



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN CONTINUA E INVESTIGACIÓN
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA**

**ESCALA DE EDRAR COMO PREDICCIÓN CLÍNICA SIMPLE PARA LA EVALUACIÓN DE LA
GRAVEDAD EN NIÑOS CON SÍNDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO EN HOSPITAL
PEDIÁTRICO LEGARIA DURANTE EL AÑO 2012**

TIPO DE INVESTIGACIÓN

EPIDEMIOLOGICA

PRESENTA

DRA. NELLY ALEIDA MURILLO MATEOS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA

EN PEDIATRIA

DIRECTOR DE LA TESIS.

**DR. URIEL LEONARDO CAMELA ESPINOSA
2014**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESCALA DE EDRAR COMO PREDICCIÓN CLÍNICA SIMPLE PARA LA EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD EN NIÑOS CON SÍNDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO EN HOSPITAL PEDIÁTRICO LEGARIA DURANTE EL AÑO 2012

Dra. Nelly Aleida Murillo Mateos

Vo. Bo.

Dr. Luis Ramiro García López

**Titular del Curso de Especialización
en Pediatría**

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

**ESCALA DE EDRAR COMO PREDICCIÓN CLÍNICA SIMPLE PARA LA EVALUACIÓN DE LA
GRAVEDAD EN NIÑOS CON SÍNDROME BRONQUIAL OBSTRUCTIVO EN HOSPITAL
PEDIÁTRICO LEGARIA DURANTE EL AÑO 2012**

ASESORES DE TESIS.

**DR. URIEL LEONARDO CAMELA ESPINOSA
JEFE DE SERVICIO DE SERVICIO DE LACTANTES EN H.P. L.**

Agradecimientos

A mi madre; el ángel que está siempre conmigo. Gracias mil veces más.

Dr. Camela; por los conocimientos hacia los residentes pequeños, y porque es digno ejemplo de trato a los pacientes

Dr. Basulto; por el apoyo en todo momento en las cuestiones académicas

A mis amigos; por el ejemplo de la lealtad,

Mis compañeros de residencia; por el aprendizaje brindado por parte de mis R3, y la confianza de los residentes menores, pero sobretodo a mis hermanos de generación, por compartir las jornadas de trabajo y ser siempre un equipo.

INDICE

I Portada.....	2
II. Autorizaciones.....	3
III Asesores de tesis.....	4
IV. Agradecimientos y dedicatorias	5
V. Índice.....	6
VI. Resumen.....	7
VII. Planteamiento del problema.....	9
VIII Marco teórico.....	9
IX Objetivos.....	21
IX.I Objetivos generales.....	21
IX.II Objetivos específicos.....	21
X Hipótesis.....	21
XI Material y métodos.....	21
XI.I Tipo de estudio.....	22
XI.II Criterios de selección.....	22
XI.III Descripción del estudio por etapas.....	23
XI.IV Variables.....	24
XII. Resultados y análisis.....	27
XII.I Análisis de Resultados.....	28
XII.II Discusión	31
XIV Conclusiones.....	32
XV Anexos.....	33
XV.I Anexo. 1. Instrumento de recolección de datos.....	33
Bibliografía.....	34

Escala De EDRAR como predicción clínica simple para la evaluación de la gravedad en niños con síndrome bronquial obstructivo en Hospital Pediátrico Legaria durante el año 2012

Autores: * Murillo Mateos Nelly Aleida, ** Dr. Camela Espinosa Uriel Leonardo

*Residente de 3er año de Pediatría, **Jefe de Servicio de Lactantes del Hospital Pediátrico Legaria

RESUMEN

La infección respiratoria baja aguda es una causa importante de morbimortalidad en la infancia.¹ Además de la mortalidad y morbilidad ocasionadas, esta patología insume importantes recursos de salud, particularmente cuando se requiere hospitalización. En México representa 23-45% de los egresos hospitalarios (dependiendo de la época del año). En el orden nacional, en 2005 las infecciones respiratorias agudas bajas fueron responsables de 65.475 egresos hospitalarios en menores de 5 años, un 21,2% del total.

Es muy frecuente que estas entidades clínicas se manifiesten por medio del denominado "síndrome bronquial obstructivo" (SBO).

Como además de los signos clínicos nombrados, este síndrome puede acompañarse de grados variables de hipoxemia, uno de los principales objetivos del tratamiento es evitar o resolver oportunamente la hipoxemia que este cuadro puede generar. Esta condición decidirá si el paciente requerirá hospitalización inmediata.

En muchas situaciones clínicas se ha demostrado que las reglas de predicción o escalas de puntaje que reúnen varios elementos para predecir un resultado tienen mejor desempeño que el empleo de elementos clínicos aislados.

El objetivo del presente estudio fue validar prospectivamente la herramienta clínica de predicción para evaluar la gravedad de niños con SBO utilizada por el Ministerio de Salud de Argentina (EDRAR). Hipotesis: La Escala EDRAR puede ser herramienta que se utilizará con fines de tamizaje, dada su significancia estadística, en el Hospital Pediátrico Legaria. Material y método: Tipo de estudio: Epidemiológico.

Poblacion de estudio. Pacientes de sexo masculino y femenino en edad pediátrica 1 mes a 2 años de edad, que ingresan al Hospital Pediátrico Legaria con diagnóstico de Síndrome Bronquial Obstructivo en el periodo del primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2013

Lugar de estudio: Hospital Pediátrico Legaria. SSA Distrito Federal con Calzada Legaria periodo de estudio: Del 01 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2012.

Se realizó una revisión exhaustiva del sustento bibliográfico del Hospital Pediátrico Legaria y se seleccionó la que se consideró adecuada para el estudio. El procesamiento de la información se realizó a través de métodos computarizados con el programa estadístico SPSS y el Programa Excel, la presentación de los resultados se realizó con tablas y gráficos las cuales presentan la información a través de frecuencias, medias y porcentajes.

Análisis estadístico: Se definió un tamaño muestral mínimo para la validación de la regla de predicción de 200 casos, teniendo en cuenta una sensibilidad de 100% y especificidad de 86,4 % evidenciadas por una regla de clínica similar.

Resultados: Se seleccionaron 200 expedientes de pacientes de 1 mes a 2 años de edad del Hospital Pediátrico Legaria por SBO en el período mencionado. A todos se les registró edad, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, SaO₂, uso de músculos accesorios de la respiración, presencia de sibilancias y de cianosis, según lo descrito en "Métodos"

La escala de dificultad respiratoria mostró mejor capacidad diagnóstica en sus intervalos extremos (≤ 4 y ≥ 9).

Discusión: Esta escala mostró mejor capacidad diagnóstica en sus extremos (leve y grave).

En la selección de los componentes de cualquier regla de predicción es fundamental asegurar la asociación entre ellos y la medida de resultado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por la enorme prevalencia de la patología es requerida una herramienta estudiada que se pueda emplear a diario para decidir la conducta a tomar, y que además posea el diseño y la metodología adecuados para alcanzar dicho objetivo.

Por otra parte, será importante la exploración de diversos niveles de SaO₂ para definir hipoxemia, permitiendo verificar el comportamiento de la escala en el intervalo de SaO₂. Esto es particularmente importante ya que, se han sugerido diversos límites de SaO₂ para definir hipoxemia en niños, además del uso indiscriminado de Oxígeno suplementario.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES.

La infección respiratoria baja aguda es una causa importante de morbimortalidad en la infancia.¹ Además de la mortalidad y morbilidad ocasionadas, esta patología insume importantes recursos de salud, particularmente cuando se requiere hospitalización. En México representa 23-45% de los egresos hospitalarios (dependiendo de la época del año). En el orden nacional, en 2005 las infecciones respiratorias agudas bajas fueron responsables de 65.475 egresos hospitalarios en menores de 5 años, un 21,2% del total.³ En EE.UU., las internaciones debido sólo a bronquiolitis pueden ocasionar gastos por alrededor de 500 millones de dólares al año. Los principales cuadros clínicos involucrados en la infección respiratoria baja aguda en pediatría son neumonía y bronquiolitis.^{5,6} Es muy frecuente que estas entidades clínicas se manifiesten por medio del denominado "síndrome bronquial obstructivo" (SBO), que se caracteriza por signos de obstrucción bronquial de diversa intensidad (espiración prolongada, sibilancias), acompañados o no por taquipnea y empleo de músculos accesorios de la respiración (intercostales, ala nasal). La sibilancia es un signo inespecífico originado en las vías aéreas intra torácicas producido por el paso del flujo turbulento a través de vías aéreas estrechas.

Características anatómicas y funcionales del aparato respiratorio en los niños pequeños favorecen la producción de sibilancias. Dentro de estas condiciones que predisponen a los niños pequeños a sibilar se cuentan: menor calibre de la vía aérea, menor consistencia del cartílago bronquial, menor circulación colateral, mayor frecuencia de hiperreactividad bronquial inespecífica, entre otros.

La taquipnea se define, a partir de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una respiración mayor a 60/ minuto en menores de 2 meses, mayor a 50/ min. en menores de 12 meses y mayor a 40/ min. en niños entre 1 y 5 años de edad

Constituye un mecanismo de compensación ante la falta de oxígeno del organismo.

Por otra parte, entendemos por tiraje a la retracción de la pared torácica debido a una disminución de la elasticidad pulmonar (pulmón más rígido).

Existen referencias que aseguran que hasta un 50% de los lactantes y niños pequeños presentará uno o más episodios de obstrucción bronquial hasta los 3 años de edad, disminuyendo a un 30% a los 5 años.

Los cuadros recurrentes, con 3 o más episodios, constituyen el llamado SBO recurrente o “niño sibilante” cuyas causas son complejas, heterogéneas y muchas veces superpuestas.

El SBO agudo puede responder, en la mayoría de los casos, a un cuadro de infección respiratoria (bronquiolitis o neumonía), o ser la primera manifestación (o la reagudización) de un SBO recurrente. Esta falta de homogeneidad en las características de los pacientes que presentan SBO ha llevado a confusiones y contradicciones en los resultados de los trabajos diseñados tanto para evaluar respuesta terapéutica, como los orientados a valorar aspectos evolutivos. A partir de estudios prospectivos a largo plazo como la cohorte de Tucson, Arizona (Taussig- Martínez-Castro Rodríguez), y otros, que incorporaron estudios de función pulmonar en el seguimiento, se fueron delimitando características particulares de los pacientes que presentan sibilancias durante la infancia, y avanzando en los mecanismos fisiopatogénicos, genéticos, y evolutivos tanto del SBO recurrente, como del asma en el niño ⁵.

Epidemiología y Etiología

Las infecciones virales (bronquiolitis y neumonía) constituyen la primera causa de SBO agudo en menores de 5 años de edad ⁶. Por otra parte, las infecciones respiratorias agudas constituyen el principal motivo de consulta ambulatoria en período invernal y representa el 25 a 35 % de los diagnósticos de egreso hospitalario con una mortalidad aproximada del 2% en la población general, aumentando hasta un 35-40% en niños de riesgo ^{7,8,9}.

El virus Respiratorio Sincitial (VRS) causa enfermedad respiratoria aguda en pacientes de cualquier edad, produciendo infecciones sintomáticas que afectan a las vías respiratorias bajas a lo largo de toda la vida. En lactantes y niños pequeños es la causa más importante de bronquiolitis y neumonía (mayor incidencia entre 3 y 6 meses de edad) ^{10,11}. Se trata de un virus

pleomórfico, pequeño, constituido por una simple cadena de ARN, se lo recupera durante el período otoño-invierno (mayo- septiembre). Fue descrito por primera vez en 1956, pertenece al género Pneumovirus y a la familia de los Paramyxoviridae. Se describen dos subtipos serológicos (A y B ó 1 y 2), sin significado clínico aparente.

El virus Parainfluenza (VPI) pertenece al género Paramyxovirus y comparte con el VRS, virus de la parotiditis y del sarampión la familia Paramyxoviridae. Se presenta en brotes epidémicos (otoño-invierno los VPI-1 y 2 y en primavera el VPI-3). Los tipos VPI-1 y 3 se relacionan con infecciones en niños menores de 6 meses de edad, produciendo bronquiolitis y neumonía. El VPI-2: es responsable de crup en niños mayores ¹².

El virus de la Influenza o virus de la gripe (Flu) constituye una causa importante de neumonía, que puede requerir internación en pacientes en edad escolar, aunque también involucra lactantes y niños menores de 2 años. Son virus “envueltos”; presentan tres subtipos antigénicos, siendo los más frecuentes: A y B (Flu A y Flu B). Producen epidemias casi exclusivamente en épocas invernales con alta tasa de sobreinfección bacteriana ¹³.

Adenovirus (AV) es un virus ADN, sin envoltura, pertenece a la familia Adenoviridae, con más de 80 miembros repartidos en dos géneros: Aviadenovirus (de las aves) y Mastadenovirus (de los mamíferos). Dentro de este último género se clasifican los 51 serotipos identificados de adenovirus humanos que se agrupan en 6 subgéneros (A hasta F), con diferentes serotipos (análisis con enzimas de restricción).

En nuestro país los más frecuentemente aislados fueron los miembros del subgénero B, especialmente los adenovirus 7 (serotipos genómicos 7h o 7i) asociados a brotes intrahospitalarios, manifestaciones clínicas severas y altas tasas de complicaciones. Tiene un comportamiento endemo-epidémico, recuperándose de pacientes sintomáticos en todas las épocas del año. Durante los años 1996 hasta el 2001 se observó un aumento en la prevalencia de AV en varios países del hemisferio sur (China, Nueva Zelanda, Brasil, Uruguay, Chile y Argentina) ¹³. En este período se incrementaron los casos de infecciones respiratorias graves por este virus ocasionando internaciones prolongadas con necesidad de asistencia ventilatoria mecánica.

Algunos cuadros fueron fatales, otros superaron la etapa aguda con el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica secuelar.

Existirían factores genéticos relacionados con cuadros complicados. En los últimos años la incidencia de casos fatales y secuelares ha descendido drásticamente en toda la región de Latinoamérica ¹³.

Entre otros virus menos frecuentes que también producen infecciones respiratorias se cuentan: rinovirus, enterovirus, coronavirus, y el recientemente descubierto metapneumovirus humano, entre otros.

En el año 2001 Van den Hoogen y col (Rotterdam, Holanda) identificaron un nuevo virus respiratorio, el Metapneumovirus humano (MPVh) en 28 niños con IRA ¹⁴.

Se trata de un virus ARN con características virológicas y genéticas que pueden ser incluidas dentro de la familia Paramixoviridae y de la subfamilia Pneumoviridae. Williams y col. ¹⁵, posteriormente, presentaron una serie de pacientes con IRAB identificando MPVh en el 12% de los pacientes con infecciones respiratorias agudas ¹⁶.

Investigadores de Canadá, Australia, Francia, Reino Unido y Estados Unidos han descrito pacientes con IRA debido a MPVh con características clínicas que van desde una leve infección de vías aéreas superiores, hasta cuadros de sibilancias con bronquiolitis severa y neumonía. Aparentemente el virus tendría una distribución en la población infantil similar a la del VRS. Sus mecanismos de contagio y su comportamiento en la comunidad aún no han sido bien estudiados.

Anatomía patológica de la infección viral

La bronquiolitis se caracteriza por presentar inflamación y edema de la mucosa y necrosis del epitelio respiratorio que se extiende bilateralmente desde la vía aérea proximal hasta los bronquiolos respiratorios.

En los cuadros de neumonía viral predomina la llamada neumonía intersticial; están comprometidas, fundamentalmente, las paredes de los alvéolos y los tabiques intersticiales; el

espacio alveolar está relativamente preservado ¹⁷. Hay infiltrado celular intersticial predominantemente linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

Aspectos generales de la inmunidad antiviral

De manera similar a otras respuestas inmunes contra agentes infecciosos, la inmunidad antiviral incluye componentes de la inmunidad innata (no específica) y de la inmunidad adaptativa (adquirida o específica).

Una respuesta apropiada contra un virus requiere de ambos procesos. Si bien durante años se privilegió el papel de la inmunidad adaptativa, recientemente se ha avanzado en forma sustancial en la comprensión del papel de la inmunidad innata en la resistencia contra las infecciones virales y su papel se ha revalorizado positivamente. Ambos sistemas emplean mecanismos citolíticos y no citolíticos. Esto constituye un cambio importante con respecto a la visión tradicional donde la principal (casi única) alternativa para el control de la infección viral parecía ser la destrucción de la célula infectada por células citotóxicas, efectores natural Killer (NK), linfocitos T citotóxicos (LTC) y otros efectores que reconocían sus blancos a partir de inmunoglobulinas pegadas en su superficie celular (inmunidad humoral). Hoy se conoce que entre otros reguladores importantes de la respuesta inmune se cuentan varias citoquinas producidas por las células de la inmunidad innata como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), la Interleucina α (IL- α), IL-1 β y la IL-12. También varias quimoquinas y los interferones (IFN). La presencia de estos mediadores de la inflamación serían los responsables de generar fiebre y estimular reactantes de fase aguda durante la infección viral presentando, en algunos casos, características indistinguibles de una infección bacteriana ^{18,19}.

Cuadro clínico de la infección viral

En libros de texto clásicos se describe el cuadro clínico de las infecciones virales que suele comenzar con fiebre y síntomas respiratorios altos que preceden en varios días a la bronquiolitis o a la neumonía. Es frecuente la presencia de rinorrea, faringitis, disfonía y conjuntivitis. También puede manifestarse con escalofríos y mialgias.

Generalmente la infección viral involucra ambos pulmones y se acompaña de signos de obstrucción bronquial (sibilancias); frecuentemente se observa tos no productiva.

Se agregan progresivamente signos de dificultad respiratoria de grado variable, conformando el síndrome bronquial obstructivo (taquipnea, tiraje y sibilancias) ²⁰.

En pacientes sin factores de riesgo, la enfermedad suele tener buena evolución en una semana. En las formas severas, pueden observarse taquicardia, sudoración, desasosiego, intranquilidad, shock o hipotensión, según el estado evolutivo ²¹.

La clasificación clínica de severidad en las infecciones virales suele estar determinada por el grado de dificultad respiratoria. Para ello, existe una escala clínica de diagnóstico de severidad (Pierson y TAL) ²² que evalúa frecuencia respiratoria, sibilancias, frecuencia cardíaca y tiraje o retracción torácica. De acuerdo con esta escala se consideran 3 grados de severidad de la dificultad respiratoria en pacientes con infección respiratoria aguda baja: 1. Leve: 0-4 puntos (saturación de oxígeno >95%) 2. Moderada: 5-8 puntos (saturación de O₂ entre 90-95%) 3. Severa: 9-12 puntos (saturación de O₂<90%).

La identificación de grados de severidad del paciente permite objetivar la respuesta al tratamiento, la necesidad de oxigenoterapia y de hospitalización.

Aspectos mecánicos de la función pulmonar

En los cuadros de bronquiolitis y neumonía viral se produce un aumento del volumen pulmonar total y de la capacidad funcional residual. El atrapamiento aéreo trae aparejado una posición anormal del diafragma con menor eficiencia de contracción, que se expresa como una disminución de la presión inspiratoria máxima (P_{imax}) y de la presión espiratoria máxima (P_{emax}), con movimientos paradójales o asincrónicos de la caja torácica.

La obstrucción de la vía aérea, más la distribución en parche del volumen pulmonar conduce a una alteración de la relación ventilación/perfusión (V/Q) con la consiguiente hipoxemia. La aparición del quejido respiratorio tiene como función obtener una presión de final de espiración (PEEP intrínseca) mayor, con lo que se logra un aumento de la capacidad residual funcional y

una mejora en la oxigenación. El nivel de CO₂ en sangre es variable. En los cuadros severos el atrapamiento aéreo genera sobredistensión alveolar y vasoconstricción pulmonar hipóxica con un incremento de la presión de la arteria pulmonar (hipertensión pulmonar) y de la presión de fin de diástole del ventrículo derecho. Este aumento de tamaño del ventrículo derecho genera una desviación del tabique interventricular hacia el lado izquierdo conduciendo a un menor volumen de fin de diástole y una disminución del gasto cardíaco hasta en un 28 a 35%.

Existe un estado hipercatecolamínico responsable de los síntomas de irritabilidad y desasosiego observados en estos casos ²³.

Complicaciones de la infección viral

Dentro de las complicaciones relacionadas con el cuadro agudo se describen: apneas, deshidratación y shock, paro respiratorio y muerte por insuficiencia respiratoria aguda. A mediano y largo plazo se puede presentar sobreinfección bacteriana, atelectasias persistentes e hiperreactividad bronquial transitoria. En pacientes susceptibles, y ante infecciones virales severas (causadas principalmente por adenovirus), pueden desarrollarse secuelas pulmonares ²⁴. Dentro de ellas, la Enfermedad Pulmonar Crónica Postinfecciosa (EPCP), se caracteriza por presentar bronquiolitis obliterante, bronquiectasias, atelectasias y/o neumonía intersticial; se acompaña frecuentemente de hipoxemia crónica.

Diagnóstico

El diagnóstico de infección respiratoria es clínico por la presencia de fiebre, tos, rinitis, taquipnea, tiraje y sibilancias (puede haber diseminados) ^{25,26}. Para identificar la presencia de neumonía (viral o bacteriana) debemos recurrir a la radiografía de tórax.

De las últimas evidencias sobre valor predictivo de la Radiografía de tórax para identificar bacterias (infiltrados focales), se deduce su recomendación solamente para aquellos casos en los que se sospeche neumonía, o complicaciones ^{25, 26, 27, 28,29}. Dicho de otra manera, será necesario solicitar una Rx de tórax cuando el paciente presente alguno de los siguientes signos y síntomas:

- Fiebre alta
- Mal estado general
- Leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda (más del 5% de inmaduros)
- VSG >30mm y PCR >40 mg/ml
- Hipoxemia
- Pacientes con factores de riesgo de gravedad: menores de 3 meses, prematuros/ bajo peso al nacer, cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica, inmunocomprometidos, etc. ³⁰.

En la radiografía de tórax, el SBO de origen infeccioso puede manifestarse como bronquiolitis (atrapamiento aéreo, infiltrados discretos y atelectasias), o como neumonía con infiltrados intersticiales o intersticioalveolares que generalmente se acompañan de imágenes de atelectasias y engrosamientos peribronquiales.

Menos frecuentemente pueden hallarse cuadros de neumonía bacteriana, ya sea con la típica condensación alveolar producida por bacterias típicas, o la variedad de signos radiológicos que presenta *Mycoplasma pneumoniae* ³¹.

Diagnóstico etiológico

No es necesario investigar diagnóstico etiológico en pacientes ambulatorios con SBO sin complicaciones. Está indicado en pacientes que requieren internación. Los agentes infecciosos más frecuentes, son los virus respiratorios; con menor prevalencia *Mycoplasma* y *Chlamydias*. Es raro, aunque puede ocurrir que *Streptococcus pneumoniae* se presente como SBO ³².

Los métodos utilizados para el diagnóstico viral pueden dividirse en las siguientes categorías: Métodos de aislamiento: permiten detectar partículas virales completas e infectivas y propagarlas in vitro mediante el cultivo.

Requiere de una infraestructura determinada; son técnicas relativamente costosas y necesitan tiempo para el desarrollo del virus (efecto citopático). Métodos rápidos: permiten la detección de

antígenos, es decir proteínas virales expresadas en las células infectadas. Se utiliza inmunofluorescencia (IF) directa o indirecta (en uno o dos pasos) y/o la técnica de enzima inmunoanálisis (EIA).

La especificidad de estas técnicas es del 95 - 98% en general. La sensibilidad, comparados con el cultivo viral o con la detección de virus mediante biología molecular como estándar de oro, varía según los virus identificados: entre un 85 – 95% para virus respiratorio sincitial (VRS), 60 - 70% para virus influenza (Flu) y para-influenza (VPI), y 25%- 75 % para adenovirus (AV) (dependiendo del anticuerpo monoclonal utilizado). La identificación de antígenos virales por IF detecta infección activa; los portadores no se identifican debido a que tienen baja excreción. Esta baja sensibilidad de los métodos rápidos para identificación de adenovirus no descartan su uso, aunque en muchos casos hay que recurrir a otras técnicas de diagnóstico (serología) para aumentar la sensibilidad.

En muestras de anatomía patológica pueden utilizarse métodos de inmunohistoquímica que detecta antígenos virales en tejidos fijados. Métodos de Biología molecular: permiten detectar ADN o ARN viral mediante la ampliación del genoma viral. Es un estudio de relativo costo y que requiere una infraestructura más o menos compleja para poder llevarse a cabo. Su utilidad clínica en pediatría aún no ha sido determinada.

Serología: detecta la respuesta de anticuerpos que genera el huésped durante la infección. Puede utilizarse fijación de complemento, ELISA, IF y neutralización.

Son poco sensibles y específicos en pediatría, por la variable respuesta inmunológica del niño y la gran cantidad de serotipos involucrados. Por otra parte, no resuelve el problema diagnóstico de inmediato ya que necesita un tiempo mínimo (2-3 semanas) para concretarse (muestras pareadas).

Manejo terapéutico del SBO

En la práctica clínica el manejo terapéutico del SBO se realiza en base a una inferencia etiológica a partir de elementos clínicos, y cuando es necesario, incorporando exámenes complementarios como la radiología o el laboratorio. La mayoría de los casos de SBO agudo en lactantes obedece

a etiología viral, por lo que el enfoque terapéutico está orientado hacia medidas de sostén, y a prevenir o corregir la hipoxemia ocasionada por las alteraciones en la fisiología respiratoria.

OTRAS CAUSAS DE SBO

El SBO agudo puede ser el primer episodio de una serie de cuadros sibilantes que obedecen a diferentes causas como asma, enfermedad pulmonar crónica, aspiración de cuerpo extraño en la vía aérea, síndromes espirativos, etc., o simplemente presentarse como consecuencia de una estrechez congénita de las vías aéreas del niño.

Los trabajos de Fernando Martínez y Castro Rodríguez a partir de sus estudios en la cohorte de Tucson proponen una diferenciación de los niños sibilantes en distintos fenotipos:

1-Sibilantes tempranos transitorio. Niños que comienzan a sibilar de lactantes y dejan de hacerlo con la edad. Presentan vías aéreas congénitamente estrechas (VACE) por lo que sibilan con infecciones virales aproximadamente hasta los 3 años. Se relacionan con tabaquismo materno. Se propone que existiría una mayor proporción de fibras colágenas en relación a las de elastina en el parénquima pulmonar de estos niños con una menor distensibilidad del mismo. Presentan función pulmonar disminuida desde el nacimiento, sin evidencias de hiperreactividad bronquial (HRB).

2-Sibilantes tardíos no atópicos. Niños que inician las sibilancias después de los 3 años de edad y continúan a los seis, aunque dejan de hacerlo en la preadolescencia. No presentan signos de atopía. No son asmáticos. No se observa remodelación de la vía aérea. Su función pulmonar es normal.

3-Sibilantes persistentes (atópicos). Niños que inician las sibilancias en el período de lactantes y persisten a los 11 años. Presentan función pulmonar normal al nacer, y disminuye hacia los 6-11 años. Presentan HRB y signos de atopía. Se encuentra un posible daño inmunológico con remodelación e inflamación de la vía aérea. Es el Asma del lactante. Presentan factores de riesgo para asma.

4-Sibilantes tardíos atópicos(6%). Este grupo comienza a sibilir después de los 6 años y continúa haciéndolo con la edad. Los niños tienen signos de atopía pero menos intensos que el grupo de asma del lactante. Presentan hiperreactividad bronquial, y antecedentes familiares menos significativos para asma que el grupo 3.

Diagnóstico diferencial

En cuadros de asma bronquial, las características clínicas y los antecedentes familiares pueden orientar al diagnóstico; la radiografía de tórax solo evidenciará hiperinsuflación pulmonar por el gran atrapamiento aéreo ⁴⁰. En los casos de reagudizaciones de un lactante sibilante con cualquier otra causa de base, se evidenciarán las características de cada caso en particular.

Como además de los signos clínicos nombrados, el síndrome puede acompañarse de grados variables de hipoxemia, uno de los principales objetivos del tratamiento es evitar o resolver oportunamente la hipoxemia que este cuadro puede generar. Esta condición decidirá si el paciente requerirá hospitalización inmediata, se valorará su respuesta al tratamiento durante un período acotado o será posible de tratamiento ambulatorio directamente. La evaluación de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) por medio de oximetría de pulso es el mejor método en la práctica clínica para valorar hipoxemia. Sin embargo, dada la elevada prevalencia de esta patología, su manejo debe ser asumido habitualmente por el personal de salud responsable del primer nivel de atención, donde esta tecnología puede no estar disponible. Debido a esto, es habitual que se recurra a elementos clínicos que permitan inferir el nivel de SaO₂.

En muchas situaciones clínicas se ha demostrado que las reglas de predicción o escalas de puntaje que reúnen varios elementos para predecir un resultado tienen mejor desempeño que el empleo de elementos clínicos aislados. En el caso específico de las infecciones respiratorias agudas bajas en pediatría, desde hace unos años se ha establecido y generalizado el uso de escalas de puntaje de este tipo Dichas escalas han recibido diverso grado de difusión, aunque no siempre hayan sido debidamente validadas, desde hace 15 años se emplea una modificación del modelo sugerido por Tal y col. En nuestro país no contamos con tal estimación.

A pesar de haber sido utilizado ampliamente durante los últimos años para tomar decisiones en miles de pacientes, este modelo no ha sido validado ni comparado su desempeño con el de otros. El objetivo del presente estudio fue validar prospectivamente la herramienta clínica de predicción para evaluar la gravedad de niños con SBO utilizada por el Ministerio de Salud de Argentina (EDRAR).

OBJETIVOS

General

- Conocer la efectividad de la aplicación de la Escala EDRAR en pacientes hospitalizados en Hospital Pediátrico Legaria

Específicos:

- Evaluar la correlación entre la escala de dificultad respiratoria y cada uno de sus componentes, con la SaO₂ en Pacientes de H.P. Legaria.

HIPOTESIS

La Escala EDRAR puede ser herramienta que se utilizará con fines de tamizaje, dada su significancia estadística, en el Hospital Pediátrico Legaria

MATERIAL Y METODO.

TIPO DE ESTUDIO: Epidemiológico

POBLACION DE ESTUDIO. Pacientes de sexo masculino y femenino en edad pediátrica 1 mes a 2 años de edad, que ingresan al Hospital Pediátrico Legaria con diagnóstico de Síndrome Bronquial Obstructivo en el periodo del primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2013

LUGAR DE ESTUDIO: Hospital Pediátrico Legaria. SSA Distrito Federal con Calzada Legaria

PERIODO DE ESTUDIO: Del 01 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2012

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de 1 mes a 2 años de edad hospitalizados por presentar síndrome bronquial obstructivo. Se entendió por tal a la presencia de signos de obstrucción bronquial de cualquier magnitud, desde espiración prolongada hasta sibilancias manifiestas

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Pacientes con enfermedad respiratoria o cardíaca crónica conocida
- Pacientes que recibieron fármacos adrenérgicos en las 4 h previas al ingreso
- Pacientes que habían participado del mismo estudio o requerían cuidados intensivos al ingreso.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Paciente que hayan sido trasladados a otra unidad hospitalaria de atención de salud

DESCRIPCION DEL ESTUDIO POR ETAPAS.

Se realizó una revisión exhaustiva del sustento bibliográfico del Hospital Pediátrico Legaria y se seleccionó la que se consideró adecuada para el estudio.

Posteriormente se acude a las bitácoras del Servicio de Lactantes para identificar el total de paciente que ingresaron para conformación de la muestra, se realizó estructuración y cronograma de actividades.

Se revisaron 245 expedientes de pacientes entre 1 mes y 2 años de edad, de los cuales se recabaron las variables utilizadas en nuestro estudio.

Se verifico si cumplían con todos los criterios de ingreso, de los expedientes revisados 45 se excluyeron por no contar con la información necesaria o no saber su diagnóstico de egreso secundario a traslado a otra unidad, por lo que nos quedamos con una muestra de 200 pacientes, la información se obtuvo del expediente clínico.

Se evaluó mediante una hoja de diseño de captación de datos que incluyo las variables a estudiar (tabla 1) de la información obtenida en el expediente

El procesamiento de la información se realizó a través de métodos computarizados con el programa estadístico SPSS y el Programa Excel, la presentación de los resultados se realizó con tablas y gráficos las cuales presentan la información a través de frecuencias, medias y porcentajes.

Procesamiento de datos y aspectos estadísticos, se realizó análisis estadístico, usando pruebas de tendencia central (media, moda, mediana y percentiles).

DEFINICION DE VARIABLES.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS / CONTROL
Edad	DE CONTROL	Tiempo trascurrido desde el nacimiento	Cuantitativa continua	Años, meses	Porcentaje, media
Días de estancia	DE CONTROL	Número de días de hospitalización	Cuantitativa discontinua	Número de días	Media, DS, Rango
Sexo	DE CONTROL	Características físicas que distinguen a un hombre de una mujer	Cualitativa nominal	1.-femenino 2.-masculino	Porcentaje
Frecuencia respiratoria	DE CONTROL	Se determinó por observación directa del tórax de cada sujeto durante un minuto completo.	Cuantitativa nominal	>70 <30	Media Moda Mediana
Frecuencia cardíaca		Se determinó por auscultación en precordio de cada sujeto durante un minuto completo	Cuanitativa nominal	<120 lpm >160 lpm	Media Moda Mediana

Uso de músculos accesorios de la respiración:		Se valoró por observación directa, consignando una de cuatro categorías posibles:	Cuantitativa nominal	1) no está presente, 2) retracción intercostal leve, 3) retracción intercostal generalizada y 4) retracción intercostal generalizada más aleteo nasal.	Media Moda mediana
Sibilancias		Se valoró por auscultación torácica	Cualitativa nominal	1) ausente, 2) audibles al fin de la espiración, con estetoscopio, 3) audibles en inspiración y espiración, con estetoscopio y 4) audible sin estetoscopio.	Media Moda Mediana
Cianosis		Se valoró por observación directa	Cualitativa nominal	1) ausente, 2) perioral durante el llanto, 3) perioral en reposo y 4) generalizada en reposo.	Porcentaje

Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂)		Se utilizó un oxímetro de pulso. La valoración de la SaO ₂ fue realizada por un observador diferente al que efectuaba la valoración de los signos clínicos.	Cuantitativa nominal		Porcentaje
--	--	---	----------------------	--	------------

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo del tamaño muestral:

Se definió un tamaño muestral mínimo para la validación de la regla de predicción de 200 casos, teniendo en cuenta una sensibilidad de 100% y especificidad de 86,4 % evidenciadas por una regla de clínica similar,⁹ más un 10 % por posible pérdida de datos y desviaciones del protocolo.

Análisis descriptivo: se describió la distribución de los valores dentro de cada variable mediante medidas de tendencia central y dispersión o en porcentaje, según correspondiera.

Se calculó el puntaje de las escalas de dificultad respiratoria para SBO de EDRAR. Asociación simple: se evaluó la asociación entre los diversos grados de gravedad de la escala de dificultad respiratoria argentina (leve ≤ 4 , moderada 5-8 y grave ≥ 9) y los diferentes grados de hipoxemia (ausente ≥ 96 , moderada 92-95 y grave ≤ 91).

Análisis multivariado: se efectuó análisis multivariado para evaluar la capacidad de los componentes de la escala para predecir hipoxemia ($\text{SaO}_2 \leq 95$ y $\text{SaO}_2 \leq 91$). A tal fin, todos los componentes de la escala, dicotomizados según que estuvieran presentes o no, fueron ingresados en sendos modelos de regresión logística (para ambos niveles de SaO_2 mencionados).

Correlación: se estimó la correlación (Spearman) entre cada componente de la escala y la escala total, con SaO_2 .

Validación: se determinó el mejor punto de cada escala para predecir hipoxemia (explorando diferentes valores de SaO₂) por medio de curvas ROC. Con los puntos de corte calculados se validaron ambas escalas, por medio del cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) y razones de verosimilitud positiva y negativa (RVP, RVN). A los valores mencionados se les calcularon sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS

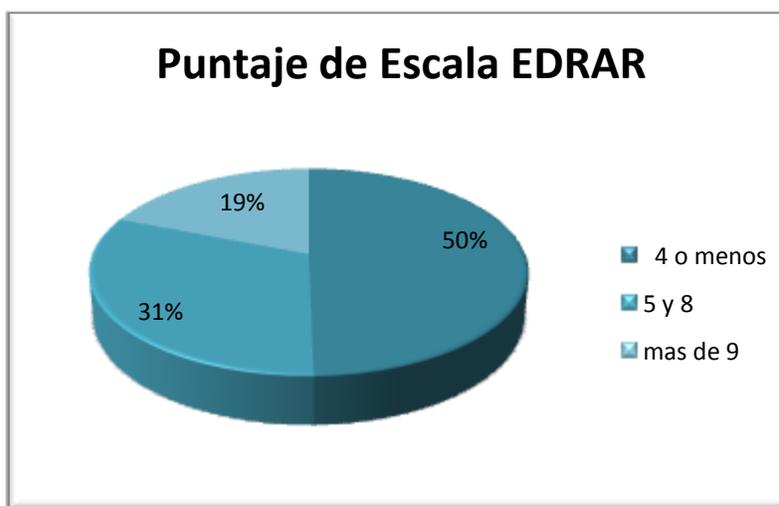
Se seleccionaron 200 expedientes de pacientes de 1 mes a 2 años de edad del Hospital Pediátrico Legaria por SBO en el período mencionado. A todos se les registró edad, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, SaO₂, uso de músculos accesorios de la respiración, presencia de sibilancias y de cianosis, según lo descrito en "Métodos" La edad promedio de los pacientes fue $7,8 \pm 5,1$ meses y su SaO₂ $95,3 \pm 3,02$ (media \pm desvío estándar).



Tabla 1. Frecuencia por Género

En base a los datos recabados se procedió a calcular la puntuación de cada uno de los componentes de la escala EDRAR.

Al efectuar el cálculo de la EDRAR se observó que 49.7 % de los pacientes presentaban un puntaje ≤ 4 , 31.3% entre 5 y 8, y 19% ≥ 9 .



Gráfica 2. Puntaje de escala EDRAR

Las diversas categorías de gravedad de la EDRAR (leve, moderada, grave) mostraron asociación con determinados niveles de hipoxemia (ausente, moderada, grave).

La escala de dificultad respiratoria mostró mejor capacidad diagnóstica en sus intervalos extremos (≤ 4 y ≥ 9)

Puntos	Taquipnea		Taquicardia		Sibilancias		Tiraje		Cianosis	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	14	7,0	20	10,0	69	34,5	74	37,0	199	99,5
1	88	44,0	58	29,0	106	53,0	108	54,0	1	0,5
2	77	38,5	79	39,5	20	10,0	17	8,5	--	--
3	21	10,5	43	21,5	5	2,5	1	0,5	--	--
Total	200	100,0	200	100,0	200	100,0	200	100,0	200	100,0

Tabla 1. Distribución de la puntuación de cada uno de los componentes de las escalas de dificultad respiratoria en la población en estudio

	Coefficiente	Significación
Escala de dificultad respiratoria argentina	-0,492	<0,001
Taquicardia	-0,369	<0,001
Taquipnea	-0,459	<0,001
Tiraje	-0,394	<0,001
Sibilancias	-0,049	0,493

Tabla 2. Correlación entre la escala de dificultad respiratoria y sus componentes, con la SaO₂

DISCUSION

En el presente estudio, que incluyó 200 niños con SBO, se evaluó la escala de dificultad respiratoria utilizada por el Ministerio de Salud de la Argentina y se observó que las diferentes categorías de gravedad en ella definidas (leve, moderada y grave) se asociaron con los correspondientes grados de saturación de oxígeno ($\geq 96\%$, 95-92% y $\leq 91\%$).

Sin embargo, esta escala mostró mejor capacidad diagnóstica en sus extremos (leve y grave).

En la selección de los componentes de cualquier regla de predicción es fundamental asegurar la asociación entre ellos y la medida de resultado.

A pesar de que en nuestro estudio dicha premisa se verifica, luego de efectuar el análisis multivariado sólo el tiraje se mostró como predictor independiente de hipoxemia, aun al considerar diferentes niveles de SaO_2 para definirla.

Este estudio posee claros puntos de interés. Por un lado, aborda un tema trascendente por la enorme prevalencia de la patología donde la herramienta estudiada se emplea a diario para decidir la conducta a tomar. Además, posee el diseño y la metodología adecuados para alcanzar el objetivo propuesto.

Por otro lado, se exploraron diversos niveles de SaO_2 para definir hipoxemia, permitiendo verificar el comportamiento de la escala en el intervalo de SaO_2 entre 96% y 91%.

Este estudio brinda la mejor evidencia disponible para permitir a los médicos que asisten pacientes con SBO identificar con certeza a aquellos niños que no requieren oxígeno. Al mismo tiempo, aporta a los responsables de los programas que utilizan esta herramienta información básica para encarar otras investigaciones que validen las conductas emanadas de sus guías de práctica clínica.

La observación bajo hospitalización breve ha demostrado su capacidad para predecir la evolución de niños con neumonía y su utilidad ha sido reconocida al incorporarla a guías de manejo de bronquiolitis.

Este estudio posee potenciales limitaciones que deben ser contempladas. Incorporó pocos pacientes muy graves, lo cual podría limitar la información referida a este subgrupo de pacientes en particular, aunque es muy posible que se trate de la verdadera distribución según gravedad de pacientes afectados por esta patología.

Esta escala de puntaje permite identificar a aquellos niños que no se beneficiarían con el uso de O₂ (puntaje inferior a 5), pero no ha sido comprobado su desempeño para asumir otras conductas terapéuticas. Sería conveniente llevar a cabo estudios prospectivos que valoren otras medidas de resultado (evolución, necesidad de internación) y que incorporen otros predictores potencialmente más específicos (respuesta a broncodilatadores).

CONCLUSIONES

La escala de puntaje de dificultad respiratoria del Ministerio de Salud de la Argentina se mostró sensible para predecir hipoxemia con un puntaje ≥ 5 puntos, pero no mostró especificidad que permita una correcta discriminación por encima de ese punto.

ANEXOS

TABLA 1 RECOLECCION DE DATOS

Nombre	Expediente.
Sexo	
Fecha de ingreso/ Fecha de egreso	
Procedencia	
Diagnóstico de ingreso	
FC	
FR	
Cianosis	1) ausente__ 2) perioral durante el llanto__ 3) perioral en reposo__4) generalizada en reposo__
Sibilancias	
Tiraje	
SaO2	

BIBLIOGRAFÍA

1. Girardi G, Astudillo P, Zuñiga F. El programa IRA en Chile: hitos e historia. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(4):292-300
- Dalamon R, Asnaghi P, Biedak E. Egresos por enfermedad respiratoria en lactantes y niños en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 1999;97(4):227-235
2. Sistema Estadístico de Salud, Ministerio de Salud de la Nación. Egresos de Establecimientos Oficiales por Diagnóstico. 2005 [Acceso: 26 de junio de 2008].
3. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics* 2006;118(6):2418-23.
4. Bulla A, Hitze KL. Acute respiratory infections: a review. *Bull World Health Organ* 1978;56(3):481-98.
5. Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. *Arch Argent Pediatr* 2006;104(2):159-176.
7. Dalamon R, Asnaghi P, Biedak E. Egresos por enfermedad respiratoria en lactantes y niños en hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 1999;97(4):227-235
8. Mower WR, Sachs C, Nicklin EL, Baraff LJ. Pulse oximetry as a fifth pediatric vital sign. *Pediatrics* 1997;99(5):681-6.
9. Pavón D, Castro-Rodríguez JA, Rubilar L, Girardi G. Relation between pulse oximetry and clinical score in children with acute wheezing less than 24 months of age. *Pediatr Pulmonol* 1999;27(6):423-7
10. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997;277(6):488-94
11. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify lowrisk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336(4):243-50
12. Liu LL, Gallaher MM, Davis RL, et al. Use of a respiratory clinical score among different providers. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(3):243-8
13. Tal A, Bavilski C, Yohai D, et al. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics* 1983;71(1):13-8

14. Dirección Nacional de Salud Materno-Infantil. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Infecciones Respiratorias Bajas. 2004 [Acceso: 29 de octubre de 2008].
15. Área de Salud Integral del Niño, Ministerio de Salud de la Nación. Programa de hospitalización abreviada del síndrome bronquial obstructivo. 2003 [Acceso: 7 de agosto de 2008].
16. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de manejo ambulatorio en menores de 5 años. 2005 [Acceso: 25 de junio de 2008].
17. Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol* 1997;70(832):360-6
18. Walsh P, Rothenberg SJ, O'Doherty S, et al. A validated clinical model to predict the need for admission and length of stay in children with acute bronchiolitis. *Eur J Emerg Med* 2004;11(5):265-72
19. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79(6):939-45
20. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23(6):1236-41
21. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):106-9.
22. McGinn T, Guyatt G, Wyer P, et al. How to use articles about clinical prediction rules.
23. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet* 1990;335(8700):1259-61
24. Ministerio de Salud, Perú. Guía de práctica clínica. Síndrome de obstrucción bronquial (SOB) en la niña y el niño. Resolución 291/2006-MINSA [Acceso: 3 de marzo de 2009].
25. Schroeder AR, Marmor A, Newman TB. Pulse oximetry in bronchiolitis patients. *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1463.
26. Harrison AM, Boeing NM, Domachowske JB, et al. Effect of RSV bronchiolitis practice guidelines on resource utilization. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40(9):489-95
27. Kotagal UR, Robbins JM, Kini NM, et al. Impact of a bronchiolitis guideline: a multisite demonstration project. *Chest* 2002;121(6):1789-97

28. Rodríguez WJ. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr* 1999;135(2 Pt 2):45-50
29. Adcock PM, Sanders CL, Marshall GS. Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):739-44
30. Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics* 2006;118(6):e1822-30
31. Meates-Dennis M. Bronchiolitis. *Arch Dis Child Ed Pract* 2005;90:ep81-ep86
32. Deshpande SA, Northern V. The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003;88(12):1065-9