

DETERMINANTES EVOLUTIVOS EN NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Elias Kassisse (1), Pedro Macuarisma (2), Isabel Bataglini (3), Jorge Kassisse (4)

Recibido: 30/6/2015
Aceptado: 30/11/2015

Resumen:

Introducción: La Organización Mundial de la Salud recomienda revisar el tratamiento antibiótico inicial a las 48 horas y realizar cambios si no se ha documentado mejoría en algunos parámetros. El objetivo de este estudio fue determinar la tasa de fracaso terapéutico y los factores relacionados con el mismo.

Métodos: Se estudiaron 77 niños menores de dos años, ingresados por neumonía con o sin Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). El fracaso terapéutico se definió por la presencia de una de las siguientes condiciones: a) ausencia de cambios favorables en la temperatura, frecuencia respiratoria u oxigenación a las 48 horas de tratamiento, b) estadía hospitalaria mayor de 7 días y c) necesidad de sustituir el antibiótico seleccionado inicialmente. Se utilizaron métodos estadísticos para estimar el riesgo relativo, las variables continuas de distribución normal por t student, variables categóricas por medio de Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher con un valor de $p < 0,05$ como significancia estadística.

Resultados: Edad: $0,94 \pm 0,52$ años, tasa de fracaso: 14,3 %. El SRIS estuvo presente en el 39% asociándose a mayor frecuencia de fracaso terapéutico. Factores asociados a SRIS: edad, nivel de instrucción materno e hipoxemia. La afectación radiológica bilateral e hipoxemia se asociaron a una mayor posibilidad de fracaso. Se registraron complicaciones en 10,4 % de los pacientes y en el 86 % se mantuvo el antibiótico indicado inicialmente.

Conclusiones: Se encontró una baja tasa de fracaso terapéutico. Los determinantes del fracaso terapéutico fueron: presencia de SRIS, afectación radiológica bilateral e hipoxemia.

Palabras Clave: factores determinantes, niños, neumonía, fracaso, tratamiento

DETERMINANT FACTORS IN THE OUTCOME OF CHILDREN UNDER 2 YEARS HOSPITALIZED FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Summary:

Introduction: The World Health Organization recommends reviewing the initial treatment course after 48 hours and modifying antibiotic prescription if there is no documented improvement in some clinical parameters. The aim of this study was to determine failure rate and related factors.

Methods: Seventy seven children under two years of age admitted for pneumonia with or without Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) were included. Treatment failure was defined by one of the following conditions: a) no positive changes in body temperature, breathing rate or oxygenation within 48 hours of treatment, b) hospital stay longer than 7 days and c) the need to replace the initially selected antibiotic. The socio demographic and clinical characteristics were analyzed estimating the relative risk, continuous variables of normal distribution by the t student test, categorical variables by chi-square and Fisher exact test with a value of $p < 0.05$ for statistical significance.

Results: Age was 0.94 ± 0.52 years. Failure rate was 14.3%. SIRS was present in 39% of the patients and was associated to a higher frequency of therapeutic failure. Factors associated with SIRS were age, maternal education level and hypoxemia. Bilateral radiographic involvement and hypoxemia were also associated with treatment failure. Few complications were registered (10.4%). Initially selected antibiotic was maintained in 86% of the patients.

Conclusions: A low failure rate was present in this series. Failure rate determinants were: presence of SIRS, bilateral radiology involvement and hypoxemia.

Keywords: treatment failure, determinant factors, pneumonia, children

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias agudas constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial. La mayoría son debidas a neumonía y ocurren principalmente en los países en desarrollo (1-3). Globalmente, la neumonía es la causa infecciosa que lidera las muertes en niños menores de 5 años

estimándose 0,9 millones de muertes anualmente y el mayor número de estas se concentran en África (4-5).

El manejo integrado de casos propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) clínicamente estratifica a los pacientes como neumonías no severas a aquellas que solo cursan con taquipnea y severas a aquellas que requieren ser referidas por la presencia de tiraje u otros signos de alarma o peligro (6).

La implementación de la estandarización del tratamiento, así como las guías de referencia han logrado disminuir la mortalidad por neumonía en un 36 % (7).

La falla del tratamiento se define como la persistencia o deterioro de los síntomas seguidos a la iniciación del antibiótico (8). Las causas más comunes de fracaso del tratamiento incluyen un diagnóstico inicial incorrecto, comorbilidad del huésped en especial presencia de infección por VIH y malnutrición o agentes resistentes a los antibióticos inicialmente seleccionados (9).

Se han desarrollado múltiples herramientas que permiten

1. Especialista II, Hospital Santos Anibal Dominicci, Carúpano, Sucre Venezuela
2. Especialista II Hospital Antonio Patricio de Alcalá; Cumana Sucre Venezuela
3. Residente del Postgrado de Neonatología, Hospital Luis Razetti, Barcelona, Anzoátegui, Venezuela
4. Escuela de Medicina Hospital Luis Razetti, Barcelona, Anzoátegui, Venezuela

Trabajo ganador de Mención Especial en las Jornadas Orientales de la SVPP, Junio 2015

Correspondencia: Elías Kassisse
email:ekassisse@yahoo.com Móvil +584265812707

predecir que niños con neumonías pudieran tener resultados adversos, bien sea falla al tratamiento o muerte. Los factores comúnmente encontrados asociados a falla son la menor edad del enfermo, la taquipnea y la hipoxemia bien sea medida por gasometría arterial o por saturación de oxígeno (10-14).

Un 10 % de todos los casos requieren ser hospitalizados pero existen limitaciones para reconocer que características pueden predecir la progresión y falla al tratamiento inicial (15). En una revisión de más de 6000 pacientes con la participación de 10 países se encontró una tasa de fracaso del tratamiento inicial para el sexto día del 8,5% en niños menores de 6 meses (16). Así mismo se ha encontrado que en los niños con neumonías no severas la tasa de fracaso al tratamiento osciló entre el 2 al 23 %. (17).

La OMS recomienda revisar el curso del tratamiento inicial a las 48 horas y realizar cambios en el antibiótico si no se ha documentado mejoría en la frecuencia respiratoria, el control de la temperatura y el apetito (18).

El objetivo del presente estudio es determinar la tasa de fracaso al tratamiento y los factores relacionados al mismo en el niño menor de 2 años hospitalizado por neumonía en el Hospital Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumana.

MÉTODOS

De manera prospectiva entre Julio a Diciembre del 2012 fueron evaluados de forma consecutiva solo aquellos pacientes menores de 2 años que ingresaron al área de hospitalización pediátrica del Hospital Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumana, al Noreste de Venezuela, con el diagnóstico de neumonía.

Previo consentimiento por escrito para cada caso se completó un formulario tipo encuesta donde se recogieron los datos inherentes a los antecedentes personales, de inmunizaciones así como los factores de exposición ambiental.

Las características demográficas, clínicas, radiológicas y la evolución durante la hospitalización fueron recogidas por instrumentos diseñados para tal fin.

La evaluación socioeconómica se realizó por medio de la escala de Graffar.

Se definió neumonía como síndrome clínico caracterizado por tos, dificultad respiratoria y fiebre acompañado de cambios radiológicos. Se definió como neumonía grave aquella que se acompañaba de hipoxemia y Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) con la presencia de al menos dos de los siguientes cuatro criterios: temperatura anormal, recuento anormal de leucocitos, alteraciones de la frecuencia cardíaca o alteraciones de la frecuencia respiratoria, uno de los cuales debió ser la temperatura anormal o el recuento anormal de leucocitos (19).

La muestra incluyó 77 niños menores de dos años, siendo excluidos aquellos niños con enfermedades recurrentes o crónicas, hospitalizados previamente, con diagnóstico de cardiopatías congénitas o inmunodeficiencias de cualquier tipo o

haber recibido antibióticos durante las dos semanas previas al diagnóstico.

Se definió como fracaso terapéutico si se encontraba presente al menos una de las siguientes condiciones: a) a las 48 horas no se registraban cambios favorables en la temperatura corporal, la frecuencia respiratoria o en la oxigenación (medida por oximetría persistentemente < 92%) b) estadía hospitalaria mayor a 7 días y c) necesidad de sustituir el antibiótico inicialmente seleccionado.

El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 17.0 (Chicago, IL 2007). Las características sociodemográficas y clínicas fueron analizadas estimándose el riesgo relativo. Las variables continuas fueron analizadas por medio de la t de Student para variables distribuidas normalmente. La prueba exacta de Fisher o Chi cuadrado fue utilizada para comparar las variables categóricas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 77 niños, la edad media fue de $0,94 \pm 0,52$ años, la incidencia calculada fue de 9,5 casos por cada 10.000 niños < de 2 años. El 75 % pertenecían a los estratos socioeconómicos 4-5 de Graffar

Ligero predominio del sexo masculino (50,6 %), con un pico máximo entre los 6 y 11 meses, 27 casos (35 %) X^2 6,9; grados de libertad 3, $p=0,07$. (Figura 1)

El segundo análisis que se realizó fue demostrar si el SRIS se asociaba a falla terapéutica y aumento de la estadía hospitalaria. De los 77 pacientes se determinó fracaso en 11, es decir la tasa global de fracaso terapéutico fue de 14,3 %.

De los 77 pacientes, 30 pacientes (39 %) presentaron SRIS. Los factores asociados con significancia estadística fueron: madre adolescente [OR (IC95) 16,7(2,0-14,2)], hipoxemia [OR (IC95) 8,2(2,3-28,8) $p < 0,0001$] y bajo nivel de

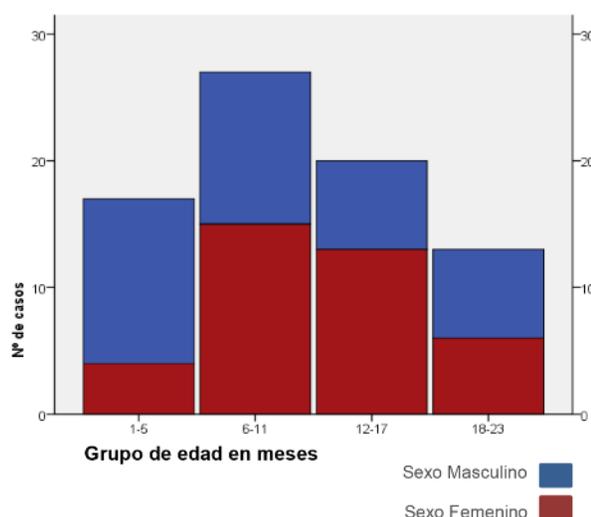


Figura 1. Neumonía adquirida en la comunidad, frecuencia por grupos de edad y sexo.

instrucción materna [OR (IC95) 3,7(0,8-16,0)]. Los pacientes que desarrollaron SRIS tuvieron dos veces más riesgo de fracaso que cuando no estuvo presente el SRIS [OR (IC95) 2,1(0,6-7,6)] y esto con significancia estadística.

La estadía hospitalaria fue de 5,7±2,1 días en promedio sin diferencias significativas entre SRIS positivo y SRIS negativo pese a que la estadía de los positivos para SRIS fue mayor (6,1±2,3 vs 5,5±2,0 respectivamente). Los factores de riesgo de SRIS se especifican en la Tabla 1

El tercer análisis se relaciona con la severidad de la neumonía; 65 % de los pacientes por definición tenían neumonías graves ya que se acompañaron de hipoxemia y cambios radiológicos bilaterales con o sin derrame pleural. Los pacientes con hipoxemia tuvieron mayor probabilidad de fracaso [OR (IC95) 2,3(2,0-14,2)] al igual que la afectación bilateral que prácticamente quintuplicó la probabilidad de fracaso [OR (IC95) 4,9(1,3-18,6)] y con esto se incrementó también el riesgo de permanecer más días hospitalizados. (Tabla 2)

Tabla 1. Factores de riesgo de SRIS en niños con neumonía adquirida en la comunidad.

Variables	Total 77	SRIS		OR ⁱ (IC95)	p ⁱⁱ
		(Si) 30	(No) 47		
Edad, años	0,9 ± 0,5	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,5		0,23
Sexo, Masculino	39 (50,6)	16 (53,3)	23 (48,9)	1,2 (0,5-3,0)	0,71
IMC ⁱⁱⁱ , kg/m ²	17,9 ± 3,1	17,7 ± 3,5	18,1 ± 2,9		0,62
Vacuna contra neumococo	7 (9,1)	1 (3,3)	6 (12,8)	0,2 (0,03-2,1)	0,24
Madre adolescente	9 (11,7)	8 (26,7)	1 (2,1)	16,7 (2,0-14,2)	0,002
Instrucción, básica	9 (11,7)	6 (20,0)	3 (6,4)	3,7 (0,8-16,0)	0,14
Lactancia materna, No	29 (37,7)	12 (40)	17 (36,2)	1,2 (0,5-3,0)	0,73
Exposición al tabaco, Si	36 (46,8)	14 (46,7)	22 (46,8)	1,0 (0,4-2,5)	0,99
Guardería, Si	6 (7,8)	2 (6,7)	4 (8,5)	0,8 (0,1-4,5)	1,00
Antibiótico previo, Si	50 (64,9)	19 (63,3)	31 (66,0)	0,9 (0,3-2,3)	0,81
Infiltrado bilateral	19 (24,7)	7(23,3)	12 (25,5)	0,9 (0,3-2,6)	0,83
Hipoxemia Sat. O2 ≤92	17 (22,1)	13 (43,3)	4 (8,5)	8,2 (2,3-28,8)	0,0001
Fracaso 48 horas, Si	11 (14,3)	6 (20,0)	5 (10,6)	2,1 (0,6-7,6)	0,32
Estancia	5,7 ± 2,1	6,1 ± 2,3	5,5 ± 2,0		0,17

ORⁱ Odd Ratio, razón de probabilidad.

pⁱⁱ Significancia estadística estimada mediante la prueba T de Student para variables continuas o mediante la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para datos de categoría

IMCⁱⁱⁱ Índice de masa corporal

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como número de casos (%)

Tabla 2. Neumonía adquirida en la comunidad, factores determinantes de falla terapéutica a 48 horas

Característica	Total 77	Fracaso		OR ⁱ (IC95)	p ⁱⁱ
		si(11)	No(66)		
Edad, años, media ± DE	0,9 ± 0,5	1,3 ± 0,5	0,9 ± 0,5		0,01
Sexo, Masculino	39 (50,6)	6 (54,5)	33 (50,0)	1,2 (0,3-4,3)	0,78
IMC ⁱⁱⁱ , kg/m ²	17,9 ± 3,1	17,2 ± 2,5	18,0 ± 3,2		0,41
Vacuna contra neumococo	7 (9,1)	1 (9,1)	6 (9,1)	1,0 (0,1-9,2)	1,00
Instrucción madre, básica	9 (11,7)	2 (18,2)	7 (10,6)	1,9 (0,3-10,5)	0,61
Falla de lactancia materna	29 (37,7)	5 (45,5)	24 (36,4)	0,7 (0,2-2,5)	0,74
Exposición humo tabaco, Si	36 (46,8)	6 (54,5)	30 (45,5)	1,4 (0,4-5,2)	0,75
Guardería, Si	6 (7,8)	1 (9,1)	5 (7,6)	1,2 (0,1-11,6)	1,00
Antibiótico previo, Si	50 (64,9)	7 (63,6)	43 (65,2)	0,9 (0,2-3,5)	1,00
SRIS	30 (39,0)	6 (54,5)	24 (36,4)	2,1 (0,6-7,6)	0,32
Hipoxemia	17 (22,1)	4 (36,4)	13 (19,7)	2,3 (0,6-9,2)	0,25
Infiltrado pulmonar bilateral	19 (24,7)	6 (54,5)	13 (19,7)	4,9 (1,3-18,6)	0,02
Días Hospitalización >7	12 (15,6)	5 (45,5)	7 (10,6)	7,0 (1,7-29,1)	0,01

ORⁱ Odd Ratio, razón de probabilidad.

pⁱⁱ Significancia estadística estimada mediante la prueba T de Student para variables continuas o mediante la prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher para datos de categoría

IMCⁱⁱⁱ Índice de masa corporal

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o como número de casos (%)

El antibiótico inicial de primera elección fue la ampicilina/sulbactam en el 67 % de los casos, seguido de la asociación entre ampicilina/sulbactam y un macrólido en el 23 %. Por último cefotaxima como monoterapia en el 10%. Prácticamente en el 86 % de los casos el antibiótico inicial se mantuvo durante todo el período de tratamiento.

Las complicaciones fueron poco frecuentes, solo ocho pacientes (10,4 %) la presentaron. La más frecuente fue la atelectasia en 6 pacientes (7,7%), seguida de derrame pleural en 2 de ellos (2,7 %). Ningún paciente falleció. No hubo reingresos como consecuencia de neumonía en ninguno de los casos durante el periodo de estudio.

DISCUSIÓN

La estrategia actual para reducir las muertes por neumonía se basa en el manejo adecuado de los casos, orientando a la detección precoz y al tratamiento oportuno (20). La apropiada definición de esta estrategia se ha asociado a una disminución de la mortalidad entre el 20 al 25%. Los datos reportados evidencian que el tratamiento temprano y efectivo está asociado con bajas tasas de fracaso y muy poca morbilidad y mortalidad (21).

Un estudio de comparación realizado en el Reino Unido utilizando amoxicilina oral vs penicilina intravenosa reportó una tasa de fracaso del 7 % sin mortalidad (22). Una revisión no sistemática realizada en los niños con neumonías no severas encontraron una tasa de fracaso entre el 2% al 23 % (23). La tasa de fracaso en el presente estudio es consistente con otros estudios publicados (23-28).

Algunos estudios han reportado que la presencia de taquipnea e hipoxemia contribuye a la especificidad del diagnóstico de la neumonía (29,30). Otro estudio evaluó la frecuencia de las alteraciones de la frecuencia respiratoria, la temperatura y la oxigenación en niños con neumonía severa y encontró hipoxemia en el 15,5 %, taquipnea en el 69 % y fiebre en el 23,6 % de los casos (31). En el presente trabajo se encontró un porcentaje similar para la taquipnea, mucho mayor para la fiebre y para la hipoxemia, pero con una evolución favorable a las 48 horas, con mejoría del requerimiento de oxígeno en todos los pacientes. Estos datos apoyan el uso de estas variables dentro del seguimiento para la definición de falla terapéutica tal como lo sugerido por las guías para manejo de la neumonía de comunidad en niños por la Sociedad Americana de Infectología Pediátrica y la Sociedad Británica de Tórax (32,33). Al igual que lo reportado por otros autores, el riesgo de fracaso en pacientes hospitalizados se asoció inversamente con la edad y el nivel educativo de la madre. El conocimiento materno de los síntomas está asociado con la detección y utilización de los servicios de salud de forma temprana (34-36).

La pronta normalización de las variables estudiadas en respuesta al uso de antibióticos betalactámicos en la casi totalidad de estos pacientes hace suponer la eficacia de este

grupo de antibióticos, aún en los niños que se presentan con hipoxemia y afectación pulmonar bilateral. La rápida resolución hace suponer una causa bacteriana en estos casos.

La presencia del SRIS es utilizada ampliamente como indicador objetivo de la respuesta del huésped a la inflamación. Sin embargo, este indicador podría carecer de especificidad ya que puede presentarse también en pacientes con estados no infecciosos; de hecho puede ocurrir hasta dos veces más en individuos hospitalizados con estados no infecciosos (26-28).

Las causas más comunes de SRIS de origen infeccioso son las infecciones del tracto respiratorio y la mayoría de estos diagnósticos están basados en las alteraciones de la temperatura corporal y el incremento de la frecuencia respiratoria (29). La neumonía es la causa fundamental de sepsis severa en todo el mundo (37,38).

El SRIS se ha utilizado para identificar a los pacientes con riesgo de presentar shock séptico que requieren reanimación y cuidados intensivos en aquellos pacientes que se presentan a las salas de emergencias, estimándose que pudiera estar presente hasta en el 20% de los niños (39-42). A pesar de esta alta prevalencia, su valor predictivo positivo para la enfermedad grave es bajo (43).

El SRIS en esta serie estuvo presente en un número de pacientes mucho más alto que los descritos en estudios anteriores sin asociarse a mortalidad pero con mayor riesgo de fracaso terapéutico.

Las limitaciones que pudiesen señalarse en este estudio están relacionadas primero con no ser un estudio multicéntrico que hubiese incorporado un mayor número de pacientes, y en segundo lugar el no haber investigado la etiología del proceso infeccioso.

Se necesitan más estudios sobre alteraciones de las constantes vitales en particular entre los niños menores de dos años con un diagnóstico más específico y microbiológico de la neumonía a fin de comprender la verdadera trayectoria de la enfermedad y la convalecencia.

CONCLUSIONES.

Los datos más relevantes de este estudio son: a) La edad como factor de riesgo de mayor afectación, b) se confirmó la importancia de la vigilancia de las primeras 48 horas una vez iniciado el tratamiento c) la utilidad de los betalactámicos como terapia inicial del niño con neumonía aún con afectación de la oxigenación y cambios radiológicos bilaterales, d) los determinantes de fracaso encontrados están relacionados con el desarrollo de SRIS, hipoxemia y cambios radiológicos bilaterales.

REFERENCIAS

- 1.- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365(9645):1147-1152.
2. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K,

- Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(5):408–416.
3. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet.* 2010; 375(9730):1969–1987.
 4. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Childhood Pneumonia and Diarrhoea 1 Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet.* 2013; 381(9875):1405–1416
 5. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet.* 2015; 385(9666):430–440
 6. World Health Organization. Caring for a sick child in the community. Manual for community health workers. In: (UNICEF) WHOTUNCSF, editor. Geneva 2013.
 7. Sazawal S, Black RE. Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3(9):547–556
 8. Garcia MS. Early antibiotic treatment failure. *Int J of Antimicrobial Agents.* 2009; 34 (suppl 3):S14-9
 9. Grant GB, Campbell H, Dowell SF, Graham SM, Klugman KP, Mulholland EK, et al. Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(3):185–96.
 10. Hazir T, Latif E, Qazi SA, Rafi M, Latif E, Ansari S, et al. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet.* 2002; 360 (9336):835–841.
 11. Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M, Hibberd P, Lozano JM, Jeena P, et al. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomised multicentre equivalence study. *Lancet.* 2004; 364(9440):1141–1148
 12. Awasthi S, Kabra SK, Kulkarni M, Murali N, Niswade AK, Pillai RM, et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *Brit Med J.* 2004; 328(7443):791–794.
 13. Rasmussen ZA, Bari A, Qazi S, Rehman G, Azam I, Khan S, et al. Randomized controlled trial of standard versus double dose cotrimoxazole for childhood pneumonia in Pakistan. *B World Health Organ.* 2005; 83(1):10–19
 14. Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, Patel A, Fox LM, Tuan TA, et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics.* 2006; 118(6): 1822–1830
 15. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004; 82(12):895–903.
 16. Matthew P, Fox, Donald M. Thea, Salim Sadruddin, Abdul Bari, Rachael Bonawitz et al. For the Pneumonia Studies Group. Low Rates of Treatment Failure in Children Aged 2–59 Months Treated for Severe Pneumonia: A Multisite Pooled Analysis. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(7):978–987
 17. Bhutta ZA. Dealing with childhood pneumonia in developing countries: how can we make a difference? *Arch Dis Child* 2007; 92(4):286–288.
 18. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common illnesses with limited resources. World Health Organization; Geneva: 2005. Dept. of Child and Adolescent Health and Development
 19. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 ; 6(1): 2-8.
 20. Clak JE, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135(2):262-269
 21. Community Case Management. Documentation of mature national iCCM programs: the case of the Democratic Republic of Congo and Senegal. Disponible en: <http://www.ccmcentral.com/?q=node/318>. Fecha de consulta: 10 julio 2015
 22. Atkinson M, Lakhanpaul M, Smyth A. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax* 2007; 62(12): 1102–1106.
 23. Straus WL, Qazi SA, Kundi Z. Antimicrobial resistance and clinical effectiveness of co-trimoxazole versus amoxicillin for pneumonia among children in Pakistan: randomized controlled trial. *Pakistan Co-trimoxazole Study Group. Lancet* 1998; 352(9124):270-274
 24. Pakistan Multicentre Amoxycillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360(9336):835-841
 25. Agarwal G, Awasthi S, Kabra SK. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328(7443):791-796
 26. Hazir T, Qazi SA, Bin Nisar Y. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2007; 92(4):291-297
 27. Awasthi S, Agarwal G, Singh JV. Effectiveness of 3-day amoxicillin vs 5-day co-trimoxazole in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months of age: a multi-centric open labeled trial. *J Trop Pediatr* 2008; 54(6):382-389
 28. Awasthi S, Agarwal G, Kabra SK. Does 3-day course of oral amoxicillin benefit children of non-severe pneumonia with wheeze: a multicentric randomised controlled trial. *PLoS One* 2008; 3(4):1991-1998
 - 29.- Mathews B, Shah S, Cleveland RH, Lee EY, Bachur RG, Neuman MI. Clinical predictors of pneumonia among children with wheezing. *Pediatrics.* 2009; 124(1):29–36.
 30. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics.* 2011; 128(2):246–253.
 31. Izadnegahdar R, Fox MP, Thean DM, Qazi SA. For the Pneumonia Studies Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(8): 863–865
 32. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. 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 Diseases.* 2011; 53(7):617–630.
 33. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the man-

- agement of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011; 66 (suppl 2):1–23.
34. Karalanglin T, Rakesh L, Ravindra P, Shobha B, Kalaivani M, Sushil K. Factors determining the outcome of children hospitalized with severe pneumonia. *BMC Pediatrics*. 2009; 9(15):9-15.
 35. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *WHO*.2008; 86(5):408-416.
 36. Bénét T, Sylla M, Messaoudi M, Sánchez Picot V, Telles JN, Diakite AA et al. Etiology and Factors Associated with Pneumonia in Children under 5 Years of Age in Mali: A Prospective Case-Control Study. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145447. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687909/>. Fecha de consulta: 7 de marzo, 2015
 37. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368–1377.
 38. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303(8):739–746.
 39. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl 1):S64–74.
 40. Ganjoo S, Ahmad K, Qureshi UA, Mir ZH. Clinical epidemiology of SIRS and sepsis in newly admitted children. *Indian J Pediatr*.2015; 82(8):698-702.
 41. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008; 86(5):408–416.
 42. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(10):1147–57.
 43. Horeczko T, Green JP. Emergency department presentation of the pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29(11):1153–1158.