiratoria aguda (IRA) abarca diversas patologías y es una de las afecciones más comunes del ser humano; compromete especialmente a los menores de 5 años, en quienes representa entre el 30 y el 50 % de las consultas y hasta el 40 % de las hospitalizaciones (1). En 2015 se presentaron en el mundo cerca de 150 millones de casos de neumonía; fallecieron aproximadamente un millón de niños (2), el 90 % de ellos procedía de países en vías de desarrollo y se cree que la causa de su muerte es de origen bacteriano (3).

La bronquiolitis es causada por diversos microorganismos y el virus sincitial respiratorio (VSR) es el más frecuente, y se relaciona con un curso más severo (4). La coinfección de dos o más virus se da en el 25 % de los casos, razón por la que queda por aclarar si esta condición aumenta su gravedad (4). La coinfección viral y bacteriana es rara, pero es más frecuente en países en desarrollo y en los casos más graves (5). Dentro de los factores que se asocian a una mayor gravedad del cuadro se encuentran: menores de dos meses de edad, peso al nacer menor de 2000 g, menores de seis meses, enfermedades congénitas cardiovasculares con repercusión clínica, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, trastornos congénitos de las vías respiratorias inferiores, inmunodeficiencias, trasplante, enfermedades congénitas con compromiso pulmonar o cardiovascular, enfermedad neurológica moderada a grave, síndrome de Down, presencia de apneas, desnutrición aguda grave (3), el ser varón (4) y la presencia previa del aumento en la resistencia en las vías aéreas inferiores o la disminución de su distensibilidad (6). La hipoxemia está asociada a una mayor mortalidad (3).

La neumonía infecciosa adquirida en comunidad puede ser de origen viral, bacteriano, micobacteriana y fúngica (7). El estudio PERCH encontró en los niños que tenían neumonía severa o muy severa que los virus eran los microorganismos más frecuentes (61,4 %), seguidos por las bacterias (27,3 %) y el *Mycobacterium tuberculosis* (5,9 %); el VSR es el más frecuente de los virus (31 %) y el neumococo de las bacterias (6,7%), aunque en el subgrupo de las neumonías muy severas

el porcentaje de los virus disminuyó en favor de las bacterias (8). En el estudio sobre etiología de la neumonía adquirida en la comunidad de los CDC (EPIC) se detectó un patógeno en el 81 % de los casos (uno o más virus en el 66 %, una bacteria en el 8 % y una bacteria más un virus en el 7 %). El VSR fue el patógeno más encontrado (28 %) y de las bacterias, el neumococo (4 %). En Colombia en 2017 se detectó una causa de IRA en el 32,6 % de los casos y se aislaron los siguientes virus: el VSR (37,7 %), adenovirus (14,5 %), influenza A/H3 (14,2 %), virus parainfluenza (8,0 %), bocavirus (6,8 %), coronavirus (5,7 %), influenza B (3,8 %), metapneumovirus (3,4 %), rinovirus (3,5 %), influenza A(H1N1)pdm09 (1,7 %) y enterovirus (0,9 %) (10). La definición de neumonía adquirida en comunidad (NAC) varía según diferentes guías, algunas basadas solo en criterios clínicos, mientras que otras adicionan datos radiológicos y de laboratorio (11).

La combinación de fiebre, síntomas y signos de dificultad respiratoria, asociados a cambios radiológicos (donde es posible realizarse) pueden definir la presencia de neumonía, pero estas variables también pueden presentarse en casos de bronquiolitis, lo que entorpece su diferenciación (3). Establecer la etiología de la neumonía en niños es difícil por la limitación para obtener muestras adecuadas del tracto respiratorio inferior, la imposibilidad para conseguirlas de manera rutinaria por métodos invasivos, el diferenciar microorganismos colonizantes del infectante, una capacidad logística insuficiente para identificar todos los microorganismos y la variabilidad en las técnicas diagnósticas (3) (11).

Por otro lado, los sitios que disponen de un amplio panel de pruebas pueden llegar a establecer la etiología de la infección respiratoria aguda baja (IRAB) en cerca del 85 % de los casos (12). Los virus se detectan en más de las dos terceras partes de las NAC confirmadas radiológicamente en niños (13), especialmente en los menores de 2 años (11), en cerca del 30 % puede haber coinfección de dos o más virus y entre el 30 % (14) (15) y el 45 % (16) de las neumonías pueden ser mixtas (virales y bacterianas) (11). La asociación del VSR, rinovirus, influenza A y otros virus con el neumococo (como causales de neumonía en niños) se ha visto

relacionado con una mayor severidad, presentándose especialmente en los niños que se hospitalizan (11) (16) (17).

Los hallazgos radiológicos por sí mismos no permiten diferenciar completamente la neumonía viral de la bacteriana (15), a lo que se le suma la variabilidad en su interpretación (18). Por esto no se aconseja que de manera rutinaria se utilicen para diferenciar neumonía bacteriana de viral (19). No se debe olvidar que en etapas tempranas de la neumonía bacteriana la radiografía de tórax puede ser normal (20). Radiológicamente las opacidades alveolares pueden presentarse tanto en las infecciones virales como en las bacterianas y cerca del 50 % de los infiltrados intersticiales pueden ser bacterianos (14).

Los hemocultivos serán positivos en aproximadamente el 4,1 % de los casos bacterianos no severos y en el 10 % de los severos (7). En los niños, los cultivos bacterianos de esputo o las muestras de las vías respiratorias superiores generalmente no reflejan con precisión la causa de la IRAB (21). El aspirado nasofaríngeo sirve para detectar *Bordetella pertussis* y antígenos virales, pero no bacterias, ya que su aislamiento en el cultivo puede representar solo una colonización (11). No se recomiendan los antígenos para neumococo en orina por los falsos positivos que se pueden presentar en los niños menores de 5 años vacunados (7) (11). Aunque las técnicas moleculares de diagnóstico rápido (reacción en cadena de la polimerasa múltiple), mejoran la sensibilidad diagnóstica en sangre y líquido pleural, cuando se toman en las vías respiratorias altas no diferencian colonización de infección (11). Los leucocitos mayores de $15 \times 10^9/L$ y la velocidad de sedimentación globular (vsg) mayor de 30 mm/h se pueden registrar tanto en neumonías bacterianas como en virales (11) (14). La proteína C reactiva (PCR) mayor de 80 mg/L tuvo una sensibilidad para neumonía bacteriana de 52 % y especificidad de 72 % en un estudio (14), a pesar de que otros autores han dado puntos de corte, sensibilidades y especificidades diferentes (15). La procalcitonina (PCT) con una concentración menor de 0,5 ng/ml indica que la neumonía probablemente es de origen viral; en cambio, la concentración igual o mayor a 1 ng/ml aumenta

cuatro veces más la posibilidad de ser bacteriana (11) y cuando la concentración es mayor de 2 ng/ml la infección es probablemente bacteriana (2), teniendo una especificidad del 80 % (11). La relación PCR/PCT menor de 0,5 sugiere la presencia de neumonía bacteriana (15).

El problema surge cuando la PCR está entre 30 y 70 mg/L y la PCT entre 0,5 y 1 ng/ml, pudiendo corresponder tanto a una infección vírica como bacteriana. La combinación de varios biomarcadores (recuento de leucocitos, de neutrófilos, la vsg, la PCR, la PCT) no han mostrado una mayor sensibilidad o especificidad que cuando son únicos (2) (11). Sahoo y colaboradores encuentran que, para infección bacteriana, incluida neumonía lobar, la combinación de la PCR (1,2 mg/L), recuento de leucocitos ($11.400/mm^3$) y recuento de neutrófilos ($6710/mm^3$) tenían una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 60,9 %, 98,2 %, 96,1 % y 77,5 %, respectivamente (22).

Más recientemente se han venido estudiando nuevos biomarcadores para diferenciar infecciones virales y bacterianas (2) (23) (24) (25) (26) (27), pero muchas instituciones, al igual que la nuestra, carecen de los recursos para realizarlos. Otras técnicas de aislamiento microbiológico e imágenes como la fibrobroncoscopia, el lavado bronquioalveolar, el cepillado bronquial, la tomografía de tórax y la resonancia magnética del tórax solo están indicadas en circunstancias especiales (11).

Otro punto para tener en cuenta es que la NAC, ya sea viral o bacteriana, es una enfermedad dinámica: los diferentes valores de los biomarcadores o el aspecto de los infiltrados radiológicos son tan solo instantáneas de un proceso activo, que pueden variar día a día (16).

En resumen, se ha visto que ni la clínica, la radiología o los exámenes rutinarios tienen la suficiente capacidad para diferenciar la neumonía viral de la bacteriana (2) (14), ya que su etiología no se establece con frecuencia, especialmente en países o instituciones con recursos limitados, debido a que para su aproximación diagnóstica y etiológica se emplean criterios epidemiológicos, clínicos, radiológicos, reactantes de fase aguda rutinarios, de manejo empírico, lo que ha llevado a la sobreutilización de antibióticos (15).

En el hospital donde laboramos, a pesar de ser un tercer nivel de atención, cuando se desarrolló este trabajo, solo disponía para hacer un diagnóstico etiológico de la NAC de hemocultivos y del panel viral por inmunofluorescencia indirecta para siete virus (sincitial respiratorio, influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3 y adenovirus). Aunque la inmunofluorescencia conserva una buena especificidad para la mayoría de los virus (20), actualmente la reacción en cadena de la polimerasa multiplex en tiempo real la ha desplazado en el estudio de la infección respiratoria, por su mayor sensibilidad y especificidad (13), que llega a ser de 2 a 5 veces más sensible para detectar virus respiratorios (16).

Basados en los factores de gravedad descritos en la literatura, junto a las dificultades para diferenciar la infección viral de la bacteriana, en una revisión retrospectiva de pacientes menores de 5 años hospitalizados por una IRAB, buscamos describir las causas que influyeron tanto en la duración de la hospitalización como en la decisión para iniciar antibióticos, teniendo en cuenta los recursos utilizados, posiblemente similares a los que disponen muchas instituciones de salud que manejan este tipo de pacientes. En el hospital atendemos niños de estratos socioeconómicos bajos que viven a una altura de 2500 metros sobre el nivel del mar (m s. n. m.), información clave para destacar que por encima de esta altitud la gravedad de la afección respiratoria puede ser mayor (28) (29).

Población

Menores de 5 años con enfermedad respiratoria aguda grave (IRAG), hospitalizados entre el primero de enero de 2010 y el 30 de junio de 2011 en el Hospital El Tunal E.S.E. Nivel III, institución hospitalaria perteneciente a la Red Pública de Hospitales de la ciudad de Bogotá (a 2650 m s. n. m.), con 33 camas de pediatría. El hospital atiende principalmente pacientes subsidiados de estratos socioeconómicos bajos. Este trabajo complementa a otro publicado anteriormente con este mismo grupo de población (30).

Métodos

El hospital formaba parte de las instituciones centinela del programa de vigilancia epidemiológica para IRAG, por lo que a todos los menores de 5 años que se hospitalizaban por esta condición se les efectuaba aspirado nasofaríngeo para la realización de panel viral, mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Se estudiaron siete virus (sincitial respiratorio, influenza A y B, adenovirus, parainfluenza 1, 2 y 3), con el reactivo Light Diagnostics™ Respiratory Panel 1 viral Screening. Los casos se buscaron con los resultados de estos paneles (positivos o negativos para algún virus) en dos bases de datos: laboratorio clínico y epidemiología. Luego, personal médico previamente entrenado, revisó las historias clínicas y registró las variables de interés en una hoja cálculo Excel: fechas de ingreso-egreso, edad al momento de ingreso, género, peso y talla al nacer, presencia de enfermedad crónica del recién nacido, cardiopatía congénita, número de hermanos, lactancia materna, noxa de contagio, días de enfermedad antes de la consulta, asistencia a guardería, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, fiebre al ingreso, mayor temperatura en las primeras 72 horas, saturación de oxígeno (SatO₂) al ingreso, retracciones y tirajes pulmonares al ingreso, resultado del panel viral y de la prueba rápida para el VSR, PCR, hemograma (recuento de leucocitos, absoluto de neutrófilos), reporte radiológico (presencia de consolidación o no, derrame pleural), uso de antibióticos, oxígeno (O₂) suplementario y duración en días de su uso, así como de la hospitalización, destino final (casa —con o sin O₂ domiciliario—, remisión, fallecimiento). Todo esto bajo el seguimiento del grupo de investigadores.

El estudio fue aprobado por el Comité Ética de Investigaciones del Hospital El Tunal el 8 de febrero de 2012.

Análisis estadístico

El análisis univariado se presenta como frecuencias para las variables nominales y con medias o medianas (con su desviación estándar o rango intercuartílico, según corresponda) para las

variables cuantitativas, dependiendo de si tuvieran o no una distribución normal, respectivamente. Para su cálculo utilizamos la hoja dinámica Excel de Microsoft. Las asociaciones bivariadas se obtuvieron con el paquete estadístico STATA, mediante la prueba de chi-cuadrado. Para las variables nominales y Mann Whitney o Kruskal Wallis, si se consideró como variable ordinal o cuantitativa. Cuando se comparó la estancia hospitalaria con las variables cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

Se realizó estratificación de las posibles variables confusoras que pudieran afectar los resultados y, en particular para el análisis de la estancia, se controló el hecho de haber recibido o no antibióticos.

Para facilitar la interpretación de las asociaciones, con la decisión de formular antibióticos, las variables cuantitativas se categorizaron, según el punto de corte con mayor rendimiento analizado por el Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) o de acuerdo con puntos de corte clínicamente relevantes o porque previamente se hubieran publicado en estudios similares.

Resultados

Se obtuvieron 1063 episodios respiratorios de un total de 988 pacientes, que cumplieron criterios de IRA grave con reporte de panel viral. Por deficiencias en el registro se descartó previamente un caso. Para el análisis de la estancia hospitalaria se descontaron 90 incidentes que fueron remitidos a otras instituciones (por la gravedad y por la falta de recursos institucionales, solicitud administrativa, solicitud de los familiares), para un total de 973 casos. En un trabajo previamente publicado, describimos en este mismo grupo de pacientes algunas variables demográficas, evolutivas y de manejo (30)¹. Cuando se analizaron las variables que

pudieron haber influido en la decisión de indicar antibióticos, se excluyeron 46 casos que los recibieron por patologías diferentes a enfermedad respiratoria o si recibieron solamente macrólidos, razón por la que quedaron un total de 1017.

En los siguientes apartes se describirá cómo influyeron algunos antecedentes, características clínicas, de laboratorio y radiológicos, en la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos.

Variables sobre los antecedentes

Con respecto a la estancia hospitalaria no influyeron el peso al nacer menor de 2500 g ($p = 0,90$), la talla al nacer menor de 45 cm ($p = 0,25$), número de hermanos (uno o más) ($p = 0,85$), si recibía lactancia materna al momento de la hospitalización en los menores de 2 años ($p = 0,083$), noxa ambiental ($p = 0,5$), noxa de contagio ($p = 0,77$), displasia broncopulmonar ($p = 0,07$), días de enfermedad antes de la consulta (< 3 , $4-5$ y > 5 días) ($p = 0,14$) pero, asociado al uso de antibióticos prolongaron la no asistencia a guardería ($p = 0,03$), la presencia de cardiopatía congénita ($p = 0,002$) y el mayor tiempo de uso de O_2 suplementario ($p < 0,001$).

En cuanto al uso de antibióticos, no influyeron el peso al nacer menor de 2500 g ($p = 0,47$), la talla al nacer menor de 45 cm ($p = 0,79$), número de hermanos (uno o más) ($p = 0,153$), género ($p = 0,63$), noxa ambiental ($p = 0,87$), noxa de contagio ($p = 0,47$), asistencia a guardería ($p = 0,30$), displasia broncopulmonar ($p = 0,46$), cardiopatía congénita ($p = 0,10$), pero sí cuando los días de enfermedad antes de la consulta fueron mayores a 5 (< 3 , $4-5$ y > 5 días) ($p = 0,02$), la ausencia de lactancia materna hasta el momento de la hospitalización en menores de 2 años ($p < 0,001$) y cuando hubo una o más consultas previas al ingreso hospitalario ($p < 0,0001$) (tabla 1).

Variables clínicas

La estancia hospitalaria no se prolongó por la temperatura al ingreso mayor o igual a $39^{\circ}C$ ($p = 0,95$),

¹ Este estudio es una segunda parte de la misma base de datos, pero el primer estudio, publicado en esta revista, describió otras variables.

Tabla 1. Variables antecedentes

	Variable	P
Antecedentes y mayor estancia hospitalaria	Peso nacimiento < 2500 g	0,90
	Talla nacimiento < 45 cm	0,25
	Número de hermanos (1 o más)	0,85
	Noxa ambiental	0,53
	Noxa contagio	0,77
	Displasia broncopulmonar	0,07
	Días de enfermedad previos a consulta (< 3, 4-5, >5)	0,14
	No asistencia a guardería	0,01 (con uso de antibióticos)
	Cardiopatía congénita	0,02 (con uso de antibióticos)
Antecedentes y menor estancia hospitalaria	Meses de lactancia materna en todos los casos y en < 6 meses	0,04
Antecedentes y uso de antibióticos	Peso nacimiento < 2500 g	0,47
	Talla nacimiento < 45 cm	0,79
	Número de hermanos (1 o más)	0,15
	Noxa ambiental	0,87
	Noxa contagio	0,47
	Displasia broncopulmonar	0,46
	Lactancia materna hasta hospitalización (< 2 años)	0,001
	Género	0,63
	Asistencia a guardería	0,30
	Cardiopatía congénita	0,10
	Más de 5 días de enfermedad previos a consulta (< 3, 4-5, > 5)	0,02
	Consultas previas al ingreso (1 o >)	< 0,0001

Fuente: elaboración propia.

pero sí por la mayor temperatura alcanzada durante el lapso de las primeras 72 horas ($p < 0,001$), la SatO_2 ambiental al ingreso menor de 88 % ($p < 0,012$) y la presencia de retracciones al ingreso ($p < 0,001$).

El uso de antibióticos no se asoció con la saturación al ingreso menor de 88 % ($p = 0,28$), pero sí con la temperatura de ingreso igual o mayor

de 39 °C ($p < 0,0001$), cuando estas se presentaron en las primeras 72 horas de hospitalización ($p < 0,0001$), la presencia de retracciones ($p 0,006$, no retracciones recibieron antibióticos el 44 % y con retracciones el 53 %) y el mayor número de días de requerimiento de O_2 suplementario ($p < 0,001$, no antibióticos cuatro días de O_2 suplementario y sí antibióticos siete días) (tabla 2).

Tabla 2. Variables clínicas

Variable	Información o categorías de la variable	n	Días de estancia+		P	No recibió antibiótico ++		Recibió antibiótico		P+++
			mediana (RIC)	Ro		n, mediana (RIC)	n	n	n, mediana (RIC)	
Consultas previas	No	690	6 (4-9)		0,08		396	324		< 0,001
	Sí	273	7 (4-9)				116	171		
Días de síntomas antes de la consulta	Total	968		0,0418	0,194	515, 3 (1-5)			497, 3 (1-5)	0,047
	< 3d	571	6 (4-9)				320	285		
	4-5 d	185	6 (4-8)				98	88		
	> 5d	212	7 (5-9,5)				97	124		
Frecuencia cardíaca	Mediana (RIC): 148 (134-160)	971		0,0418	0,003	516, 148 (134-160)			498, 149 (134-162)	0,236
Frecuencia respiratoria	38 (32-44)	968		0,1848	< 0,0001	514, 38 (34-44)			498, (32-46)	0,74
Temperatura máxima 72h	Mediana (RIC): 37,6 (37-38,5)	972		0,149	< 0,0001	515, 37,3 (37-38)			500, 38 (37,3-38,7)	< 0,0001
	< 39 °C	855	6 (4-9)				486	408		
	> 39 °C	116	7 (5-9,5)				29	92		
Temperatura (al ingreso)	Mediana (RIC): 37 (36,6-38)	956		-0,045	0,16	509, 36,9 (36,5- 37,4)			490, 37,4 (36,6-38,2)	< 0,001
	< 39 °C	889	6 (4-9)				495	433		
	> 39 °C	67	6 (5-8)				14	57		
SatO ₂	Mediana (RIC):	968		-0,0812	0,0115	514, 90 (85-93)			498, 90 (84-93)	0,353
	SatO ₂ sin A/B	462		-0,1619						
	SatO ₂ con A/B	461		-0,0215						
	< 85 %	227	7 (5-9)				113	126		
	85 a 88 %	136	7 (4-9)				79	67		
	> = 88 %	605	6 (4-9)				322	305		
Retracciones o tirajes	Ausente	376	6 (3-8)		< 0,0001	222	172			0,006
	Presente	596	7 (5-9)			295	327			
Alto o bajo flujo	0,21	851	6 (4-9)		0,0001	471	418			< 0,001
	Bajo flujo	59	8 (4-12)			27	36			
	Alto flujo	34	10,5 (7-14)			6	31			

Algunas variables cuantitativas se categorizaron:

+ Para el análisis de la estancia hospitalaria, se excluyeron los casos que fueron remitidos.

++ Para el análisis del uso de antibióticos, se excluyeron los casos que recibieron antibióticos por diagnósticos diferentes a enfermedad respiratoria.

+++ Test estadísticos utilizados para el cálculo de la p:

- Coeficiente de correlación de Spearman para variables cuantitativas
- Prueba U de Mann-Whitney para contraste de variables dicotómica con cuantitativa
- Chi-cuadrado para variables categóricas

Nota: ++ No recibió antibiótico, se refiere al grupo que no recibió antibiótico vs los que recibieron antibiótico porque el clínico diagnosticó neumonía bacteriana. Se excluyeron aquellos casos que recibieron monoterapia con macrólido o antibióticos por otra causa distinta a enfermedad respiratoria.

Fuente: elaboración propia.

Variables de laboratorio

No prolongaron la hospitalización la PCR a diferentes valores (< 20, 20-40, 40-80 o > 80 mg/L) ($p = 0,183$), independientemente de la presencia o no del VSR, el número de leucocitos ($p = 0,68$) ni el recuento absoluto de neutrófilos ($p = 0,34$); en cambio, la presencia del vsr solo o coinfectado con otros virus, sí prolongó la hospitalización ($p < 0,01$). Es de anotar que el hecho de haber coinfección del vsr con otros virus, comparado con la infección por el solo vsr, no constituyó un factor que aumentara los días de hospitalización ($p = 0,79$). La coinfección viral con el vsr ($p = 0,815$)

no favoreció el uso de antibióticos, pero sí el conteo absoluto de neutrófilos a diferentes puntos de corte: mayor de 5000 (43 % vs 72 %, $p < 0,0001$), mayor de 8000 (49,7 % vs 78,7 %, $p < 0,0001$), mayor de $10.000 \times \text{mm}^3$ (51 % vs 82 %); el mayor valor de la PCR (< 20 mg/dl 45 %, 20-40 mg/dl 70,7 %, 40-80 mg/dl 76,4 %, > 80 mg/dl 84,6 %, $p < 0,001$), el mayor número de los leucocitos ($p < 0,001$) y la presencia del vsr, que recibió el 49 % de los vsr negativos vs el 56 % de los vsr positivos ($p = 0,044$), pero esta última asociación solo se advirtió cuando se incluyeron los macrólidos dentro del análisis, pero no cuando se excluyeron ($p = 0,112$) (tabla 3).

Tabla 3. Variables de laboratorios

Variable	Información o categorías de la variable	n	Días de estancia*		P	No recibió antibiótico **		Recibió antibiótico		p***
			Mediana (RIC) ¹	Ro		n, mediana (RIC) ¹	n	n	n, mediana (RIC) ¹	
VSR ²	Negativo	687	6 (3-9)		< 0,0001		382	347		0,112
	Positivo	286	7 (5-10)				135	153		
	Negativo sin A/B	339	4 (2-6)		< 0,0001					
	Positivo sin A/B	126	6 (5-9)							
	Negativo con A/B	321	8 (5-11)		0,3225					
	Positivo con A/B	142	8 (6-11)							
VSR ² Coinfección	No	950	6 (4-9)		0,77		505	486		0,94
	VSR ² solo	262	7 (5-9)				123	139		
	VSR ² + coinfección	23	7 (5-10)				12	14		
Otros virus	Coinfección	23	7 (5-10)		0,0001		12	14		0,461
	Negativo	654	6 (3-9)				363	331		
	Otros virus	33	6 (5-8)				19	16		
	VSR ²	263	7 (5-9)				123	139		
	Coinfección, sin A/B	11	7 (4-8)		0,0001					
	Negativo, sin A/B	322	4 (2-6)							
	Otros virus, sin A/B	17	5 (4-6)							
	VSR ² , sin A/B	115	6 (5-9)							
	Coinfección, con A/B	12	10 (6-12)		0,64					
	Negativo, con A/B	306	8 (5-11)							
	Otros virus, con A/B	15	8 (6-10)							
	VSR ² , con A/B	130	8 (6-11)							

Continúa

Continuación tabla 3. Variables laboratorios

Variable	Información o categorías de la variable	n	Días de estancia*		P	No recibió antibiótico **		Recibió antibiótico		P***
			Mediana (RIC) ¹	Ro		n, mediana (RIC) ¹	n	n	n, mediana (RIC) ¹	
Leucocitos	Mediana (RIC) ¹ : 11030 (8600-15000)	883		0,0115	0,73	429*, 10200 (8100-12790)			491*, 12100 (9100-16900)	P < 0,0001
	< 10000	347	7 (4-9)				202	163		
	10000- < 15000	311	7 (4-9)				161	172		
	15000- < 20000	143	7 (4-9)		0,936		49	97		< 0,0001
	> = 20000	82	6,5 (4-10)				17	69		
Neutrófilos	Mediana (RIC) ¹ : 4200 (2430-6990)	882		0,0408	0,226	429*, 3310 (2020-4988)			490*, 5615 (3294-8745)	< 0,001
	< 8000	711	7 (4-9)				391	349		
	> = 8000	171	7 (5-9)		0,388		38	141		< 0,0001
PCR ³ (mg/l)	Mediana (RIC) ¹ : 14,4 (3,2-39,5)	774		0,053	0,132	353*, 5,3 (0,9-18,1)			452*, 24,1, (8,9-53,8)	< 0,001
	< 20	449	7 (4-9)				271	198		
	20- < 40	135	7 (5-10)				40	96		
	40-80	119	7 (5-9)		0,182		30	94		< 0,001
	> = 80	71	8 (5-10)				12	64		

*Número total de casos

¹ RIC: rango intercuartílico² VSR: virus sincitial respiratorio³ PCR: proteína C reactiva

Algunas variables cuantitativas se categorizaron

+ Para el análisis de la estancia hospitalaria, se excluyeron los casos que fueron remitidos.

++ Para el análisis del uso de antibióticos, se excluyeron los casos que recibieron antibióticos por diagnósticos diferentes a enfermedad respiratoria.

+++ Test estadísticos utilizados para el cálculo de la p:

- Coeficiente de correlación de Spearman para variables cuantitativas
- Prueba U de Mann-Whitney para contraste de variables dicotómica con cuantitativa
- Chi-cuadrado para variables categóricas

Fuente: elaboración propia.

Variables radiológicas

Prolongaron la estancia hospitalaria la presencia radiológica de consolidación o derrame pleural, con respecto a no tomar la radiografía o que esta fuese interpretada como normal ($p < 0,001$).

La presencia de consolidación radiológica o derrame pleural aumentó el uso de antibióticos

cuando se comparó con radiografía de tórax normal o no tomada ($p < 0,001$), independientemente del resultado del panel viral.

En algunas variables asociadas con la prolongación de la estancia hospitalaria, se encontró que tal asociación solo ocurre para el grupo de niños que recibió antibiótico.

Tabla 4. Variables radiológicas

Variable	Información o categorías de la variable	n	Días de estancia, mediana (rango intercuartílico)	P	No recibió antibiótico **	Recibió antibiótico	P
Radiografía de tórax	No se tomó	83	3 (2-7)	0,0001			< 0,0001
	Consolidación	162	7 (5-10)		29	143	
	Consolidación + derrame	3	15 (8-18)		1	4	
	Normal	58	5,5 (2-8)		55	16	
	Otros hallazgos	662	6 (4-9)		355	321	
Consolidación	No	720	6 (4-9)	0,0007	410	337	< 0,0001
	Sí	165	7 (5-10)		30	147	

* Iguales signos y abreviaturas que los de la tabla 2.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El análisis de los resultados y su comparación con la literatura debe partir del hecho de que, aunque hay factores asociados a la gravedad de la IRAB que pueden prolongar la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos, circunstancias locales pueden modificar el curso de la enfermedad, como, en nuestro caso, la altura sobre el nivel del mar y las condiciones socioeconómicas.

La lactancia materna por más de tres meses constituye un factor protector en lo que respecta a la frecuencia y mortalidad por IRA (31), principalmente por virus diferentes al VSR (32), ya que una duración menor de cuatro meses o su ausencia pueden constituir un factor de mayor gravedad (11). Esto coincide con lo que evidenciamos, en razón a que el tiempo mayor de lactancia se asoció con un menor tiempo de hospitalización. Encontramos que el número de hermanos no influyó en la duración hospitalaria, a pesar de que se ha descrito que su presencia representa un factor de riesgo para adquirir infecciones respiratorias en edades más tempranas, más frecuentes (31), de mayor gravedad (28) y de una mayor duración hospitalaria (32). Dentro de los asistentes a guardería la estancia hospitalaria fue menor en el subgrupo donde se utilizaron antibióticos, conjeturando que exposiciones previas a diversos patógenos estuvieran estimulando el sistema inmune, disminuyendo la gravedad de estos cuadros, aunque se desconoce

el estado vacunal de estos niños. Pese a que las noxas ambientales se describen como factores de riesgo de mayor gravedad para la NAC (11), no pudimos hallar su relación con una mayor estancia hospitalaria o el uso de antibióticos. Igualmente, ni el nacimiento ni el peso, la talla, la edad gestacional o el hecho de ser pretérmino prolongaron la hospitalización, aunque se ha descrito que el bajo peso al nacer se asocia con esta situación (32), especialmente en los menores de 29 semanas, ya que no se benefician del paso de anticuerpos maternos, lo que aumenta el riesgo de severidad (4).

La menor edad prolongó la hospitalización, factor ya descrito por otros autores (33), a pesar de su mayor asociación con las infecciones virales (11). Las enfermedades pulmonares respiratorias crónicas y las cardiopatías congénitas son causas de riesgo para IRAG (2) (34), pero no advertimos que la displasia broncopulmonar prolongara la hospitalización y en la cardiopatía congénita esto sucedió solo cuando requirió manejo antibiótico, aunque ninguna de las dos aumentó su uso. Ni la noxa de contagio, el retraso psicomotor o la duración de los síntomas antes de la hospitalización aumentaron la estancia hospitalaria, ya documentadas en otros trabajos (32). La fiebre al ingreso se ha conectado con una mayor duración hospitalaria (33) y, si bien esto no lo evidenciamos, sí lo notamos con la mayor temperatura durante las primeras 72 horas de hospitalización.

Por otro lado, la temperatura de ingreso igual o mayor a 39°C durante las primeras 72 horas de hospitalización se asoció con el uso de antibióticos. Así, el clínico supone que la intensidad o duración de la fiebre está más relacionada con las infecciones bacterianas que con las virales, pero todavía no se ha establecido bien esta diferenciación (11), y es así como en el trabajo de Moreno y colaboradores para el *score* de predicción clínica de neumonía bacteriana, a la temperatura se le da un puntaje de 3, mayor que para las otras variables (35). La presencia de taquipnea se vincula con una mayor severidad (33), similar a nuestros hallazgos, porque la presencia de dificultad respiratoria (retracciones y tirajes) y de agregados pulmonares (a la auscultación) prolongaron la hospitalización.

Las saturaciones más bajas al ingreso se han relacionado con la gravedad de la neumonía (11), lo que concuerda con la mayor permanencia hospitalaria que evidenciamos en este grupo. El VSR prolongó la estancia hospitalaria: con este virus se describieron cuadros de bronquiolititis más severos en comparación con los otros virus, especialmente si está coinfectado con el rinovirus (36) (no evaluado en nuestro trabajo). Por otro lado, la coinfección del VSR con los otros virus estudiados, comparados con el VSR solo, no prolongó la estancia hospitalaria. No obstante, en las coinfecciones virales algunos trabajos han mostrado un aumento de la severidad del cuadro clínico (37) (38), pero en otros no se ha podido señalar que esta asociación aumente la morbilidad o mortalidad (39) (40), ya que puede depender de los virus involucrados (41), como en la coinfección entre el virus sincitial respiratorio y el metapneumovirus, a partir de la cual se han reportado estadías hospitalarias más prolongadas, mayor ingreso a unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica (42).

Otro trabajo concluyó que la coinfección viral no prolonga la estancia hospitalaria ni aumenta el recuento de leucocitos, neutrófilos o la PCR, pero sí incrementa el recuento plaquetario (43). Tampoco encontramos que en el hemograma, el conteo de leucocitos, neutrófilos o eosinófilos absolutos se correlacionaran con la estancia hospitalaria; lo mismo ocurrió con la PCR. En la literatura se describen situaciones similares: un estudio describió

que la eosinofilia junto al VSR y el antecedente de asma en la familia se asociaron a una menor intensidad de los síntomas (44). Otro estudio reportó que ni el recuento de glóbulos blancos, el conteo absoluto de neutrófilos o la procalcitonina tuvieron que ver con la severidad de la enfermedad en neumonía sospechada radiológicamente y solo la PCR pudo diferenciar ligeramente entre neumonía leve y severa (18).

Por otra parte, la utilización de antibióticos prolongó la estancia hospitalaria de nuestros pacientes. En un trabajo previamente realizado por nosotros con este mismo grupo de pacientes (30), estos se utilizaron en el 50,9% (536) de todos los casos para enfermedad respiratoria (49%) excluyendo también cuando se utilizaron solo los macrólidos —36 casos—, posiblemente sobreformulados, hecho similar a lo descrito por otros autores, especialmente si tenemos en cuenta que de los que tenían una PCR menor de 20 mg/L, unos leucocitos menores de 15.000 x mm³, un recuento absoluto de neutrófilos menores de 8000 x mm³ y la ausencia de consolidación en la radiografía de tórax, recibieron antibióticos el 42,2%, 47,2%, 47,2% y 45,1%, respectivamente. Las infecciones respiratorias son la causa más frecuente de prescripción de antibióticos, a pesar de que la mayoría son de etiología viral en los menores de 5 años (19), y son una causa frecuente de su prescripción inadecuada (45). El solo hecho de tener una IRAB constituye un factor de riesgo para su formulación (46). En muchas ocasiones esta se hace principalmente por los hallazgos clínicos (19). En una revisión sistemática en el servicio de urgencias se encontró que, de los casos de neumonía, entre el 69 y el 93% recibieron antibióticos (47). Semejante a nuestros hallazgos, en un estudio multicéntrico de algunos servicios de urgencias en Europa, la prescripción de antibióticos para las IRAB se realizó entre el 24 y el 87%, dependiendo de la institución y asociado con la edad (OR 1,51, IC del 95% 1,08-2,13), la duración de la fiebre (OR 1,45, 1,01-2,07), las concentraciones sanguíneas de PCR (OR 2,31, 1,67-3,19) y los resultados de la radiografía de tórax (OR 10,62: 5,65-19,94, para anomalías focales; OR 3,49, 1,59-7,64, para anomalías difusas), razón por la cual no se pudieron explicar las diferencias en el porcentaje

de antibióticos formulados por las características del paciente, la evaluación diagnóstica o las características del hospital (19).

La dificultad que tiene el clínico para decidir el uso o no de los antibióticos en la IRAB se observa en un estudio, en el que a pesar de haber encontrado una etiología bacteriana solo en el 15 % de los casos de neumonía, al 88 % de los hospitalizados se les administró un antibiótico (9), y en otro donde al 81 % de los positivos para un virus respiratorio se les suministró antibióticos (48). También se ha descrito que a cerca del 15 % de los niños hospitalizados por VSR o influenza se les formula antibióticos, pensando en coinfecciones bacterianas (49). La utilización de los test rápidos para el diagnóstico viral en el tracto respiratorio alto, en algunos estudios, ha probado reducción del uso de antibióticos en el servicio de urgencias (47), pero en otros solo la disminución de la estancia hospitalaria, mas no el uso de antibióticos (50). En un artículo los autores describen que el 90 % de los casos de neumonía y el 48 % de las bronquiolitis se tratan con antibióticos (51), a sabiendas de que su uso indiscriminado constituye un factor de riesgo para el aumento de la resistencia bacteriana (52). La guía de la Infectious Diseases Society of America y otros estudios indican que el uso de *test* para virus respiratorios en el manejo de la NAC puede modificar la toma de decisiones, incluida la prescripción y duración de antibióticos (53) (54); pero otros refieren que las técnicas de diagnóstico rápido virales para las enfermedades respiratorias no han demostrado que sirvan para disminuir la prescripción de antibióticos o una menor realización de pruebas de diagnóstico complementarias (analíticas o de imagen) (55). Aunque el VSR se relacionó con un mayor uso de antibióticos, no fue así cuando se coinfectó con otros virus. En una revisión sistemática sobre la procalcitonina en infección respiratoria aguda en adultos, se observó que sirve para definir el inicio y terminación del tratamiento antibiótico sin notar más fallas terapéuticas o mortalidad, reduciendo el promedio de estancia hospitalaria de ocho a cuatro días (56). En nuestra institución, debido a que este examen no lo cubre el sistema de salud, no se realizó en la mayoría de los casos.

El diagnóstico de neumonía se basa en signos y síntomas clínicos, soportado (si existe su disponibilidad) por hallazgos radiológicos; determinar su etiología es complicado por la dificultad para tomar muestras pulmonares, la baja sensibilidad de los hemocultivos y el hecho de que el tracto respiratorio superior está colonizado frecuentemente por múltiples microorganismos, incluso en niños sanos (17). Además, la detección de patógenos por medios moleculares en rinofaringe u orofaringe no diferencia una infección activa o convaleciente, que puede no constituir la causa de la enfermedad. Por otro lado, la detección viral no siempre excluye la coinfección bacteriana (49), a pesar de que algunos consideran que su rápida detección podría reducir el uso de antibióticos (43).

Este importante uso de antibióticos con el VSR podría explicarse por la mayor severidad del cuadro con respecto a los otros virus (57) e incluso su aislamiento no se ha relacionado con la disminución de su uso (58). Por otro lado, un estudio encontró que el uso de PCR multiplex en niños, para el diagnóstico de infección respiratoria, tampoco mostró la disminución de la estancia hospitalaria ni el uso de antibióticos (59). Como actualmente no hay una buena prueba que pueda definir si una infección en la IRAB es causada por un virus o una bacteria, se han diseñado reglas de predicción clínica para orientar el uso de antibióticos basadas en criterios clínicos (edad en años, sexo, duración de la fiebre en días, aspecto enfermo o no, retracciones, tiempo de llenado capilar, saturación menor de 94 %, taquipnea, taquicardia, temperatura) y de laboratorio (PCR en mg/L), que no exhiben una reducción de su uso de manera global, solo en los casos con riesgo leve a moderado (19). La reconsulta se relacionó con un mayor uso de antibióticos, posiblemente vinculada a una sintomatología más prolongada: se describe que cuando esta es mayor o igual a tres días se asocia más a neumonía (15). Se ha visto que el uso de antibióticos en los casos de bronquiolitis no acorta la estancia hospitalaria (60), pero cuando se presenta la coinfección con bacterias, esta se prolonga (32). Con respecto al uso de claritromicina en bronquiolitis, un estudio halló una disminución del uso de broncodilatadores, el O₂ suplementario y la estancia hospitalaria (61),

posiblemente por la modulación que hace de la respuesta inflamatoria que favorece la respuesta Th2, disminuye los niveles séricos de interleuquina 4, interleuquina 8 y eotaxina (62). Contrario a esto, encontramos que cuando se usó la claritromicina, la estancia hospitalaria se prolongó (no diferenciando bronquiolitis de otras entidades respiratorias). Como era de esperarse, los pacientes que requirieron unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica presentaron más complicaciones como la necesidad de tubo de tórax y estancias hospitalarias más largas.

La consolidación o el derrame pleural en la radiografía de tórax constituyeron factores de riesgo para prolongar la hospitalización, ya descritos por otros autores (15) (35). El solo hecho de tomar una radiografía de tórax a un caso de bronquiolitis constituye un factor de riesgo de prescribir antibióticos 22,9 veces mayor y de prolongar la hospitalización de ocho a diez días (63). Los biomarcadores se utilizan para valorar la respuesta del huésped ante una infección e indicar la gravedad de la enfermedad (18), relacionando la leucocitosis y la desviación a la izquierda a infección bacteriana (34). Por otro lado, la procalcitonina y la PCR solo han mostrado una moderada capacidad para discriminar

aquellos con neumonía complicada, necesidad de drenaje torácico o de soporte con vasopresores, de los que no (18). Curiosamente, un estudio reportó que los niños con neumonía manejados intrahospitalariamente, comparados con los ambulatorios, tuvieron una menor respuesta inflamatoria (expresada en la temperatura corporal, recuentos de leucocitos, recuentos de neutrófilos y PCR más bajos), de lo que se infiere la presencia viral o coinfecciones virales y bacterianas más frecuentes en los intrahospitalarios que en los ambulatorios (17). Otro trabajo realizado en niños agudamente enfermos (incluida neumonía) para infección severa, la PCR con un punto de corte menor o igual a 20 mg/L tuvo una sensibilidad de 73,1 % y especificidad de 63,9 %, un valor predictivo negativo de 97,7 % y un valor predictivo positivo de 10,2 %, pero con un punto de corte igual o mayor a 80 mg/L la sensibilidad fue de 35,0 %, especificidad de 94,8 %, valor predictivo negativo de 96,3 % y valor predictivo positivo de 27,3 % (65).

En la tabla 5 se observan las principales variables y su asociación con la formulación de antibióticos.

Con frecuencia el clínico se basa en varios parámetros para decidir la formulación o no de

Tabla 5. Rendimiento de algunas variables y medida de asociación para el uso de antibióticos

Variable	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	LR +	LR -	% correctamente clasificado	ROC	OR	IC 95 %
PCR (mg/l)	20	56,2	76,8	2,42	0,57	65,22	0,67	2,1	1,77-2,48
	40	35	88,1	2,94	0,74	58,26	0,67	2,1	1,77-2,48
	80	14,2	96,6	4,17	0,89	50,3	0,67	2,1	1,77-2,48
Leucocitos > 15000/mm ³		33,81	84,62	2,2	0,78	57,5	0,59	2,8	2,03-3,88
Neutrófilos/mm ³	4500	61,43	70,63	2,09	0,546	63,72	0,698	1,0002	1,00017-1,00026
Neutrófilos > 8000/mm ³		28,78	91,14	3,25	0,78	57,89	0,6	4,16	2,83-6,12
Temperatura máxima (°C)	38	62	71,26	2,16	0,53	66,7	0,68	2,38	2,0-2,82
Consolidación en Rx de tórax		29,79	93,39	4,5	0,75	60,17	0,64	6	3,88-9,5
Consultas previas		34,55	77,34	1,52	0,84	56,31	0,56	1,8	1,35-2,4

Fuente: elaboración propia.

antimicrobianos, como los antecedentes, el examen físico y los resultados de laboratorio. Encontramos que cada una de las variables descritas por separado tienen por sí solas una buena especificidad (en general mayores del 80 %), que mejoran al combinarlas; las de mayor rendimiento para la asociación de solo dos variables son la presencia de consolidación en la radiografía de tórax con la PCR por encima de 20 mg/L (mayor del 96 %) y cuando se combinan las variables a una temperatura mayor a 39 °C, presencia de consolidación, recuento de leucocitos mayor de 15.000 × mm³ y neutrófilos mayor de 8000 × mm³, aumenta aún más su especificidad (llega casi al 100 %). Teniendo en cuenta los odds ratio (OR) de las variables asociadas significativamente con la prescripción de antibióticos,

se construyó un instrumento para estimar la probabilidad de formular antibiótico para cada caso con la llegada del paciente a urgencias (tabla 6).

Por el análisis de la curva ROC para los diferentes puntos de corte, se observa que esta escala logra discriminar adecuadamente a quiénes se les administrará antibiótico con una exactitud del 76 % (IC 95 %, 73-79 %), siendo el punto de corte con mayor rendimiento de 4 puntos (S: 69 %, E: 72 %, LR+: 2,44, LR-: 0,43), seguido por 3 puntos (S: 86 %, E: 45 %, LR+: 1,57. LR-: 0,3), tal como se observa en la figura 1.

Es necesario, como también lo anotan otros autores (46), disponer de métodos diagnósticos rápidos con una buena sensibilidad y especificidad, que puedan determinar tempranamente si la infección

Tabla 6. Puntuación dada a las variables que resultaron significativamente asociadas con la indicación de antibiótico, asignada de acuerdo con los OR calculados por regresión logística multivariada

Variable	0	1	2	3	4
Consultas previas	No	Sí			
Temperatura	< 39 °C	> 39 °C			
Hallazgos radiológicos	Normal		Otros hallazgos		Consolidación
PCR (mg/l)	< 20	20-40	40-80	>80	
Leucocitos (/mm ³)	< 15.000	> 15.000			
Neutrófilos (/mm ³)	< 8000	> 8000			

Fuente: elaboración propia.

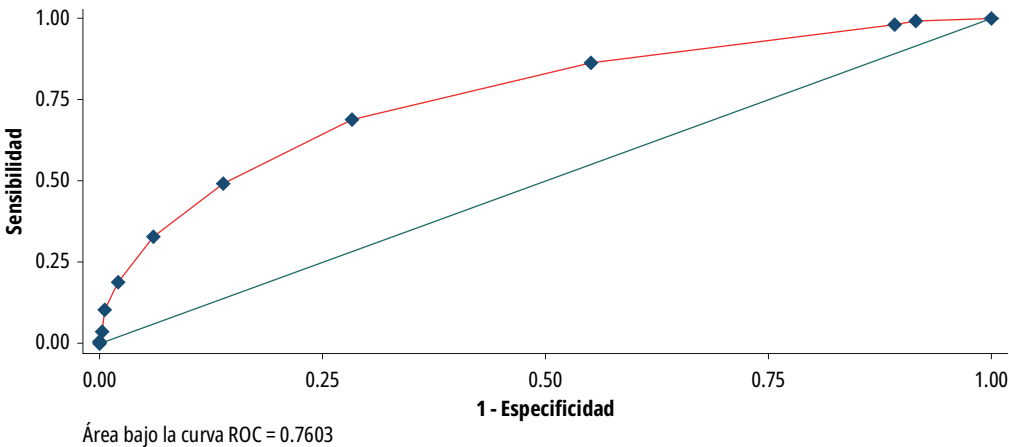


Figura 1. Área bajo la curva ROC para los diferentes puntos de corte de la escala que combina las variables descritas en la tabla 6

Fuente: elaboración propia.

es viral o bacteriana. Pero actualmente en muchos centros, con los elementos clínicos, de laboratorios rutinarios o radiológicos de que disponen, por sí solos, no es posible predecir la etiología de una neumonía (34). Esto ha hecho que se desarrollen escalas de predicción como la Bacterial Pneumonia Score, que contempla hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio como edad mayor o igual a nueve meses, temperatura axilar mayor o igual a 39 °C, recuento absoluto de neutrófilos mayores o iguales a 8000/mm³ y bandas mayores o iguales a 5 %, junto con los criterios radiológicos descritos por Khamapirad. Un valor mayor o igual a 4 de este puntaje se relaciona con neumonía bacteriana con una sensibilidad del 100 %, especificidad del 93,8 %, valor predictivo positivo del 75,8 % y valor predictivo negativo del 100 %, para diferenciar neumonía bacteriana de neumonía viral (35). Esta escala debería aplicarse en diferentes poblaciones para ver si en todas tiene una utilidad similar. Otro factor que ayudaría a la reducción del uso innecesario de antibióticos es la adherencia a las guías de prácticas institucionales (46).

La fortaleza de nuestro trabajo radica en el tamaño de la muestra, tener un solo caso perdido, haber involucrado a todos los menores de 5 años hospitalizados por IRAG y el hecho de que todos tuvieran estudio del panel viral. Es de resaltar que el trabajo se realizó en niños de estrato socioeconómico bajo, que viven por encima de 2500 m s. n. m. Existen pocos trabajos con estas mismas características.

Dentro de las debilidades podemos anotar que se trata de un trabajo retrospectivo transversal con las limitaciones propias de este tipo de estudios, la falta de estandarización en el manejo de los pacientes, no disponer de su estado vacunal, demoras en el egreso propias de la espera del O₂ domiciliario, el estudio viral (solo siete virus) por inmunofluorescencia y no por reacción en cadena de la polimerasa o PCR multiplex y el hecho de no estudiar la influencia de la contaminación ambiental.

Conclusiones

Evidenciamos un sobreuso de antibióticos, similar a lo reportado por otros autores, teniendo en

cuenta las dificultades que existen con los métodos rutinarios para diferenciar infección viral de bacteriana, ya discutidos en la introducción. Notamos que con unos pocos criterios clínicos o de ayudas diagnósticas el clínico decide la utilización de los antimicrobianos. Este conocimiento puede ayudar a reforzar el aprendizaje de sus alcances y limitaciones. Por otro lado, la variabilidad en la frecuencia para formular antibióticos que se da en diversas instituciones, abre una ventana para mejorar, siguiendo los modelos más exitosos.

El solo hecho de disminuir esta sobreformulación podría reducir, por lo menos en nuestra institución, la estancia hospitalaria, además de representar otras ventajas como los costos, los eventos adversos y la resistencia microbiana. Como no existe un *gold standard* para el diagnóstico de neumonía bacteriana (19), en los sitios donde los recursos son limitados, se insiste en el análisis juicioso del entorno epidemiológico, el examen físico y la evolución clínica, sumado a una cuidadosa interpretación de los laboratorios (incluida la detección de antígenos respiratorios) e imagenológicos rutinarios (reconociendo sus limitaciones, tanto de los laboratorios como de las imágenes), a lo que se debería sumar una mayor utilización de la procalcitonina, el uso de las escalas de predicción de neumonía bacteriana, la adherencia a las guías de manejo y, por último, la implementación de los programas de optimización de uso de antibióticos (PROA) (66), como elementos que han demostrado servir para reducir la sobreformulación, mientras que exámenes de más reciente aparición, con mayores sensibilidades y especificidades, disminuyen sus costos y se popularizan, como las pruebas moleculares y los perfiles inmunes del transcriptoma del huésped, hasta que, por último, se cuente con métodos precisos, rápidos y accesibles que diferencien la infección viral de la bacteriana (o su coinfección) en la IRAB.

Aún falta mucho por investigar sobre la enfermedad respiratoria en niños, primera causa de hospitalización en pediatría, conocimientos que ayudarán a desarrollar nuevas estrategias que mejoren su diagnóstico y manejo, optimizando recursos y evitando la sobreutilización de antibióticos. En general, el comportamiento de la IRAB de los

niños hospitalizados en nuestra institución, dentro del contexto de la altura sobre el nivel del mar y el bajo estrato socioeconómico de los niños tratados, fue similar a lo descrito en otros trabajos, aunque no encontramos que el número de hermanos, los asistentes a guardería, la presencia de noxas ambientales o la prematurez prolongaran la hospitalización.

Agradecimientos

Los autores expresamos nuestro agradecimiento a la médica epidemióloga Narda Olarte E. y al enfermero jefe del grupo de epidemiología Alberto Valderrama, quienes formaron parte del primer trabajo desarrollado con este mismo grupo de pacientes. También agradecemos a las doctoras María Lucía Cock Genney, Doris Consuelo Vargas y Jennifer Moreno Villamizar, por su participación en la recolección de la información, base fundamental para su ulterior desarrollo.

Referencias

- Ochoa Vásquez LC. Componente de infección aguda en AIEPI. Neumología pediátrica. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Posada Saldarriaga R, ed. Bogotá: Editorial Distribuna. 2016.
- Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Feb 19;18(2):447. <https://doi.org/10.3390/ijms18020447>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Guía No. 42; 2014.
- Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. *Pediatrics in Review.* 2019 Nov;40(11):568-74. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0260>
- Welliver Sr RC. Bronchiolitis and Infectious Asthma. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Cherry JD, Steinbach W, Harrison G, Hotez P, Kaplan Sh. L. eds. 8th. Amsterdam: Elsevier; 2019.
- Zomer-Kooijker K, et al. Decreased Lung Function Precedes Severe Respiratory Syncytial Virus Infection and Post-Respiratory Syncytial Virus Wheeze in Term Infants. *Eur Respir J.* 2014 Sep;44(3):666-74. <https://doi.org/10.1183/09031936.00009314>
- Shah SS, Bradley JS. Pediatric Community-Acquired Pneumonia. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Cherry JD, Steinbach W, Harrison G, Hotez P, Kaplan Sh. L., eds. 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019.
- The Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of Severe Pneumonia Requiring Hospital Admission in Children without HIV Infection from Africa and Asia: The PERCH Multi-Country Case-Control Study. *Lancet.* 2019 Ago 31;394: 757-79. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30721-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30721-4)
- Jain S, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405870>
- Ministerio de Salud. Lineamientos para la prevención, diagnóstico, manejo y control de casos de Influenza. Subdirección de Enfermedades Transmisibles Dirección de Promoción y Prevención Dirección de Epidemiología y Demografía; 2018.
- Andrés-Martín A, et al. Documento de consenso sobre la neumonía adquirida en la comunidad en los niños. SENP-SEPAR-SEIP. *Arch Bronconeumol.* 2020 Nov;56(11):725-741. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.025>
- Andrés-Martín A, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Bar).* 2012 Mar;76(3):162e1-162e18. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.09.011>
- Lin CY, et al. Increased Detection of Viruses in Children with Respiratory Tract Infection Using PCR. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020 Ene 15;17(2):564-77. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020564>
- Virkki R, et al. Differentiation of Bacterial and Viral Pneumonia in Children. *Thorax.* 2002;57(5):438-441. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.5.438>
- Mena Galviz LS, et al. Diagnóstico etiológico de la neumonía: un problema en la práctica clínica pediátrica. *MÉD.UIS.* 2020;33(1):39-52. <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n1-2020005>
- Galván J, et al. Revisión sobre las infecciones no bacterianas del aparato respiratorio: neumonías víricas. *Arch Bronconeumol.* 2015 Nov;51(11):590-7. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.015>
- Gavrieli H, et al. Unique Features of Hospitalized Children with Alveolar Pneumonia Suggest Frequent Viral-Bacterial Coinfections. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Jul;39(7):586-590. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002639>

18. Florin TA, et al. Biomarkers and Disease Severity in Children with Community-Acquired Pneumonia. *Pediatrics*. 2020 Jun 1;145(6):e20193728. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3728>
19. van de Maat JS, et al. Evaluation of a Clinical Decision Rule to Guide Antibiotic Prescription in Children with Suspected Lower Respiratory Tract Infection in The Netherlands: A Stepped-wedge Cluster Randomized Trial. *PLoS Med*. 2020 Ene 31;17(1):e1003034. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003034>
20. Scotta MC, et al. Pneumonia in Children. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Wilmott RM, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A., eds. 9th edition. Filadelfia: Elsevier; 2019.
21. Kelly MS, Sandora TJ. Community-Acquired Pneumonia. En: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Kliegman RM, St Geme J., eds. 21 Ed. Cap 428. Elsevier; 2020.
22. Sahoo B, et al. C-reactive Protein as a Diagnostic Marker of Bacterial Infection in Febrile Children. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018 Mar;12(3):SC05-SC08. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/34233.11259>
23. Engelmann I, et al. Diagnosis of Viral Infections using Myxovirus Resistance Protein A (MxA). *Pediatrics*. 2015 Abr;135(4):e985-e993. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1946>
24. Mahajan P, et al. Association of RNA Biosignatures with Bacterial Infections in Febrile Infants aged 60 Days or Younger. *JAMA*. 2016 Ago 23;316(8):846-857. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9207>
25. Coffman FD. Chitinase 3-Like-1 (CHI3L1): A Putative Disease Marker at the Interface of Proteomics and Glycomics. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2008 Dic 2;45:531-562. <https://doi.org/10.1080/10408360802334743>
26. van Houten CB, et al. A Host-Protein Based Assay to Differentiate Between Bacterial and Viral Infections in Preschool Children (OPPORTUNITY): A Double-Blind, Multicentre, Validation Study. *Lancet Infect. Dis*. 2017 Apr;17(4):431-440. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30519-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30519-9)
27. García-Salido A, et al. CD64 on Monocytes and Granulocytes in Severe Acute Bronchiolitis: Pilot Study on its Usefulness as a Bacterial Infection Biomarker. *J Leukoc Biol*. 2018 May; 103(5):965-971. <https://doi.org/10.1002/JLB.4AB0417-152RRR>
28. Pérez Sanz J. Bronquitis y bronquiolitis. *Pediatr Integral*. 2016;XX(1):28-37. https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx01/03/n1-028-037_JosuePerez.pdf
29. Choudhuri JA, et al. Effect of Altitude on Hospitalizations for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2016 Feb 1;117(2):349-356. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2795>
30. López P, et al. Caracterización de la enfermedad respiratoria baja en pacientes menores de 5 años, hospitalizados en un centro de 3º nivel. *Rev Med*. 2016 Jul-Dic;24(2):47-57. <https://doi.org/10.18359/rmed.2640>
31. Bueno Campaña MM, et al. Lactancia materna y protección contra las infecciones respiratorias en los primeros meses de vida. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012;13(50):213-24. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1139-76322011000200004
32. Ramos-Fernández JM, et al. Epidemiología de los ingresos por bronquiolitis en el sur de Europa: análisis de las epidemias 2010-2015. *An Pediatr (Barc)*. 2017 Nov;87(5):260-268. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.10.002>
33. Carrillo Bayona JA, et al. Radiografía de tórax y estancia hospitalaria en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias bajas. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2017;84(1):15-20. <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp171d.pdf>
34. Abram L, et al. Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Recomendaciones para el manejo de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/Subcom.Abram.pdf>
35. Moreno L, et al. Development and Validation of a Clinical Prediction Rule to Distinguish Bacterial from Viral Pneumonia in Children. *Ped Pulm*. 2006 Abr;41(4):331-7. <https://doi.org/10.1002/ppul.20364>
36. Cunningham S. Bronchiolitis. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract In Children*. Wilmott RW, Deterding R, Li A, Ratjen F, Sly P, Zar HJ, Bush A., eds. 9th. ed.; 2019.
37. Yoshida LM, et al. Respiratory Syncytial Virus: Co-infection and Paediatric Lower Respiratory Tract Infections. *Eur. Respir. J*. 2013 Ago;42(2):461-469. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101812>
38. Semple MG, et al. Dual Infection of Infants by Human Metapneumovirus and Human Respiratory Syncytial Virus is Strongly Associated with Severe Bronchiolitis. *J. Infect. Dis*. 2005 Feb 1;191:382-386. <https://doi.org/10.1086/426457>
39. Xepapadaki P, et al. Human Metapneumovirus as a Causative Agent of Acute Bronchiolitis in Infants.

- J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol. 2004 Jul;30:267-270. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2003.12.012>
40. Lau SK, et al. Clinical Features and Complete Genome Characterization of a Distinct Human Rhinovirus (HRV) Genetic Cluster, Probably Representing a Previously Undetected HRV Species, HRV-C, Associated with Acute Respiratory Illness in Children. J. Clin. Microbiol. 2007 Nov;45(11):3655-3664. <https://doi.org/10.1128/JCM.01254-07>
41. Reina J, Dueñas J. Coinfecciones respiratorias entre los virus gripales y el virus respiratorio sincitial (2014-2017). An Pediatr (Barc). 2019;90(2):118-23. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.02.011>
42. savalnet.com.py [Internet]. Paraguay: Jofré ML; 2007. Virus respiratorios emergentes. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl>
43. Chien-Yu L, et al. Increased Detection of Viruses in Children with Respiratory Tract Infection Using PCR. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020 Jan;17(2):564. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020564>
44. Midulla F, et al. How Respiratory Syncytial Virus Genotypes Influence the Clinical Course in Infants Hospitalized for Bronchiolitis. J Infect Dis. 2019;219(4):526-34. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy496>
45. Shively NR, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescribing in Primary Care Clinics within a Veterans Affairs Health Care System. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jul 27;62(8):e00337-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00337-18>
46. Ruvinsky S, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. Rev Panam Salud Pública. 2011 Dic;30(6):580-5. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9417>
47. van de Voort EMF, et al. Antibiotic use in Febrile Children Presenting to the Emergency Department: A Systematic Review. Front. Pediatr. 2018 Oct 8;(6):1-14. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00260>
48. Kenneth Escobar K, et al. Tendencia terapéutica en neumonía adquirida en la comunidad de origen viral en niños menores de 2 años. Neumología Pediátrica. 2010;5(sup 1):13. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562016000200005
49. Prieto LM, Villaverde S. Pneumonia in Children: The Role of Rapid Diagnostic Tests for Virus in Antimicrobial Stewardship. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020 May;38(5):203-5. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.01.023>
50. Li-Kim-Moy J, et al. (2016). Utility of Early Influenza Diagnosis Through Point-Of-Care Testing in Children Presenting to an Emergency Department. J Paediatr Child Health. 2016 Abr;52(4):422-9. <https://doi.org/10.1111/jpc.13092>
51. Ferrero F, et al. Effectiveness and Safety of a Clinical Decision Rule for Guiding the Management of Children with Pneumonia Vaccinated against Pneumococcal Disease. A Controlled Clinical Trial. Arch Argent Pediatr. 2015 Oct;113(5):397-403. <https://doi.org/10.1590/S0325-00752015000500004>
52. Nasrin D, et al. Effect of Beta Lactam Antibiotic Use in Children on Pneumococcal Resistance to Penicillin: Prospective Cohort Study. BMJ. 2002 Ene 5;324(7328):28-30. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7328.28>
53. Bradley JS, et al. Executive Summary: 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 Oct;53(7):617-30. <https://doi.org/10.1093/cid/cir625>
54. Keske S, et al. The Rapid Diagnosis of Viral Respiratory Tract Infections and its Impact on Antimicrobial Stewardship Programs. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(4):779-783. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3174-6>
55. Marimón JM, Navarro-Marí JM. Métodos de diagnóstico rápido de las infecciones respiratorias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017;35(2):108-115. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.007>
56. Schuetz P, et al. Procalcitonin to Initiate or Discontinue Antibiotics in Acute Respiratory Tract Infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;10. Art. No.: CD007498. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007498.pub2>
57. Yogev R. Respiratory Syncytial Virus, Antibiotics, and the Critical Care Dilemma. Pediatr Crit Care Med. 2010 May 1;11(3):434-6. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181cbdcf8>
58. Thibeault R, et al. Antibiotic use in Children is not Influenced by the Result of Rapid Antigen Detection Test for the Respiratory Syncytial Virus. J Clin Virol. 2007 Jul;39(3):169-74. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.04.013>
59. Krause JC, et al. The Role of Multiplex PCR in Respiratory Tract Infections in Children. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(38):639-45. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0639>
60. Farley R, et al. Antibiotics for Bronchiolitis in Children under two Years of Age. Cochrane Database

- Syst Rev. 2014 Oct;9(10):CD005189. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005189.pub4>
61. Tahan F, et al. Clarithromycin in the Treatment of RSV Bronchiolitis: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Eur Respir J*. 2007;29(1):91-97. <https://doi.org/10.1183/09031936.00029206>
62. Zhang Y, et al. Effects of Macrolides on Airway Microbiome and Cytokine of Children with Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Microbiol Immunol*. 2019;63(9):343-349. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12726>
63. Wrotek A, et al. Chest Radiography in Children Hospitalized with Bronchiolitis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1222:55-62. https://doi.org/10.1007/5584_2019_435
64. Torres F, et al. Capacidad para predecir etiología con la radiografía de tórax en niños hospitalizados con neumonía. *Arch. Argent. Pediatr*. 2006;104(2):106-108. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752006000200004&script=sci_abstract
65. Verbakel JY, et al. Point-of-care C Reactive Protein to Identify Serious Infection in Acutely Ill Children Presenting to Hospital: Prospective Cohort Study. *Arch Dis Child*. 2018 May;103:420-426. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312384>
66. Weragama K, et al. (2021). Paediatric Antimicrobial Stewardship for Respiratory Infections in the Emergency Setting: A Systematic Review. *Antibiotics*. 2021 Nov 8;10(11):1366. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111366>