

# 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

Para uso de profesionales de la salud 2014 - Guía No. 42

Guía de padres y cuidadores 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. 2014 Guía No. 42

*Autor (o Coordinación del proceso de elaboración del documento)*

*Javier Orlando Contreras Ortiz*

*Redacción*

*Javier Orlando Contreras Ortiz*

*Comité editorial*

*Javier Orlando Contreras Ortiz*

*Paola Andrea Ramírez Pérez*

*Corrección de estilo*

*Paola Andrea Ramírez Pérez*

*Diseño y diagramación*

*Mauricio Rodríguez Soto*

*Impresión*

*Empresa*

*Bogotá D.C., Colombia*

*Año*

*ISBN: 978-958-8838-75-5*

*Nota legal*

*Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el contrato celebrado entre la Fundación Saldarriaga Concha y la Universidad de Antioquia, derivado del convenio de Asociación 2013-0529 (codificación interna del MEN), en su cláusula decimotercera - propiedad intelectual.*

*No está autorizada la reproducción parcial o total de la GPC, sin la correspondiente autorización del Ministerio de Salud y Protección Social.*

*Este documento debe citarse: Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Universidad de Antioquia. Guía de padres y cuidadores 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. 2014 Guía No. 42*



**MinSalud**  
Ministerio de Salud  
y Protección Social

***Presidencia de la República***

*Presidente*

*Juan Manuel Santos Calderón*

***Ministerio de Salud y Protección Social***

*Ministro de Salud y Protección Social*

*Alejandro Gaviria Uribe*

*Viceministro de Salud y Prestación de Servicios*

*Fernando Ruiz Gómez*

*Viceministro de Protección Social*

*Norman Julio Muñoz Muñoz*

*Secretario General*

*Gerardo Burgos Bernal*

*Jefe de la Oficina de Calidad*

*José Luis Ortiz Hoyos*



ATENCIÓN INTEGRAL A LA PRIMERA INFANCIA

**Presidencia de la República**

Presidente

Juan Manuel Santos Calderón

**Alta Consejería Presidencial para Programas Especiales**

María Cristina Trujillo De Muñoz

**Departamento Nacional de Planeación**

Directora general

Tatiana Orozco

**Ministerio de Educación Nacional**

Ministra

María Fernanda Campo Saavedra

**Ministerio de Cultura**

Ministra

Mariana Garcés Córdoba

**Departamento para la Prosperidad Social**

Director

Gabriel Vallejo

**Instituto Colombiano de Bienestar Familiar**

Director general

Marco Aurelio Zuluaga

**Agencia Nacional para la Superación de la Pobreza Extrema (ANSPE)**

Directora general

Beatriz Linares Cantillo



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

**Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud**

***Director Ejecutivo***

*Héctor Eduardo Castro Jaramillo*

***Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud***

*Aurelio Mejía Mejía*

***Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica***

*Iván Darío Flórez Gómez*

***Subdirectora de Participación y Deliberación***

*Diana Esperanza Rivera Rodríguez*

***Subdirección de Difusión y Comunicación***

*Sandra Lucía Bernal*

# Equipo Desarrollador de la Guía

## **Universidad de Antioquia**

Grupo de Investigación Clínica en Enfermedades del niño y el Adolescente (Pediencias), Estrategia de Sostenibilidad UdeA 2013-2014

Grupo de Investigación en Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia (GES)

## **Líder del grupo**

Javier Orlando Contreras Ortiz

## **Expertos técnicos o metodológicos**

María Isabel Lalinde Ángel • Javier Mauricio Sierra Abaúnza  
Augusto Quevedo Vélez • Jorge Luis Acosta Reyes

## **Profesionales clínicos**

Olga Lucía Morales Múnera • Carlos Guillermo Garcés Samudio  
Jürg Neiderbacher Velásquez • Santiago Ucros Rodríguez  
María Isabel Lalinde Ángel • Jorge Luis Acosta Reyes

## **Expertos en Economía de la Salud**

Mateo Ceballos González

## **Grupos de apoyo y fuerza de tarea ampliada**

Lina Mabel Vélez • Ester Jesenia Avendaño Ramírez

## **Pacientes y/o Cuidadores**

Clara Inés Serna Vásquez

## **Equipo de comunicaciones**

Contáctica Comunicaciones

## **Sociedades científicas**

Sociedad Colombiana de Pediatría  
Asociación colombiana de neumología pediátrica (ACNP)  
Red de padres y madres - Red Papaz

## **Asesoría metodológica y acompañamiento**

Ministerio de Salud y Protección Social  
Gustavo Aristizábal Duque • Abel Ernesto González  
Indira Tatiana Caicedo Revelo • Óscar Ariel Barragan Ríos

## **Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud**

Iván Darío Flórez Gómez • Laura Catalina Prieto Pinto  
Diana Isabel Osorio

## **Revisores externos**

Marta Beltrán González • Juan Manuel Lozano León  
Ranniery Humberto Acuña • Darío Londoño Trujillo

Este documento se desarrolló en el marco del Convenio de Asociación "Alianza Público Privada de Impulso y Sostenibilidad de la Política Pública de Primera Infancia": Agencia Nacional para la Superación de la Pobreza Extrema – ANSPE, Aldeas Infantiles SOS Colombia, Comfenalco Antioquia, Corporación Somos Más, Departamento Nacional de Planeación – DNP, Departamento para la Prosperidad Social – DPS, Distrito Especial, Industrial y Portuario de Barranquilla, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia – UNICEF, Fundación Bancolombia, Fundación Caicedo Gonzalez, Fundación Carvajal, Fundación Corona, Fundación Éxito, Fundación Génesis para la Niñez, Fundación Mario Santodomingo, Fundación Plan, Fundación Restrepo Barco, Fundación Saldarriaga Concha, Fundación Smurfit Carton, Gobernación de Antioquia, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar – ICBF, Ministerio de Cultura, Ministerio de Educación Nacional, Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Internacional para las Migraciones – OIM, Visión Mundial.

## Agradecimientos

El Ministerio de la Protección Social, Colciencias y la Universidad de Antioquia, agradecen sinceramente a todas las personas que realizaron aportes al desarrollo de la presente Guía de Práctica Clínica (GPC) para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la Neumonía en menores de 5 años y Bronquiolitis en menores de 2 años en servicios de baja complejidad.

Al IETS, por el apoyo brindado en el desarrollo metodológico, administrativo y de procesos de socialización así como las reuniones de expertos en sus instalaciones, en la ciudad de Bogotá.

Merecen un reconocimiento los siguientes expertos por su generosidad para facilitar el acceso a las tablas de evidencia de sus respectivas guías, con el propósito de que fueran insumo para la elaboración de las nuevas recomendaciones de este documento:

Javier González de Dios, Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante y Carlos Ochoa Sangrador, Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora, España; de la Guía manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda, proyecto aBREVIADo, Conferencia de Consenso, AEP 2009.

Mrs. Gemma Hardie, SIGN Distribution and Office Coordinator, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Edinburgh. De la guía Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. 2006 Nov (reaffirmed 2009).

Mr. Shamim Qazi, Child Adolescent Health Unit, World Health Organization; de la guía Recommendations for treatment of childhood non-severe pneumonia, 2009, actualizada a 2012.

Mrs. Claire Harris, Project Manager, Health for Kids in the South East, Monash Medical Centre; de la guía Evidence based guideline for the management of bronchiolitis, 2006.





## Declaración de conflictos de interés

Se llevó a cabo una declaración abierta de los conflictos de intereses de cada uno de los integrantes del GD. Dichos conflictos fueron conocidos y evaluados por el resto del GD. La declaración se hizo por escrito en tres momentos:

- Formulación de las preguntas clínicas genéricas y específicas (octubre de 2013)
- Selección y calificación de los desenlaces (noviembre de 2013)
- Redacción de las recomendaciones (marzo de 2013)

Para tal efecto cada miembro del GD, diligenció la herramienta recomendada por la GM colombiana cuyo resumen se presenta en el Anexo No.1a Resumen Formato de conflicto de interés.

Cuatro de los integrantes (JNV, JMSA, CGGS, OLMM) declararon haber dictado conferencias sobre diferentes intervenciones con medicamentos incluidos en la guía en bronquiolitis en menores de 2 años y neumonía en menores de 5 años. Esto establece un conflicto de intereses económico personal no específico, que según lo recomendado por la GM (1) y según se discute al interior del GD, no invalida la participación de los implicados. Esta posición y decisión tuvo aceptación de todo el GD y no afectó el proceso de evaluación de la evidencia, ni de la emisión de recomendaciones.

Uno de los integrantes (JOCO), manifestó tener vínculo familiar con persona vinculada a la industria de la salud (IPS). Esto establece un conflicto económico personal de un familiar, que no impedía la participación en el grupo y sus funciones.

Tres de los integrantes (AQV, JMSA, JNV), manifestaron haber sido coordinadores académicos o jefes de servicio en donde se realizaron actividades que tuvieron financiación de la industria farmacéutica, un conflicto de intereses económico no personal que no impedía la participación en el grupo. El GD en su totalidad aprobó la participación de los implicados.

Las declaraciones diligenciadas por cada uno de los integrantes del GD fueron expuestas al inicio del proyecto y actualizadas de manera periódica, discutidas al interior del GD y con el ente gestor, asegurando con ello la transparencia en el proceso de análisis y conformación de las recomendaciones.

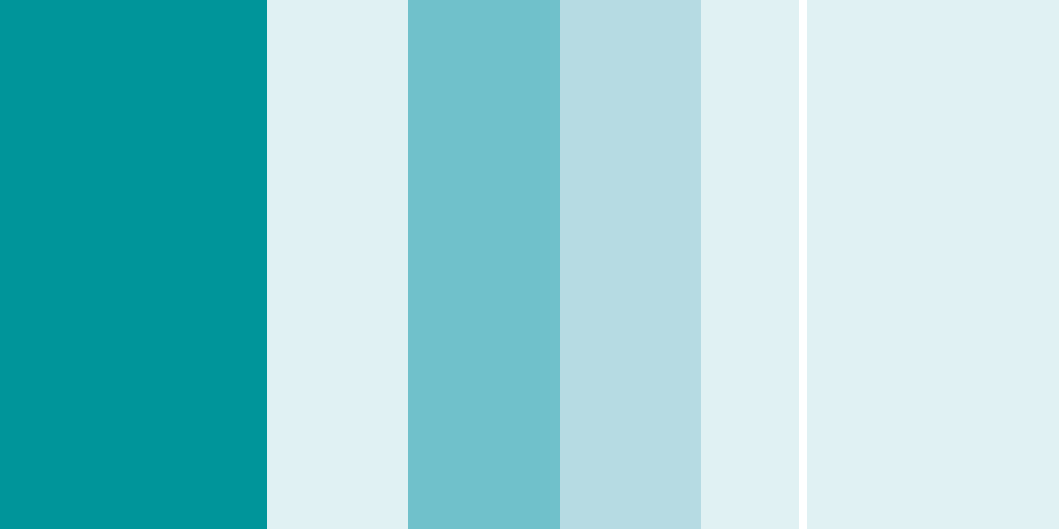
### ***Financiación de la GPC***

Esta Guía de Práctica Clínica se financió con recursos del Ministerio de Salud y Protección Social, promovidos por el programa de Infección Respiratoria Aguda (Dirección de promoción y prevención, subdirección de enfermedades transmisibles) y tramitados por el Grupo de Infancia; fueron ejecutados a través del contrato de prestación de servicios no. 0776 celebrado entre Fundación Saldarriaga Concha y la Universidad de Antioquia (derivado convenio asociación 2013-0529 codificación interna MEN).

El GD conservó su independencia editorial durante el proceso de desarrollo de esta guía y sus recomendaciones finales no fueron influenciadas, ni por el ente gestor ni por financiador.

## Contenido

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| <b>13</b> | <b><i>Introducción</i></b>                                       |    |
|           | Objetivos de esta Guía   | 15 |
|           | Elaboración de preguntas   | 17 |
|           | Definición y gradación de desenlaces                             | 18 |
|           | Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica | 19 |
|           | Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de novo      | 20 |
|           | Calificación final del cuerpo de la evidencia                    | 21 |
|           | Pregunta económica   | 21 |
| <b>23</b> | <b><i>Formulación de Recomendaciones</i></b>                     |    |



## Introducción

La Infección Respiratoria Aguda (IRA) es un conjunto de enfermedades transmisibles auto limitadas que afectan el aparato respiratorio desde la nariz hasta el alvéolo. Son enfermedades frecuentes en la infancia, en promedio un niño menor de 5 años sufre un promedio de tres a seis episodios de IRA, frecuencia que no es influenciada por su ubicación geográfica o condición social (2).

Dentro de esta definición pueden incluirse cuadros clínicos que afectan la región superior del aparato respiratorio (IRAs alta) como: la rinitis aguda (resfriado común), la sinusitis, las infecciones del oído medio (otitis media aguda), la faringitis aguda o faringoamigdalitis, la epiglotitis, la laringitis. La mayoría de estas IRAs tiene una etiología viral: los rinovirus representan del 25% al 30%; virus sincitial respiratorio (RSV), virus de parainfluenza e influenza, metapneumovirus humano, y los adenovirus representan del 25% a 35%, corona virus y los virus no identificados representan del 35% al 50% (3). Las IRAs altas son generalmente autolimitadas pero representan una proporción importante de las oportunidades de uso de los sistemas de salud, de los días de enfermedad en la infancia y de ausentismo escolar del niño y el laboral de los padres y/o cuidadores. En estos casos es más importante la complicación que las puede acompañar que la infección misma, por ejemplo estas infecciones virales agudas predisponen a los niños a las infecciones bacterianas secundarias como: del oído medio (otitis media aguda y sordera como secuela), de los senos paranasales (sinusitis aguda y abscesos óseos y celulitis peri óseas), faringitis bacteriana por streptococo beta hemolítico (fiebre reumática aguda), infecciones del tracto respiratorio inferior (IRAs bajas) secundarias a la aspiración de secreciones y células infectadas (4). Estas de IRAs bajas son las que afectan las vías respiratorias

inferiores, tráquea, bronquios y alvéolos: IRAs bajas, en esta categoría los dos cuadros más frecuentes son la bronquiolitis y la neumonía.

En el caso de las IRAs bajas tipo neumonía, durante muchas décadas el virus del sarampión fue la causa de la mayor morbilidad y mortalidad por neumonía en niños de países en desarrollo, lugar del que fue desplazado gracias a la estrategia de vacunación. Hay una distribución de etiologías virales, que aunque está bajo revisión, propone que un 40% a un 50% de los casos de niños hospitalizados con neumonía en países desarrollados, son causados por agentes virales, entre los cuales el virus respiratorio sincitial con su comportamiento estacional es el más frecuente, seguido de la influenza virus tipo 3, adenovirus y el influenza A. Otros agentes responsables de la infección de las vías respiratorias inferiores incluyen coronavirus (síndrome respiratorio agudo severo), bocavirus entre otros (4).

Esta por establecerse el papel que ocupa en estos cuadros el virus de la influenza, especialmente en países en desarrollo (4). Hay un posible efecto facilitador entre la infección viral y la bacteriana, evidente en el aumento de casos de neumonía bacteriana por neumococo durante las epidemias de influenza y virus respiratorio sincitial.

Dentro de las etiologías bacterianas, la investigación reporta cómo las bacterias predominantes, al *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) con 20 serotipos que pueden causar enfermedad grave, pero cuya frecuencia varía según el grupo de edad y la ubicación geográfica y al *haemophilus influenzae* (generalmente el tipo b, HIB). El neumococo sería responsable de 13%-34% de los casos de neumonía bacteriana, mientras que hemofilus tipo b responde por 5%-42% (5-6). Estas cifras son difíciles de precisar porque las técnicas para identificar la etiología carecen de adecuada sensibilidad y especificidad (4).

Otra aproximación a la frecuencia de cada agente surge con la investigación posterior a la introducción de las vacunas. En el caso de neumococo, un estudio en Gambia encontró una reducción del 37% en la frecuencia de las neumonías identificadas con radiografía del tórax y un 16% de disminución en la mortalidad de estos casos (7). De forma ocasional, son reportados el *staphylococcus aureus* y otros tipos de *Streptococcus* y con menos frecuencia también son reportados *mycoplasma pneumoniae* y *chlamydia pneumoniae*, pero se desconoce el papel que juegan estos agentes bacterianos de baja frecuencia en los casos de neumonía grave.

La patogénesis de la neumonía se inicia con la colonización de la vía respiratoria superior por patógenos potenciales y la posterior aspiración las secreciones contaminadas con ellos, se incluye en la patogénesis también el carácter invasivo de algunos de los patógenos. La reacción inflamatoria produce exudado y colapso del parénquima pulmonar, con trastorno de ventilación perfusión, pero con bastante frecuencia bacteremia y sepsis (4). Es muy difícil diferenciar un cuadro

de neumonía de origen viral de uno de origen bacteriano ya sea con herramientas clínicas o radiológicas.

El otro cuadro que se incluye por frecuencia y gravedad entre las IRAs bajas es la bronquiolitis. Esta es una condición propia de la lactancia, con su máxima frecuencia en el primer año de vida, frecuencia que disminuye entre el segundo y tercer año. Su presentación clínica consiste en taquipnea, tiraje, fiebre en un 30% de los casos y sibilancia, en su fisiopatología predomina una obstrucción inflamatoria de la pequeña vía aérea con hiperinflación y colapso de segmentos pulmonares, ocurriendo en forma simultánea. Estas características conducen al niño a un estado de hipoxemia por trastorno en la relación perfusión ventilación, pero clínicamente es muy difícil diferenciar un episodio de bronquiolitis de uno de neumonía, excepto por el comportamiento estacional (estación de invierno o temporada de lluvias) y la habilidad para reconocer las sibilancias.

El virus respiratorio sincitial es el agente etiológico en el 70%-80% de los casos de bronquiolitis en las estaciones de invierno o periodos de lluvias (8-9). Otros agentes virales aislados son el parainfluenza tipo 3, el influenza, adenovirus y recientemente el metapneumovirus (10).

## Objetivos de esta Guía

Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el tratamiento de menores de 5 años con neumonía y en menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad.

- Disminuir la variabilidad clínica injustificada en las recomendaciones de prevención secundaria para niños menores de 5 años con neumonía y niños en menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad.
- Disminuir la variabilidad clínica injustificada en el uso de indicadores de riesgo para enfermedad grave en la evaluación de niños menores de 5 años con neumonía y niños en menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad.
- Disminuir la variabilidad clínica injustificada en el uso de pruebas diagnósticas para evaluar niños menores de 5 años con neumonía y niños en menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad.
- Disminuir la variabilidad clínica en los tratamientos ambulatorios y en servicios de baja complejidad de niños menores de 5 años con neumonía y niños en menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad
- Ayudar a consolidar una cultura de formulación de políticas en salud y de práctica clínica racional, basada en evidencia, susceptible de ser auditada, evaluada y mejorada.

- Generar modelos de evaluación de resultados de investigación (investigación integrativa: guías de práctica clínica) que permitan de manera pragmática medir e interpretar indicadores de impacto sencillos, válidos y útiles, que sirvan como base para el aseguramiento de la calidad de atención basada en evidencia, en búsqueda de la prevención, detección temprana, diagnóstico y tratamiento de niños menores de 5 años con neumonía y niños en menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad.

El GD propone actualizar esta guía en un período de tres años, para dar garantía de actualidad en la evidencia que respalda sus recomendaciones y haciendo énfasis en aquellos aspectos en los que se identificó incertidumbre en los resultados, ausencia de investigación o nuevas intervenciones diagnósticas o terapéuticas.

En esta guía esas áreas son:

- Desarrollo de la clasificación clínica,
- interpretación de la oximetría de pulso para diferentes zonas y edades,
- papel de la radiografía simple del tórax en el diagnóstico y la investigación,
- pruebas diagnósticas que diferencian etiología viral de bacteriana y enfermedad leve de grave,
- evolución de antibióticos, espectro de sensibilidad y resistencia en el país y en el mundo,
- nuevas opciones y evidencia sobre el uso de broncodilatadores, solución salina al 3% o al 7%, uso de adrenalina nebulizada.

**Población blanco:** niños menores de 5 años con neumonía adquirida en la comunidad y niños en menores de 2 años con bronquiolitis.

**Usuario final:** la presente Guía dará recomendaciones para la evaluación del riesgo y manejo inicial de niños menores de 5 años con neumonía y niños en menores de 2 años con bronquiolitis por parte de:

- Médicos generales y médicos de familia.
- Profesionales de enfermería.
- Profesionales de terapia respiratoria.
- Médicos especialistas en pediatría.
- Médicos especialistas en neumología pediátrica.
- Cuidadores de los niños.

**Escenario de aplicación: en servicios de baja complejidad incluyendo:**

- Atención ambulatoria.
- Internación en hospitales pequeños.
- Servicios de urgencias y de observación corta o breve.

Al ser una Guía del Ministerio de Salud y Protección Social, las recomendaciones generadas solo serán aplicables en escenarios con dependencia administrativa o normativa con esta entidad.



**En esta Guía no se contemplan los pacientes con las siguientes características:**

- Nacidos en forma prematura (peso al nacer inferior a 2.000 gramos) y que no completen 48 semanas de edad postconcepcional, con bronquiolitis.
- Nacidos a término con menos de 2 meses de edad, preescolares mayores de 5 años.
- Menores de 5 años con neumonía y menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad que además padezcan una enfermedad crónica o recurrente del aparato respiratorio, por ejemplo: displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística, presencia de apneas.
- Menores de 5 años con neumonía y menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad que además tengan trastornos congénitos de las vías respiratorias inferiores, enfermedades congénitas con compromiso pulmonar o cardiovascular que tengan repercusión clínica (alteración de la función cardíaca o respiratoria).
- Menores de 5 años con neumonía y menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad, que sufran deficiencias del sistema inmune congénitas o adquiridas, de cualquier etiología.
- Menores de 5 años con neumonía y menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad, que sufran desnutrición aguda grave.
- Menores de 5 años con neumonía y menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad, que sufran enfermedad neurológica moderada a grave.
- Menores de 5 años con neumonía y menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad, con síndrome de Down.
- Menores de 5 años con neumonía y menores de 2 años con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad, en programas de espera o seguimiento de trasplante.

### **Elaboración de preguntas**

El GD desarrollo a partir de los objetivos y el alcance de la guía tres grupos de preguntas:

- Riesgo de empeorar una vez que se está enfermo.
- Tecnologías para evaluar la gravedad y el riesgo de empeorar.
- Intervenciones usadas con más frecuencia.

Los tres grupos representan la variabilidad y los aspectos de incertidumbre en la atención de menores de 5 años con neumonía o menores de 2 años de edad con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad.

Para esta tarea, el GD uso un algoritmo que representó esos aspectos, consultó con los expertos temáticos para conformar series de preguntas que incluyeran: la

práctica clínica cotidiana en los tres aspectos arriba descritos, las dos patologías definidas, el escenario y el usuario de aplicación de esta guía y los puntos de alta variabilidad clínica en la atención de menores de 5 años con neumonía o menores de 2 años de edad con bronquiolitis en nuestro medio, en casi todos los servicios de complejidad.

El GD abordó los siguientes aspectos del manejo clínico:

- Evaluación de factores de riesgo para el empeoramiento.
- Calificación del riesgo de aumento de gravedad e identificación de grupo de riesgo en los servicios de baja complejidad incluyendo herramientas de diagnóstico clínico y tecnología diagnóstica.
- Tratamiento de casos en la bronquiolitis aguda adquirida en la comunidad en forma ambulatoria y en servicios de baja complejidad incluyendo atención ambulatoria, internación en hospitales pequeños y servicios de urgencias y/o observación corta.
- Tratamiento de casos en la neumonía aguda adquirida en la comunidad en forma ambulatoria y en servicios de baja complejidad incluyendo atención ambulatoria, internación en hospitales pequeños y servicios de urgencias y/o observación corta.
- Criterios para la remisión a un servicio de mayor complejidad y condiciones que se requieren para la remisión adecuada.

Con estos temas definidos se conformaron las preguntas genéricas, 16 en total que fueron posteriormente revisadas y seleccionadas de acuerdo con el alcance y los objetivos por el GD, en conjunto con el ente gestor de la guía. Siete preguntas específicas al tema de bronquiolitis en menores de 2 años, tres preguntas específicas al tema de neumonía en menores de 3 años, y seis preguntas comunes a ambos temas. Después de esta selección las preguntas se ajustaron al formato PECOT (Población, Exposición, Comparación, Outcome-Desenlace y Tiempo), y se propusieron los desenlaces a evaluar en cada pregunta, estableciendo con ello la base para la construcción de la estrategia de búsqueda de evidencia.

El GD revisó nuevamente el texto de las preguntas, una vez que se consolidó el proceso de recuperación e incorporación de la evidencia, especialmente para incluir desenlaces que habían sido dejados por fuera.

## **Definición y gradación de desenlaces**

Los desenlaces en salud son los elementos finales o variables, usados para medir el resultado o el efecto de una intervención sobre un problema de salud. En neumonía y bronquiolitis, algunos desenlaces pueden ser, puntaje de una clasificación de gravedad, frecuencia de hospitalización, necesidad de ingreso a una unidad de cuidado intensivo, diagnóstico de empiema, o mortalidad, entre otros.

El GD identificó los desenlaces que con mayor frecuencia se han usado en los ensayos y estudios, en acuerdo con el ente gestor e incluyendo los que el representante de los padres propuso desde la perspectiva del padre o cuidador de niños menores de 5 años con neumonía o menores de 2 años de edad con bronquiolitis en nuestro medio. Se concluyó que no era pertinente incluir desenlaces en las preguntas que se relacionaron con definiciones o, ni incluir la mortalidad, que según los expertos y la literatura es un desenlace raro en los menores de 2 años de edad con bronquiolitis.

Una vez el GD definió el conjunto de desenlaces, calificó la pertinencia de los desenlaces propuesto en cada pregunta, resumiendo las clasificaciones en un promedio simple, antes de realizar el proceso de selección usando GRADE. (Ver Tabla 1)

**Tabla 1. Clasificación de la importancia de los desenlaces GRADE**

| Escala | Importancia   |
|--------|---|
| 7-9    | Desenlace crítico, es clave para la toma de decisiones  |
| 4-6    | Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones   |
| 1-3    | No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de evaluación de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de recomendaciones. |

El GD incorporó en cada una de las preguntas, solo aquellos desenlaces que tuvieron calificación de críticos y fueron desenlaces finales o terminal y, excluyó los intermedios o subrogados.

### **Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica**

Se conformó una estrategia de búsqueda siguiendo las recomendaciones de la GM para la elaboración de GPC, que usó fuentes específicas para guías de práctica clínica y fuentes generales de información científica. El proceso de búsqueda de guías se desarrolló entre el 24 de octubre de 2013 y el 7 de diciembre de 2013, sin restricciones de idioma, o tiempo de publicación.

La búsqueda sistemática de guías identificó 35 documentos: 29 de sitios compiladores y bases de datos y 6 por búsqueda manual. El GD seleccionó 21 guías que cumplieran con los requisitos mínimos, las cuales fueron evaluadas con el metodología AGREE II online (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation <http://www.agreetrust.org>).

Se priorizó la recuperación de tablas de evidencia y la revisión de las referencias bibliográficas incluidas de las guías de práctica clínica con puntajes superiores a

60% en todos o la gran mayoría de sus ítems; reuniendo 11 guías: 4 de neumonía y 7 de bronquiolitis.

Las guías con los más altos puntajes provienen de países de alto ingreso económico, hecho que fue tenido en cuenta por el GD al evaluar las evidencias y los resultados. Se solicitó a los autores y editores de las guías seleccionadas acceso a las tablas de evidencia. De las Guías con evaluación >60% se recibieron 5 respuestas positivas con remisión de la información: SIGN (11), Monash (12), aBREVIADo (13), NSW (14), OMS (15) (45% de las solicitudes). De las guías con evaluación <60% no se obtuvo ninguna respuesta positiva.

Ninguna de la guías recuperadas uso la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation <http://www.gradeworkinggroup.org/>), por esa razón se recuperaron en texto completo los artículos referenciados en sus tablas para realizar la evaluación con GRADE a las revisiones sistemáticas de literatura, ensayos clínicos controlados. Todos los artículos fueron evaluados usando la metodología SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/methodology/>) con el fin de darle a la guía un estándar internacional y transparencia en la conformación de las recomendaciones.

### **Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de novo**

Todas las guías evaluadas con AGREE II y ubicadas en el grupo de mejor calificación (>60%), tenían recomendaciones relacionadas con las preguntas propuestas en esta Guía, razón por la cual fueron elegidas como fuente de evidencia. Se solicitaron las tablas de evidencia de cada una para incorporarlas con su respectiva actualización. Las guías cuyos autores facilitaron el acceso a tablas de evidencia y estrategias de búsqueda fueron: SIGN (11), Monash (12), aBREVIADo (13), NSW (14), y OMS (15).

Las revisiones sistemáticas de literatura referenciadas en estas tablas disponibles fueron recuperadas en texto completo y se evaluaron con la herramienta SIGN; que asigna estas calificaciones: Alta calidad (++) , Aceptable (+) o Inaceptable (-). Las revisiones que obtuvieron calificaciones de Alta calidad (++) o Aceptable (+), se incluyeron en la siguiente etapa de evaluación con la metodología GRADE para generar las tablas de gradación. Las RSL que obtuvieron calificaciones de Inaceptable (-) se incluyeron en la masa de evidencia pero no se consideraron sus resultados.

Aquellas preguntas para las que no se obtuvieron RSL, se analizaron con los artículos primarios reportados en las tablas y con los resultados de una estrategia de búsqueda con énfasis en revisiones recientes. Los artículos recuperados fueron calificados con SIGN según correspondiera (ECA, cohorte, caso y control, prueba diagnóstica). Si el estudio obtenía una calificación de Alta calidad (++)

o Aceptable (+) se incluía en el conjunto de la evidencia. Cuando una referencia tuvo un tipo de diseño sin un instrumento SIGN correspondiente, se elaboró una tabla que describió los elementos importantes del estudio con estos aspectos:

- Referencia/ Tipo de estudio/ # Estudios/ # Participantes.
- Características de los pacientes/ Escenarios.
- Intervención/Comparación.
- Medidas de desenlace.
- Magnitud del efecto.
- Duración del seguimiento.
- Número de eventos por grupo (intervención-control).

### Calificación final del cuerpo de la evidencia

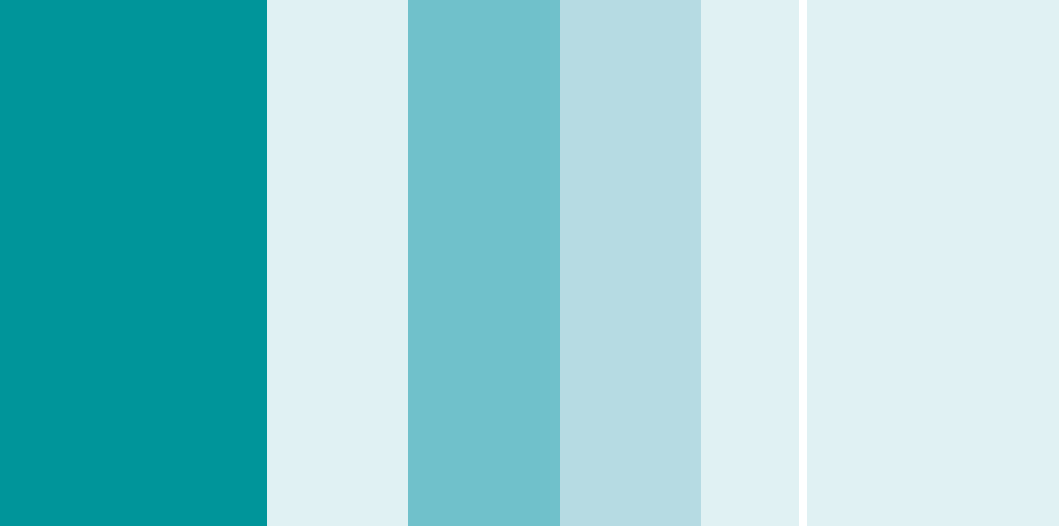
Los expertos en metodología del GD evaluaron la calidad de la evidencia reunida con la metodología GRADE en cada desenlace de las RSL y los ECA que coincidieran con los desenlaces de la Guía para establecer la fortaleza de las recomendaciones.

En las tablas de resumen que se obtuvieron se registro el tamaño del efecto, la calificación de cada uno de los 5 aspectos considerados (riesgo de sesgo, inconsistencia, la presencia de evidencia indirecta o grado de incertidumbre, la imprecisión y el sesgo de publicación) y la gradación de esa evidencia en particular:

- **Calidad alta:** hay confianza alta en que el efecto verdadero está cerca del efecto estimado.
- **Calidad moderada:** hay confianza moderada en el efecto estimado, pero hay alguna posibilidad de que sea substancialmente diferente.
- **Calidad baja:** hay confianza limitada en el efecto estimado, y por lo tanto el efecto verdadero puede llegar a ser substancialmente diferente del efecto estimado.
- **Calidad muy baja:** hay poca confianza en el efecto estimado, es probable que el efecto verdadero sea substancialmente diferente al efecto estimado.

### Pregunta económica

El GD realizó de manera simultánea a la elección y conformación de las preguntas clínicas, la selección de la pregunta económica en un proceso concertado con el ente gestor. De las preguntas que fueron calificadas con alta prioridad se seleccionaron las pertinentes para realizar estudio económico: oximetría de pulso para la calificación de la gravedad de la enfermedad y el uso de la radiografía de tórax.



## Formulación de Recomendaciones

Aplicando GRADE el GD consideró los cuatro aspectos base para la formulación de las recomendaciones: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los riesgos, los valores y preferencias y los costos.

- Calidad de la evidencia: mayor fue la calidad, mayor fue la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. En ausencia de estudios de alta y moderada calidad se tuvieron en cuenta los demás aspectos mencionados: balance entre riesgos y beneficios, efectos adversos, impacto en los costos.
- Se tuvo en cuenta también, la importancia relativa de cada desenlace, la magnitud del efecto para dichos resultados y los intervalos de confianza para estimar dichos efectos.
- En los valores y preferencias de los pacientes, se tuvo en cuenta siempre la opinión del representante de los pacientes.
- En los costos, mientras mayor sea el consumo de recursos de la intervención, menor será la probabilidad de emitir una recomendación fuerte.

Los expertos en metodología presentaron sus resultados al resto del grupo que tuvo la posibilidad de contar con los resultados de la evaluación de calidad de la evidencia y su análisis preliminar, el texto completo de las referencias y un borrador con el texto de la recomendación propuesta.

Cuando no hubo evidencia disponible para responder una pregunta o la calidad de esta era baja o muy baja, se estableció un consenso mediante un método Delphi modificado, para tomar una decisión al interior del GD. En casi la totalidad de las ocasiones se alcanzó fácilmente un consenso sobre la recomendación a

emitir y no hubo necesidad de realizar votaciones, cuando hubo necesidad de realizar el consenso.

Durante el desarrollo de la guía, el GD presentó el texto de las preguntas y posteriormente el de las recomendaciones en diferentes escenarios: reunión con el ente gestor, reunión con interventores, conferencia ante actores de interés y evaluación por pares. En estos momentos recibió comentarios y sugerencias que fueron analizadas e incorporadas en su mayoría, cuando fueron consideradas pertinentes. Anexo 6.

Las recomendaciones se dan según GRADE, como fuertes o débiles, a favor o en contra de la intervención o decisión (Ver Tabla 2).

**Tabla 2. Gradación de las recomendaciones**

| Graduación de las recomendaciones, GRADE |  |
|--|--|
| Recomendación                            | Definición   |
| <b>Recomendación fuerte a favor</b>      | Cuando los efectos deseables de la intervención superan los efectos negativos.         |
| <b>Recomendación fuerte en contra</b>    | Cuando los efectos negativos superan a los benéficos.                                  |
| <b>Recomendación débil a favor</b>       | Cuando los efectos positivos de la intervención probablemente superan a los negativos. |
| <b>Recomendación débil en contra</b>     | Cuando los efectos negativos de la intervención probablemente superen a los positivos. |

Extraída de la GM para la elaboración de Guías de Atención Integral del Ministerio de salud y Protección Social.

## Definición de Neumonía

### 1. ¿En menores de 5 años de edad, cómo se define la neumonía?

| Recomendación  |
|--|
| <p>Se recomienda aplicar los criterios de AIEPI, en la evaluación inicial de menores de 5 años de edad con sospecha de neumonía y apoyarse en el resultado de una radiografía de tórax en lugares del país con fácil acceso a ella.<br/>(Ver Recomendaciones #5 y #10).</p> <p><b>Recomendación Fuerte</b><br/><b>Calidad de la evidencia Moderada</b></p> |

AIEPI: atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia



## Descripción del conjunto de la evidencia

La neumonía es un proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar generalmente de etiología infecciosa (virus y bacterias), aunque algunos irritantes químicos, fenómenos aspirativos, migración de parásitos al pulmón, entre otras cosas, pueden generar neumonía. Esta entidad se presenta con ocupación del espacio aéreo y/o participación intersticial y en algunas oportunidades con ocupación de la pleura; es reconocible radiológicamente y evidenciada por una clínica que depende de la edad, la constitución del paciente, momento epidémico, vacunas previas, gravedad del cuadro clínico y de la etiología (16-17). La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) se define como aquella que se presenta en sujetos que no han sido hospitalizados en los últimos 7 días o se presenta en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario (16). Es muy frecuente y potencialmente fatal, compromete niños en todo el mundo, pero con mayor mortalidad y morbilidad en niños que viven en países en vía de desarrollo, causando aproximadamente un tercio de todas las muertes estimadas en niños menores de 5 años (17-18).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2010, estableció que cada año mueren 7,6 millones de niños menores de cinco años, siendo la neumonía una de las principales causas, seguida por diarrea, paludismo y los problemas de salud durante el primer mes de vida, donde la desnutrición afecta un tercio de esta población. La probabilidad de morir antes de los 5 años es 18 veces más alta en niños de países con ingresos económicos bajos que en niños que viven en países con ingresos económicos altos (17, 19-20). Se ha establecido que la mortalidad por neumonía alrededor del mundo es de 4 millones en niños, de las cuales el 90% ocurren en países en vía de desarrollo, siendo la etiología bacteriana la más importante (21).

La incidencia mundial de neumonía ha sido estimada entre 1.000 y 12.000 por 100.000 niños; con un porcentaje de hospitalización que va del 22% al 50% (21). En América Latina y El Caribe, la Infección Respiratoria Aguda (IRA) está ubicada entre las primeras cinco causas de muerte en niños menores de 5 años y representa la principal causa de morbilidad y asistencia a los servicios de urgencias y consulta externa en la población pediátrica (22); se estima que más de 80.000 niños menores de 5 años mueren cada año por infecciones del tracto respiratorio bajo, de las cuales el 85% corresponde a NAC (19, 21).

Los niños con neumonía pueden presentar un cuadro clínico caracterizado por tos, fiebre, taquipnea, tiraje y compromiso variable del estado general. La fiebre no es un criterio eficiente para establecer el diagnóstico de neumonía; dado que muchas otras enfermedades pediátricas se acompañan de fiebre (17). En la auscultación algunos signos clínicos como crépitos localizados, matidez o submatidez, además de los signos de consolidación clásicos como frémito vocal aumentado y soplo tubárico ayudan en el diagnóstico. Pero, estudios en las últimas décadas han comparado los signos de la auscultación con los resultados

de radiografías de tórax y han llegado a la conclusión que la taquipnea constituye el mejor signo diagnóstico para neumonía, ya que muchas veces las alteraciones auscultarías no están presentes, especialmente en los lactantes (17).

Para la OMS, los engrosamientos peribronquiales y las áreas múltiples de atelectasias e infiltrados parcheados pequeños en la radiografía simple del tórax, no deben ser considerados neumonías radiológicas, excepto si se acompañan de derrame pleural (19, 23), e incluso hay algunos autores que no intentan hacer ninguna diferenciación entre estas dos entidades llamándolos “enfermedad del tracto respiratorio bajo” (24).

Existen muchas definiciones de neumonía que se pueden establecer, desde el hallazgo de un germen patógeno en muestras pulmonares (virus, bacterias, hongos o mixtas) o la presencia de infiltrados radiológicos (opacidad intersticial o alveolar), hasta la adoptada por la OMS que define la neumonía únicamente sobre la base de los hallazgos clínicos obtenidos por inspección visual y el conteo de la frecuencia respiratoria. Definición que sido de mayor utilidad en países sin acceso a la radiografía de tórax, ya que ayuda a los trabajadores de la salud en la toma de decisiones, al considerar un diagnóstico de neumonía con base en la presencia de taquipnea o tiraje subcostal (19, 25-30).

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica: De las tablas de evidencia de la guía de la OMS y la estrategia de búsqueda de la guía Thorax (31) actualizada a 2014, no se recuperaron revisiones sistemáticas de literatura. La búsqueda secundaria desde las referencias de este conjunto recuperó dos referencias: una versión previa de Thorax y un estudio de incidencia de NAC de Finlandia, publicado en 1993.

La definición más aceptada de neumonía es la propuesta por la OMS que la define como la presencia de síntomas y signos respiratorios menores de 15 días de evolución, acompañados de taquipnea según del grupo de edad, con o sin fiebre y presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax cuando hay posibilidad para practicarla; se confiere gravedad cuando presenta tiraje subcostal independientemente de la frecuencia respiratoria (17, 19-20, 27-28).

## Definición de bronquiolitis

### 2. ¿En menores de 5 años de edad, cómo se define la bronquiolitis?

#### Recomendación

Se recomienda aplicar los criterios de AIEPI, en la evaluación inicial de menores de 2 años de edad con sospecha de bronquiolitis.

Menor de 2 años de edad con: un primer episodio sibilante precedido de cuadro gripal de hace 2 o 3 días y no tiene tiraje subcostal, no tiene respiración rápida, sin apneas, saturación de O<sub>2</sub> al aire ambiente adecuada para su edad y altura sobre el nivel del mar (msnm), mayor de tres meses de edad, sin antecedente de prematuridad, prematuro mayor de 6 meses de edad.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Moderada**

AIEPI: atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia

A principios del siglo XX la bronquiolitis fue identificada como parte de los hallazgos patológicos de los pacientes con sarampión, influenza y tosferina, pero no era reconocida como una entidad específica. En 1940, Engle y Newns fueron los primeros en utilizar el término bronquiolitis al describir una entidad en la infancia no asociada a las tres entidades descritas previamente, sugiriendo una etología viral. Esta entidad fue descrita en el libro de Holt publicado en 1901 como “bronquiolitis catarral” pero ha tenido también otros nombres: bronconeumonía intersticial, bronquiolitis obstructiva en niños, bronquiolitis capilar, bronquiolitis asmática y neumonitis intersticial. El término bronquiolitis fue aceptado por los pediatras a finales de la década de los 40 y principios de los años 50 (32).

La bronquiolitis es un problema grave en todo el mundo, tanto por su elevada incidencia estacional, como por el alto consumo de recursos económicos, días de ausentismo laboral de los padres entre otros gastos indirectos. Es la primera causa de ingreso hospitalario por problemas respiratorios en los niños menores de un año de edad. Su incidencia y gravedad ha aumentado en la última década en todos los países del mundo y el pico de presentación es entre los 2 a 6 meses de edad. El 2% al 5% de los niños menores de 12 meses con bronquiolitis requiere hospitalización y entre el 50% al 70%, presentarán episodios de sibilancias recurrentes en los meses o años posteriores (17). La gravedad del cuadro clínico es variable, con una baja mortalidad y alta morbilidad, pero estas son más importantes en los niños con factores de riesgo como antecedente de prematuridad, bajo peso al nacer, cardiopatías complejas con repercusión hemodinámica, malformaciones pulmonares, entre otras (17, 32-34).

Esta entidad es de origen viral estacional, siendo el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) es el responsable del 75%-80% de los casos pero otros virus también pueden estar implicados, como parainfluenza, adenovirus, rinovirus, virus de la influenza, metapneumovirus, enterovirus, sarampión y varicela. También se ha

identificado *Mycoplasma pneumoniae* como causante de esta entidad (17, 32, 35-39).

La bronquiolitis se caracteriza por inflamación aguda, edema de la submucosa y de la adventicia, necrosis del epitelio de las vías aéreas inferiores, destrucción de las cilias, acumulación y aumento en la producción de moco, y broncoespasmo, lo que lleva obstrucción de las vías aéreas pequeñas, principalmente de los bronquios terminales y respiratorios (17, 32-33, 38).

La evidencia ha demostrado que el diagnóstico de bronquiolitis se basa en los datos obtenidos de la historia clínica y el examen físico, es un diagnóstico eminentemente clínico (17). Se presenta en niños menores de 2 años de edad, inicialmente con signos de infección de las vías respiratorias superiores (resfriado) que a los dos a tres días se hace más ruidoso con síntomas como fiebre que usualmente es menor de 39°C, coriza, tos, respiración ruidosa, sibilancias aunque estas no son prerrequisito para este diagnóstico y/o crépitos finos y dificultad respiratoria (es decir, aumento en la frecuencia respiratoria, tiraje subcostal, y asincronía torácica-abdominal). Los casos graves se pueden presentar con cianosis, y los lactantes pequeños con algún factor de riesgo y los neonatos se pueden presentar con episodios de apnea como primera manifestación de bronquiolitis. En muy pocas oportunidades un lactante con bronquiolitis se presenta tóxico, esto es somnoliento, letárgico, irritable, pálido, moteado y taquicárdico, en cuyo caso debe buscarse otro diagnóstico. La Estrategia AIEPI ha clasificado estos niños en dos grupos: bronquiolitis grave y bronquiolitis (17, 26, 32, 34-35, 38).

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica: De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), abREVIADO (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto no aportó revisiones sistemáticas de literatura sobre el tema de la pregunta. La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identifiqué otras dos revisiones: *Paediatric Society of New Zealand, best practice evidence based guideline wheeze and chest infection in infants under 1 year 2005*, una guía de práctica clínica tomada como guía fuente en SIGN (11) y un artículo clásico (40) sobre los signos más frecuentes de la “bronquitis catarral”.

No existe un consenso sobre la definición de bronquiolitis, especialmente en lo referente a la edad del paciente menor de un año o menor de dos años, ni en la exigencia de que sea el primer y único episodio, por lo que no se excluye que un paciente con episodios anteriores de sibilancia tenga bronquitis, dado que son varios los virus que podrían generar este cuadro (33-34). Además en una paciente con sibilancias y con colonización en la nasofaringe por VRS es muy difícil saber si es una bronquiolitis o un primer episodio de asma, pero posiblemente la

buena respuesta al beta2-adrenérgicos y al esteroide nos ayudan a diferenciar un cuadro de asma de una bronquiolitis (33).

Para definir bronquiolitis se han establecido diferentes criterios, como los propuestos por el Consenso Francés sobre bronquiolitis que incluye: paciente menor de dos años, con cuadro clínico de inicio rápido (en 48 – 72 horas) de rinorrea con o sin fiebre, asociado con alguno de los siguiente síntomas: disnea respiratoria con taquipnea, tiraje, distensión abdominal (clínica o radiológica), sibilancias o crépitos de predominio espiratorio y en las formas más graves silencio a la auscultación y que sea el primer episodio durante el período epidémico de VRS (34).

La definición propuesta por McConochie es la más aceptada por diferentes sociedades científicas y por la estrategia AIEPI: la bronquiolitis es el primer episodio agudo de sibilancias precedidas de un cuadro respiratorio de origen viral (rinorrea, tos, taquipnea con o sin fiebre), que afecte a un niño menor de dos años y particularmente si es menor de un año (17, 26, 32, 34, 37, 39).

## Factor de riesgo para empeorar

### 3. ¿En menores de 2 años de edad con bronquiolitis y en menores de 5 años de edad con neumonía, cuáles son los factores de riesgo para empeorar en términos de frecuencia de hospitalización, necesidad de remisión y mortalidad?

#### Recomendación

Se sugiere desaconsejar el tabaquismo en los familiares durante la evaluación inicial de menores de 2 años de edad con bronquiolitis.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Baja**

**Punto de buena práctica:** Se sugiere advertir sobre el aumento en el riesgo en las épocas lluviosas de cada región, en la evaluación inicial de menores de 2 años de edad con sospecha de bronquiolitis.

**Punto de buena práctica:** Se sugiere el aislamiento del menor en casa durante el tiempo de enfermedad por bronquiolitis, en la evaluación inicial de menores de 2 años de edad con sospecha de bronquiolitis.

**Punto de buena práctica:** Se sugiere usar el concepto de BAR= bronquiolitis de alto riesgo, en la evaluación inicial de menores de 2 años de edad con sospecha de bronquiolitis. Este incluye los menores que tengan las siguientes características: <2 meses, prematuridad (definida por peso <2000 gramos al nacer) en <6 meses, enfermedades congénitas cardiovasculares y repercusión clínica, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, trastornos congénitos de las vías respiratorias inferiores, inmunodeficiencias, trasplante, enfermedades congénitas con compromiso pulmonar y/o cardiovascular, enfermedad neurológica moderada a grave, síndrome de Down, presencia de apneas, desnutrición aguda grave.

### **Descripción del conjunto de la evidencia**

La bronquiolitis aguda ha sido tradicionalmente entendida como una enfermedad respiratoria de los niños menores de 2 años. Esta enfermedad ha sido estudiada por varias décadas, y los factores de riesgo que se han identificado, implican el conocimiento de condiciones propias del recién nacido, propias de la madre y propias de las características sociales donde crece el niño.

La identificación de los factores de riesgo propios de la enfermedad establece un punto importante para las medidas de prevención de la enfermedad. El reconocimiento temprano por parte del personal de salud y de los familiares, puede permitir la generación de estrategias sencillas en el hospital y en la casa, para mejorar la atención del niño. Se resalta el papel primordial de la familia en la concientización del reconocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de la bronquiolitis.

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), aBREVIADo (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó un total de 7 revisiones sistemáticas de literatura sobre el tema de la pregunta (41-43). Los hallazgos se centraron en los desenlaces críticos establecidos por el grupo desarrollador (Frecuencia de hospitalización, Necesidad de remisión y Mortalidad).

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

Para los estudios obtenidos de la GPC (13) la calidad de la evidencia evaluada fue baja y muy baja en general para todos los estudios. Los estudios de casos y controles, para el desenlace de hospitalización tienen una calidad de la evidencia muy baja, por riesgo de sesgos, inconsistencia e imprecisión. Los estudios de cohorte tienen una calidad de la evidencia baja, por riesgo de sesgos e imprecisión, con un resultado positivo en efecto grande.

La calidad de la evidencia de la RS (44) incluida fue alta. En la evaluación del GRADE los desenlaces obtenidos de estudios de casos y controles tuvieron una calificación baja. En los estudios de cohortes, para el desenlace hospitalización por tabaquismo en casa la calidad fue moderada, para el desenlace hospitalización por tabaquismo materno la calidad fue baja.

El GD propuso incluir una serie de recomendaciones para las cuales no hay evidencia suficiente o no hay, que se constituyen en recomendaciones de buena práctica clínica.

## Oximetría

4. **¿En menores de 2 años de edad con bronquiolitis o menores de 5 años de edad con neumonía, la clasificación clínica más la oximetría del pulso comparada con la clasificación clínica sin oximetría, identifican mejor la necesidad del ingreso a hospital, el ingreso a una unidad de cuidado intensivo, la necesidad de oxígeno suplementario, el diagnóstico de neumonía, y reduce la mortalidad?**

### Recomendación

Se recomienda usar la definición de caso y practicar la oximetría de pulso en menores de 5 años con neumonía o menores de 2 años de edad con bronquiolitis.

#### Recomendación Fuerte

Calidad de la evidencia Moderada

Se recomienda que todo menor con diagnóstico de bronquiolitis o neumonía con cualquiera de los signos que definen un caso de neumonía más una saturación de oxígeno  $\leq 94\%$  (de 0 a 1500 msnm) debe hospitalizarse o remitirse para hospitalizar. La cifra de SaO<sub>2</sub> podrá variar de acuerdo a la altitud sobre el nivel del mar en la que se atiende al menor, en sitios 1501-2000 msnm considerar hipoxemia un cifra de SaO<sub>2</sub>  $\leq 92\%$ , de 2001-2500 msnm  $\leq 90\%$ , 2501-3000 msnm  $\leq 88\%$ , 3000-3500 msnm  $\leq 85\%$ , 3500-4000 msnm  $\leq 83\%$ .

#### Recomendación Fuerte

Calidad de la evidencia Baja

SaO<sub>2</sub>: porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina, msnm: metros sobre el nivel del mar

**Punto de buena práctica:** Se sugiere practicar la oximetría de pulso con una técnica estandarizada, con los respectivos sensores adecuados para cada grupo de edad (neonatos, escolares y adultos), en estado alerta y la extremidad bien perfundida, en menores de 2 años de edad con bronquiolitis o menores de 5 años con neumonía atendidos en servicios de baja complejidad, en la evaluación inicial y durante su hospitalización.

**Punto de buena práctica:** La cifra de SaO<sub>2</sub> podrá variar de acuerdo al estado de conciencia, en un menor dormido (edad mayor de un mes a 24 meses) la cifra de SaO<sub>2</sub> puede variar de 84.6% a 98.5%, entre 2501-3000 msnm.

**Recomendación de buena práctica:** En los menores con SaO<sub>2</sub> limítrofes al ambiente (1% por debajo del límite inferior) según la altitud sobre el nivel del mar, la decisión de hospitalización se basará en la definición de caso AIEPI, la edad, los factores sociales y geográficos y la fase de evolución de la enfermedad. Menores con SaO<sub>2</sub> sin factores de riesgo ni signos clínicos de neumonía grave, con saturaciones mayores a los límites inferiores referidos para la altura sobre el nivel del mar pueden considerarse tratamiento.

SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno, msnm: metros sobre el nivel del mar

## Descripción del conjunto de la evidencia

La infección respiratoria aguda en los niños suele iniciar con síntomas y signos de un resfriado común y puede progresar a compromiso importante de la función respiratoria que conlleve a alteración de la fisiología del intercambio gaseoso con la consecuente hipoxemia o hipercarbía, a compromiso local

mayor del parénquima pulmonar, o en el caso de la neumonía puede extenderse a la cavidad pleural o puede llegar a producir diseminación hematológica con afección multisistémica (2). Para evaluar la gravedad se utilizan la identificación de los factores de riesgo en la historia y las herramientas clínicas como la capacidad para recibir alimentación oral, la presencia de taquipnea, el aleteo nasal, las retracciones intercostales, la historia de apneas, la letargia y la cianosis (3). La oximetría de pulso en pediatría se ha constituido como el quinto signo vital y permite identificar rápidamente los pacientes que cursan con hipoxemia pues sus cifras, dentro de ciertos rangos, se correlacionan apropiadamente con la presión arterial de oxígeno de los gases arteriales (5-8).

Conocer los datos de la oximetría de pulso puede adicionar información que permita un mejor juicio clínico al momento de la toma de decisiones sobre tratamiento ambulatorio, hospitalización o ingreso a una unidad de cuidado intensivo pediátrico (6,8-10). La estrategia AIEPI promovida por la OMS incorporó en su revisión reciente la oximetría de pulso como criterio adicional al juicio clínico en la toma de decisiones en los niños con infección respiratoria aguda (8).

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), aBREVIADo (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó una RS y dos estudios primarios sobre el tema de la pregunta : Bordley (45), Mulholland (46) y Shaw (47).

Se realizó además, búsqueda secundaria de artículos en las publicaciones de la búsqueda extendida y se hallaron investigaciones que si bien no responden a la pregunta definida aportaron evidencia indirecta importante como insumo en la construcción de la recomendación.

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

No se encontraron guías clínicas ni estudios primarios que comparen la clasificación clínica sola con la clasificación clínica adicionándole la oximetría de pulso para identificar la necesidad de oxígeno suplementario, en infección respiratoria aguda tipo bronquiolitis ni neumonía, la necesidad del ingreso al hospital, el ingreso a una unidad de cuidado intensivo, la progresión a empiema ni la mortalidad.

Los principios físicos y las primeras incursiones en la evaluación de la oximetría de pulso se conocen desde la década de 1930 y su uso se ha extendido desde entonces. Es muy probable que el ingreso del este instrumento desde finales de la década de 1980 haya hecho imprácticos y poco éticos estudios entre pacientes



que se beneficien de este recurso y otros que no. En el año 2008 la OMS estableció la oximetría como un elemento central en la seguridad de los procedimientos quirúrgicos (48). Los estudios de Mulholland (45), Bordley (46) y Shaw (47) utilizados como insumo de la guía SIGN muestran evidencia indirecta de la relación entre saturaciones bajas de oxígeno al ingreso y requerimientos altos del mismo durante la hospitalización e introducen la pregunta de la taquipnea como predictor de gravedad, sobre todo en la bronquiolitis aguda. La estrategia de manejo estándar propuesta por la OMS ha demostrado impactar la mortalidad por neumonía en los países con alta tasa de mortalidad por la misma (49). Sin embargo, la introducción de la oximetría permite discriminar mejor y más rápido aquellos pacientes que requieren oxigenoterapia.

La RSL de Subhi (50) publicada en 2008, sobre estudios de niveles de SaO<sub>2</sub> por pulsioximetría a diferentes altitudes sobre el nivel del mar, en diferentes lugares del mundo en la que establece por meta-regresión una curva de promedios y niveles inferiores tolerables de oximetría. Estos niveles establecen la hipoxemia como dos desviaciones estándar por debajo de la media estimada para la altitud, equivalentes al percentil 2,5. Es decir, la media (promedio) de saturación fue estimada a partir de los datos, mediante una meta-regresión de efectos aleatorios y los niveles límites inferiores se calcularon dos desviaciones estándar por debajo. Si bien esta revisión no corresponde directamente a la pregunta se incluye pues aporta en la construcción de la recomendación de la oxigenoterapia ajustada para la altitud a la que vive el niño.

Otra RSL de Subhi (51) con trece estudios, cuatro en Latinoamérica y uno en Bogotá (Colombia) estima que la magnitud de la neumonía hipoxémica es del 13,5% de los casos (IQR de 9,3-37,5) y en el de Laman se estima que con la evaluación de la taquipnea se dejaron de diagnosticar 20%-35% de los niños con neumonía hipoxémica con la consecuente falta de administración del oxígeno aproximadamente a 340,000-950,000 niños cada año. Para el año 2005 se estimó que la bronquiolitis, sólo por virus respiratorio sincitial, afectó en el mundo a 33,8 millones de menores de 5 años (IC 95% 19,3-46,2), de los cuales 3,4 millones (IC 95% 2,8-4,3) requirieron hospitalización y cuya mortalidad se concentró en un 99% de los países en vías de desarrollo y si además, tenemos en cuenta que la taquipnea no es un buen indicador de hipoxemia en la bronquiolitis, la magnitud de los pacientes con hipoxemia no detectada por el examen clínico es ostensiblemente mayor.

Desde la publicación de la guía SIGN en el año 2006, la evidencia disponible con respecto a la pregunta es indirecta, sin embargo, apoya el uso de la oximetría de pulso y la medición de la SaO<sub>2</sub> de la hemoglobina como herramienta predictora de la magnitud de la hipoxemia y la gravedad del compromiso funcional oxigenatorio en los niños con neumonía o bronquiolitis. No utilizar la oximetría deja un porcentaje significativo de pacientes (20%-35%) sin el suministro apropiado del medicamento con los riesgos que esto conlleva (8, 27-29 51-53).

En el terreno de la oximetría como tecnología diagnóstica, existe evidencia de tipo descriptivo sobre los límites o puntos de corte que mejor pueden discriminar a los niños que padecen una hipoxemia. La OMS define hipoxemia como  $SaO_2 < 90\%$  existen estudios para definir los rangos normales de la  $SaO_2$  según la altitud sobre el nivel del mar en la cual habita regularmente el niño (54-55) así como en el estado de vigilia o sueño (56). Si bien estas cifras establecen unos niveles aceptables de  $SaO_2$  se deben interpretar en el contexto clínico individual de cada paciente teniendo en cuenta la gravedad del compromiso, la presencia de anemia y otras comorbilidades (50, 57).

El GD incluye la revisión algunos aspectos relacionados con el uso de la oximetría del pulso en niños menores de 5 años, como la influencia del tipo de sensor usado, del estado de vigilia-sueño y la interpretación del nivel límite inferior, para los cuales existe experiencia de los expertos, evidencia local descriptiva no sistematizada en la literatura, o restringida al periodo neonatal. En estos aspectos se formularon por lo menos cuatro observaciones, no recomendaciones pues no se dispone de evidencia suficiente.

## Radiografía simple del tórax

### 5. ¿En menores de 2 años de edad con bronquiolitis y en menores de 5 años de edad con neumonía, el uso de la radiografía simple del tórax comparado con no hacerlo, identifica mejor la necesidad de ingreso a hospital, la necesidad de remisión y el tratamiento consecuente?

#### Recomendación

Se recomienda realizar una radiografía simple del tórax en proyección anteroposterior, en la evaluación inicial de menores de 5 años de edad con neumonía, en lugares del país donde es posible el fácil acceso a una radiografía de tórax, para definir el uso de un antibiótico empírico.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Moderada**

Se recomienda realizar una radiografía simple del tórax solo en proyección anteroposterior, en la evaluación inicial de todos los casos de menores de 5 años de edad con neumonía grave, para definir el uso de un antibiótico empírico.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Moderada**

Se recomienda realizar una radiografía simple del tórax en proyección anteroposterior, para el control o seguimiento de menores de 5 años de edad con neumonía si a las 72 horas persiste la fiebre y la respiración rápida, tenga una consolidación previa o no.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Moderada**

No se recomienda realizar una radiografía simple del tórax en la evaluación inicial de menores de 2 años de edad con bronquiolitis.

**Recomendación fuerte**

**Calidad de la evidencia Moderada**

SaO<sub>2</sub>: porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina, mmsm: metros sobre el nivel del mar

**Punto de buena práctica:** Se sugiere considerar como fácil acceso a la radiografía, la posibilidad de disponer del resultado de una radiografía simple del tórax en proyección anteroposterior en las siguientes 6 horas a la realización de la consulta en menores de 5 años.

## Descripción del conjunto de la evidencia

En un estudio observacional realizado con 136 niños en Estados Unidos, la taquipnea y las retracciones identificaron mejor la presencia de una consolidación por neumonía en la radiografía simple del tórax que los crépitos en la auscultación del tórax, como estándar de referencia se usó la radiografía simple del tórax que reportó una consolidación en 19% de la muestra (58). Posteriormente estos hallazgos fueron usados para definir la necesidad de usar antibióticos en un estudio de caso control con 200 niños de Papua Nueva Guinea con difícil acceso a personal médico entrenado o tecnología de radiología (6) allí se reportó que una frecuencia respiratoria mayor a 50/minuto se relacionaba con una evolución desfavorable asociada a la presencia de una neumonía de base y el tiraje intercostal con la necesidad de tratamiento en un hospital; sin usar como estándar de referencia para el diagnóstico de neumonía, la radiografía simple del tórax. Estos dos reportes sirvieron para proponer que la taquipnea y la retracción eran las herramientas básicas de diagnóstico en la estrategia de manejo de caso y tratamiento temprano y empírico con antibióticos propuesta por la OMS, dirigida a países con recursos limitados y tasas de mortalidad infantil superiores a 40 por 1.000 nacidos vivos (59), con el objetivo de impactar las muertes por neumonía en menores de 5 años.

Después de 20 años de aplicación, no hay duda de la eficacia de la estrategia de manejo de casos en el tratamiento de los niños con IRA para disminuir la mortalidad por neumonía (RR=0.6% IC 95% 0.4–0.9%) (60); (RR=0.64 IC 95% 0.52–0.80) (61) en países de bajos ingresos pero a la hora de evaluar la eficacia de la radiografía simple del tórax encontramos evidencia de dos escenarios diferentes: uno en países de mediano y alto ingreso económico en donde un niño tiene acceso a atención médica y una radiografía de tórax como parte de la evaluación habitual y, otro en países con poco desarrollo económico en donde un niño no tiene acceso a estos servicios.

## Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), aBREVIADO (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó un total de tres revisiones sistemáticas de literatura sobre el

tema de la pregunta (45, 62-63) y la estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identificó dos revisiones más (64-65).

Las siguientes referencias fueron identificadas en el proceso de actualización de las búsquedas de literatura, aunque no corresponden a revisiones sistemáticas de literatura, muestran la tendencia en la investigación en el tema y en este caso apuntan hacia el tema de la variabilidad en interpretación de la radiografía de tórax y la proporción de verdaderos casos de neumonía identificados cuando se compara con la definición de caso de la OMS.

El ensayo clínico controlado de Lynch (66) que evaluó la eficacia de la radiografía del tórax en proyección frontal comparada con la proyección frontal más lateral, no reportó diferencias significativas en los desenlaces sensibilidad y especificidad.

Tres estudios (67-69) de concordancia con buena calidad metodológica comparó el acuerdo intra e interobservador en la interpretación de radiografías de tórax, en tres escenarios diferentes: una investigación sobre la eficacia de la vacunación contra neumococo y hemofilus, un ECA para medir la eficacia de la vacuna heptavalente contra el neumococo y otro ECA para medir la eficacia de 2 esquemas diferentes de tiempo de amoxicilina para tratar la neumonía no grave. Los estudios estandarizaron la definición de los hallazgos a reportar de acuerdo a un documento desarrollado por la OMS (Normalización de interpretación de las radiografías de tórax para el diagnóstico de la neumonía en niños) la calidad del material, involucro a clínico y radiólogos de países de diferente ingreso económico y reportó:

- Estimación de sensibilidad para la lectura y hallazgo de una consolidación en valores que van en un rango de para los clínicos de 82 a 88%, de especificidad en un rango desde 89 hasta 97%, en lectura hecha por clínicos y por radiólogos.
- El nivel de acuerdo se reportó en un rango desde 0,48 hasta 0,73.

**Tabla 3. Definición de hallazgos radiológicos y hallazgos que son neumonía**

|                                       |  |  |
|---------------------------------------|--|--|
| <b>Clasificación de los hallazgos</b> | <b>Patología significativa</b>                 | Se refiere específicamente a la presencia de consolidación, infiltrados o derrame de los hallazgos   |
|                                       | <b>Hallazgo principal: Consolidación</b>       | Una opacidad densa o esponjosa que ocupa una porción o la totalidad de un lóbulo o de todo el pulmón, que pueden o no contener aire y broncogramas   |
|                                       | <b>Otros hallazgos No Neumonía</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrado lineal y densidades irregulares (infiltrado intersticial) en un patrón de encaje que afecta ambos pulmones,</li> <li>• Incluyen engrosamiento peribronquial y múltiples áreas de atelectasia,</li> <li>• También incluye infiltrados leves que no son de magnitud suficiente para constituir consolidación y pequeñas áreas de atelectasia que en los niños puede ser difícil de distinguir de la consolidación</li> </ul> |
|                                       | <b>Derrame pleural</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La presencia de líquido en el espacio pleural lateral entre el pulmón y la pared torácica, en la mayoría de los casos, esto se verá en el ángulo costo-frénico o como una capa de fluido adyacente a la pared lateral del tórax,</li> <li>• No incluye el líquido que se observa en las fisuras horizontales u oblicuas</li> </ul>  |
| <b>Conclusiones</b>                   | <b>Neumonía primaria</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• La presencia de la consolidación (según se define más arriba)</li> <li>• O derrame pleural que está en el espacio pleural lateral (y no sólo en la cisura menor u oblicua) y fue asociada espacialmente con un infiltrado del parénquima pulmonar (incluyendo otro infiltrado)</li> <li>• O si el derrame borra suficiente área del hemitórax para ocultar una opacidad</li> </ul>  |
|                                       | <b>No Neumonía</b>                             | La presencia de otro tipo de infiltrados como se definió anteriormente en la ausencia de un derrame pleural  |
|                                       | <b>No consolidación / infiltrado / derrame</b> | Ausencia de consolidación, otro infiltrado o derrame pleural   |

Tomado de: Cherian et al, Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. Bulletin of the World Health Organization, May 2005, 83 (5) (cherian 2005)

## Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación

La evidencia sobre el valor en el diagnóstico mostró limitaciones en varios sentidos. El origen diverso de la evidencia, entre países de alto y bajo ingreso económico, produjo una aparente controversia sobre el papel que puede tener la radiografía simple del tórax en la evaluación y tratamiento inicial de los niños con bronquiolitis y neumonía. Mientras en un primer escenario de países de alto ingreso, el estándar de referencia para el diagnóstico de neumonía es la radiografía de tórax y el debate se centra en su uso en los niños con bronquiolitis (11-12 14, 31) en los países de bajo y mediano ingreso predomina como estándar de referencia la definición de caso de la OMS (59).

Los estudios identificados en su mayoría son realizados en niños menores de cinco años con neumonía y niños menores de dos años con bronquiolitis. Viswanathan (62), Bordley (45) incluyeron en sus criterios sitios de diferente complejidad, mientras que el resto de los autores centraron sus criterios en la definición de caso de neumonía no grave de la OMS. El balance tiende a mantener la definición de caso neumonía grave de la OMS como un instrumento adecuado para continuar identificando los casos de neumonía grave en niños menores de 5 años en lugares en donde existe limitación en el acceso a atención médica y radiografía de tórax. Sin embargo después de la introducción de una nueva definición de desenlace adecuado en los estudios de eficacia de vacunación contra neumococo y hemofilus tipo b, se hizo evidente que en los casos de neumonía no grave en niños menores de 5 años, la comparación de la definición de caso con la radiografía, solo se confirmó el hallazgo de una consolidación neumónica en valores que iban de un 8 a un 19% de los casos.

**Tabla 4. Proporción de verdaderos positivos en la radiografía de tórax**

| Variable   | Valor  | Tamaño de muestra | Referencia          |
|--|--------|-------------------|---------------------|
| Definición de caso OMS para neumonía, confirmados por radiografía de tórax | 14,23% | N=1848            | Hazir (2006)(74)    |
|  | 14,4%  | N=257             | Swingler (1998)(68) |
|  | 8,63%  | N=510             | Mahabee (2005)(75)  |
|  | 19,32% | N=4740            | Domecq (2012)(67)   |

Esto plantea un cuestionamiento a la eficacia de la definición de caso en la evaluación inicial de un niño menor de 5 años con neumonía no grave, porque significa que entre un 81% y un 92% de estos pacientes posiblemente recibieron un tratamiento empírico con antibiótico que no necesitaban, sobre todos en aquellas zonas del mundo en donde la tasa de mortalidad infantil y de mortalidad específica por neumonía ha sido intervenida y reducida hasta en dos terceras partes con la estrategia AIEPI y la vacunación masiva. Para la morbimortalidad restante surge el reto de las nuevas etiologías, incluyendo agentes virales para los cuales sería entre otras cosas, ineficaz la estrategia de antibiótico.

En la situación de un niño menor de 2 años, a quien en la evaluación inicial se le hizo diagnóstico de bronquiolitis, la radiografía simple del tórax no mostró ninguna utilidad para definir la gravedad del caso (62, 45, 70).

En el caso de Colombia, existe una mezcla de los dos escenarios comentados anteriormente, por un lado sitios del país de predominio rural y aéreas urbanas marginales en donde se concentra la mortalidad por neumonía asociada a las dificultades de acceso a la atención y otros factores de riesgo, y por el otro lado sitios en donde los niños tienen acceso a la atención médica y radiografía de tórax, en donde la definición de caso aún tiene un efecto por lograr pero en mejores condiciones a las de las décadas de 1980 y 1990.

No se identificó evidencia sobre el efecto que tienen las definiciones de acceso a servicio de salud o de radiología, sobre el uso de la radiografía de tórax y menos sobre los desenlaces contenidos en la pregunta de esta Guía. En este aspecto se formuló una observación, no recomendación pues no se dispone de evidencia suficiente (71-73).

### Hemograma, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación

6. ¿En niños menores de 2 años de edad con bronquiolitis y en menores de 5 años de edad con neumonía, el uso de hemograma, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular comparado con no hacerlo, identifica mejor el diagnóstico de empiema y el tratamiento consecuente?

#### Recomendación

No se recomienda el uso rutinario de hemograma o cuadro hemático (conteo de leucocitos), \*PCR y la \*\*VSG en la evaluación inicial de menores de 2 años de edad con bronquiolitis o menores de 5 años de edad con neumonía.

**Recomendación Débil**

**Calidad de la evidencia Baja**

\*PCR: proteína C reactiva, \*\*VSG: velocidad de sedimentación globular

### Descripción del conjunto de la evidencia

La bronquiolitis es una enfermedad considerada de etiología viral y que compromete la vía aérea inferior de niños menores de 2 años. El diagnóstico de esta enfermedad está basado en criterios clínicos y generalmente se considera que no se necesitan pruebas diagnósticas en la evaluación de los pacientes con esta enfermedad.

La mayoría de los pacientes tienen un curso benigno con resolución completa de los síntomas al cabo de uno días de enfermedad pero se **ha descrito que** algunos pacientes pueden presentar cuadros clínicos con una gravedad considerable e incluso con episodios de infecciones bacterianas agregadas, es por eso que

muchos médicos solicitan exámenes de laboratorio para poder determinar los pacientes que requieran un tratamiento antibiótico en el transcurso del cuadro clínico (11).

La neumonía es una enfermedad infecciosa del parénquima pulmonar que se ha asociado a etiologías tanto virales como bacteriana, tradicionalmente se ha empleado criterios epidemiológicos como la edad para definir la presencia de determinados gérmenes pero no se cuenta con una herramienta útil diagnóstica para definir la posibilidad de tener una neumonía viral o bacteriana. En muchas ocasiones la necesidad de realizar pruebas diagnósticas como el recuento de leucocitos, proteína C reactiva o la velocidad de sedimentación globular, en pacientes con bronquiolitis o neumonía tengan la misma motivación, detectar pacientes con riesgo de infección bacteriana.

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), ABREVIADO (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó una RS sobre el tema de la pregunta (45). La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identificó un ensayo clínico controlado, ocho estudios de cohorte retrospectivos, 2 estudios prospectivos, dos estudios transversales.

En este conjunto de evidencia se analizaron el riesgo de infección bacteriana con bronquiolitis aguda y la capacidad predictiva de los parámetros clínicos de laboratorio.

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

La evidencia sobre la utilidad de exámenes diagnósticos como el recuento de leucocitos, PCR, VSG en el diagnósticos de infección bacteriana en pacientes con bronquiolitis y neumonía que consulten a los servicios de baja complejidad es escasa, muchos estudios se han centrado en detectar pacientes con fiebre sin foco aparente en urgencias y otros en investigar la frecuencia de infecciones bacterianas en pacientes hospitalizados, lo que puede introducir un sesgo de selección al incluir pacientes con mayores posibilidades de tener infecciones más graves. Aún así al parecer la frecuencia de infecciones bacterianas en pacientes con diagnóstico de bronquiolitis es baja y la mayoría de ellas ocurren en los pacientes menores de 1 mes de vida. En pacientes con neumonía el desempeño diagnóstico de la PCR, VSG y el recuento de leucocitos tienen un valor limitado en la diferenciación de neumonía viral o bacteriana (11, 13).



La mayoría de estos estudios incluyen pacientes con diferentes edades y diferentes riesgos de infecciones por ejemplo al incluir pacientes hospitalizados, lo que da un grado importante de evidencia indirecta. También afecta la calidad de la evidencia que los estudios no mencionan el estándar de oro para el diagnóstico de la infección bacteriana y utilizan diversos criterios en la definición de infección bacteriana como hemocultivos positivos, urocultivos, cultivos en traquea y otros criterios, afectando la validez de estos estudios (74-76).

En cuanto a la calidad de los reportes de los estudios se quiere resaltar que pocos dieron la información para calcular sensibilidad, especificidad o LR<sub>s</sub> lo que impide analizar cuantitativamente el desempeño diagnóstico de estas pruebas.

La realización de pruebas diagnósticas en pacientes menores de 5 años con bronquiolitis o neumonía que consulten en los servicios médicos de baja complejidad está soportada por una evidencia de escasa y de baja calidad con un gran componente de evidencia indirecta y limitaciones en el diseño de los estudios encontrados (77).

## Criterios de remisión

7. **¿En menores de 2 años de edad con bronquiolitis y en menores de 5 años de edad con neumonía, el uso de criterios para definir la remisión a un servicio de mayor de complejidad comparado con no usarlos, identifica mejor la gravedad en el puntaje de una clasificación, la necesidad de ingreso a una unidad de cuidado intensivo, el diagnóstico de empiema y disminuyen la mortalidad?**

### Recomendación

**Punto de buena práctica:** Se sugiere usar el concepto de BAR= bronquiolitis de alto riesgo, en la evaluación inicial de menores de 2 años de edad con sospecha de Bronquiolitis. Este incluye los menores que tengan las siguientes características: <2 meses, prematuridad (definida por peso < 2000 gramos al nacer) en <6 meses, enfermedades congénitas cardiovasculares y repercusión clínica, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, trastornos congénitos de las vías respiratorias inferiores, inmunodeficiencias, trasplante, enfermedades congénitas con compromiso pulmonar y/o cardiovascular, enfermedad neurológica moderada a grave, síndrome de Down, presencia de apneas, desnutrición aguda grave.

**Punto de buena práctica:** Se sugiere usar signos y síntomas de enfermedad grave y los específicos de bronquiolitis que propone AIEPI: Tiraje subcostal, respiración rápida, apneas y usar los valores de oximetría del pulso como se definió en la recomendación 4.

## Descripción del conjunto de la evidencia

La identificación de los factores de riesgo propios de la enfermedad establece un punto importante para las medidas de prevención de la enfermedad. El reconocimiento temprano por parte del personal de salud y de los familiares puede permitir la generación de estrategias sencillas en el hospital y en la casa

para mejorar la atención del niño. Se resalta el papel primordial de la familia en el reconocimiento y atención oportuna de los factores de riesgo para el desarrollo de la bronquiolitis.

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), aBREVIADO (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó siete revisiones sistemáticas de literatura sobre el tema de la pregunta: Opavsky y colaboradores (43), la GPC SIGN (11) incluyó 8 artículos primarios (cohorte y casos y controles) relacionados con este desenlace en el cuerpo de la evidencia de la recomendación.

Sin embargo, esta GPC no usó el sistema SIGN para la evaluación y gradación de la evidencia. La GPC aBREVIADO (13) realizó una búsqueda primaria de estudios observacionales hasta mayo de 2009 e incluyó 62 artículos. De las tablas de evidencia recuperadas se seleccionaron 20 artículos con los desenlaces críticos establecidos. Los autores usaron una modificación del sistema GRADE para la evaluación y gradación de la evidencia y complementaron con las citas de las guías de la Academia Americana de Pediatría y de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

No se encontraron guías clínicas ni estudios primarios que comparen el efecto que tiene el uso de uno, varios o una estructura de criterios de remisión sobre la gravedad en el puntaje de una clasificación, la necesidad de ingreso a una unidad de cuidado intensivo, el diagnóstico de empiema y la mortalidad en niños menores de 2 años de edad con Bronquiolitis y en menores de 5 años de edad con Neumonía. Los estudios identificados en las guías SIGN (11) y aBREVIADO (13) son estudios primarios con diseño observacional en menores de 2 años, generalmente de países con ciclo de estaciones. Aunque se pudieron extraer algunas medidas de asociación, la evidencia resulta indirecta para las condiciones de una parte de nuestros pacientes y estas asociaciones están dirigidas a identificar factores de riesgo y no a evaluar protocolos o criterios de remisión. Finalmente las dos guías fuente más importantes construyen sus recomendaciones sobre la base de la experticia clínica, en ausencia de evidencia que muestre claramente los criterios de remisión.

## Oxígeno

### 8. ¿En menores de 5 años de edad con bronquiolitis o neumonía, el uso de un dispositivo de bajo flujo para suministro de oxígeno comparado con un dispositivo de alto flujo, disminuye la gravedad en el puntaje de una clasificación y la frecuencia de ingreso a una unidad de cuidado intensivo?

#### Recomendación

Se recomienda que todo menor con diagnóstico de bronquiolitis o neumonía con cualquiera de los signos que definen un caso de neumonía más una saturación de oxígeno  $\leq 94\%$  (de 0 a 1500 msnm) debe hospitalizarse o remitirse para hospitalizar. La cifra de  $\text{SaO}_2$  podrá variar de acuerdo a la altitud sobre el nivel del mar en la que se atiende al menor, en sitios 1501-2000 msnm considerar hipoxemia un cifra de  $\text{SaO}_2 \leq 92\%$ , de 2001-2500 msnm  $\leq 90\%$ , 2501-3000 msnm  $\leq 88\%$ , 3000-3500 msnm  $\leq 85\%$ , 3500-4000 msnm  $\leq 83\%$ .

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Baja**

$\text{SaO}_2$ : porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina, msnm: metros sobre el nivel del mar

**Punto de buena práctica:** todo menor con clasificaciones graves, con signos de peligro, con problemas respiratorios o cuadros de choque o enfermedades clasificadas como enfermedad muy grave y todos los que requirieron alguna maniobra de reanimación deben ser referidos con oxígeno suplementario.

**Punto de buena práctica:** No existe un método ideal para suministrar oxígeno, ni existe un método que sea mejor que otro. La forma de administrar el oxígeno depende de la disponibilidad de equipo, la adaptación del menor con el método y la concentración requerida de oxígeno.

**Punto de buena práctica:** en la mayoría de los casos se prefiere la cánula nasal.

**Cánula Nasal:** son tubos cortos que se colocan en los orificios nasales. Introduzca apenas en los orificios nasales y fije con un trozo de cinta adhesiva a las mejillas, cerca de la nariz. Debe cuidarse de mantener los orificios nasales libres de secreción porque podría bloquearse el flujo de oxígeno. Administre una velocidad de flujo máximo de 1 L/min, en lactante usualmente de 0,25 a 0,5 L/min. Con la cánula nasal no se requiere humidificación.

#### Descripción del conjunto de la evidencia

El surgimiento de la tecnología necesaria para identificar la hipoxemia como la oximetría de pulso, ha permitido conocer el efecto de la enfermedad sobre la capacidad de oxigenación del sistema respiratorio, al punto en que la oximetría se considera el quinto signo vital en pediatría en todos los países de alto y mediano ingreso (4). Pero esta tecnología hasta ahora empieza a diseminarse en los países de bajo ingreso y alta frecuencia de muerte por neumonía en niños y con su uso generalizado se identificó la frecuencia con la que ocurre el fenómeno de la hipoxemia, la prevalencia media de hipoxemia ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) en 13,5% (IQR 9,3-37,5) (51).

También empieza a identificarse el papel que juega la hipoxemia en la muerte por neumonía cuando se reportan reducciones en la mortalidad de 35% (RR=0,65; IC

95% 0,41-1,02) (53) y disminución de la letalidad por neumonía en menores de 5 años hospitalizados de un 18,6 % a un 8,4% (78).

A pesar de esta evidencia de contexto, existe una alta variabilidad entre los profesionales encargados del cuidado de niños menores de 2 años con bronquiolitis y menores de 5 años con neumonía, sobre las indicaciones, los métodos y la supervisión del tratamiento con oxígeno medicinal.

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), aBREVIADo (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15), este conjunto no aportó ninguna revisión sistemática de literatura ni estudios primarios sobre el tema de la pregunta. La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identifico tres RS y tres estudios primarios observacionales (79-83).

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

No se encontraron guías clínicas ni estudios primarios que analicen el efecto comparativo que tiene que tiene el uso o no de oxígeno, la gravedad en el puntaje de una clasificación ni la frecuencia de ingreso a una unidad de cuidado intensivo en niños menores de 2 años de edad con bronquiolitis y en menores de 5 años de edad con neumonía. Existe evidencia indirecta sobre el beneficio que tiene el uso del oxígeno sobre la mortalidad por neumonía, al aliviar uno de los elementos de la fisiopatología de esta enfermedad pero no hay evidencia un efecto en niños con bronquiolitis, ni sobre mortalidad (muy rara en estos casos) ni sobre otros desenlaces clínicos importantes (en esta enfermedad el desenlace más evaluado es el nivel de SaO<sub>2</sub>).

El GD incluyo la revisión algunos aspectos relacionados con el uso de la oxígeno en niños menores de 5 años, como la influencia del tipo de dispositivo para suministro, los efectos secundarios y los signos que predicen la hipoxemia. Aunque no son desenlaces incluidos, existe evidencia de buena calidad y experiencia de los expertos, quienes consideran muy importante ofrecer recomendaciones de buena práctica al respecto.

## Antibiótico en bronquiolitis

### 9. ¿En menores de 2 años de edad con bronquiolitis, el uso de un antibiótico betalactámicos comparado con no antibiótico, antibiótico macrólidos o tratamiento alternativo, disminuye la frecuencia de efectos adversos de medicamentos?

#### Recomendación

No se recomienda el uso de antibiótico (incluyendo betalactámico o macrólido) para el tratamiento ambulatorio o el tratamiento hospitalario de menores de 2 años de edad con bronquiolitis.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Moderada**

#### Descripción del conjunto de la evidencia

A pesar de la evidencia acumulada sobre el origen viral en casi el 95% de los casos de bronquiolitis con el VRS como la causa más común con reportes de frecuencia que van de 50% a 91% (84-85), la tasa de utilización de antibióticos reportada en la literatura oscila en proporciones de 34% a 99% en los casos no complicados (25, 86-87).

La literatura recomienda considerar su uso solo cuando exista la evidencia de complicaciones como la neumonía bacteriana secundaria o una insuficiencia respiratoria que exija asistencia ventilatoria mecánica. La evidencia reportó un riesgo de bacteriemia (0,2%) en los niños menores de 2 años con bronquiolitis y fiebre en comparación, con los niños de la misma edad con fiebre sin origen definido, donde el riesgo va del 2% al 7% (87).

#### Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), abREVIADO (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó cuatro revisiones sistemáticas de literatura (41, 86, 88-89) sobre el tema de la pregunta. La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identifiqué dos ensayos clínicos controlados (90-91).

#### Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación

Las guías fuente (11-14) y la búsqueda más reciente, aportaron evidencia directa sobre la población las intervenciones y los escenarios de la pregunta, de alta calidad y en ella no se encontró ningún beneficio del uso de antibióticos en niños menores de 2 años con bronquiolitis en alguno de los desenlaces señalados: estancia hospitalaria, frecuencia de ingreso a una unidad de cuidado intensivo, mortalidad y frecuencia de efectos adversos de medicamentos. Para la fecha final

de la búsqueda de evidencia, se necesita más estudios que evalúen el posible efecto antiinflamatorio de antibióticos macrólidos, sobre desenlaces finales en esta enfermedad.

## Antibiótico en neumonía

### 10. ¿En menores de 5 años de edad con neumonía, el uso de un antibiótico betalactámicos comparado con antibiótico macrólido, disminuye la frecuencia de hospitalización, la estancia hospitalaria, la necesidad de ingreso a una unidad de cuidado intensivo, la frecuencia de efectos adversos de medicamentos, el diagnóstico de empiema y disminuye la mortalidad?

#### Recomendación

Se recomienda usar la amoxicilina oral en dosis de 90 mg/kg/día durante 5 días en todo menor de 5 años atendido ambulatoriamente con diagnóstico de neumonía y evidencia de consolidación neumónica en la radiografía simple del tórax.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Alta**

Se recomienda usar la amoxicilina oral a dosis de 90 mg/kg/día durante 5 días, en todo menor con diagnóstico de neumonía y sin acceso a la radiografía simple del tórax.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Alta**

Se recomienda usar en todo menor con diagnóstico de neumonía, la penicilina cristalina, a dosis de 250.000 u/kg/día, repartido en 6 dosis durante 7 días.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Alta**

**Punto de buena práctica:** Se recomienda usar en todo menor con diagnóstico de neumonía grave y en ausencia de por lo menos dos dosis aplicadas de vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b, ampicilina, 200 mg/kg/día, repartido en 4 dosis durante 7 días.

**Punto de buena práctica:** Se recomienda usar en todo menor con diagnóstico de neumonía grave que debe ser referido por necesidad de oxígeno, tolera adecuadamente la vía oral y no requiere un acceso vascular, amoxicilina a 90 mg/kg/día, durante el tiempo que dure su traslado.

**Punto de buena práctica:** Se recomienda en todo menor con diagnóstico de neumonía tratado con amoxicilina a 90 mg/kg/día y que presente aparición de signos de peligro, tiraje, cianosis o estridor en las siguientes 72 horas de inicio del tratamiento, clasificarlo como neumonía grave, remitirlo a un lugar de mayor complejidad y usar amoxicilina con ácido clavulánico a dosis altas (90 mg / kg al día amoxicilina) por 5 días.

## Descripción del conjunto de la evidencia

Las altas tasas de mortalidad infantil iniciaron su disminución a principios del siglo XX cuando las principales causas de muerte infantil después del período neonatal eran la neumonía, las enfermedades diarreicas, y con frecuencias variables, enfermedades como la malaria, el sarampión, la difteria y la tos ferina. Tomando el caso de Estados Unidos a principios del siglo XX la tasa de mortalidad infantil era de más de 150 por 1.000 nacidos vivos, 19 % de las muertes causadas por neumonía (cifra similar a la de algunos países en desarrollo en la actualidad), entonces se realizaron importantes acciones sociales y políticas enfocadas a mejorar las condiciones nutricionales como parte de las condiciones de vida que contribuyeron a una caída estimada de un 60% de la cifra de mortalidad antes de la aparición de los antibióticos en 1938.

Entonces aunque el tratamiento con antibióticos y oxígeno han sido la principal estrategia para reducir la muerte por neumonía en los niños, las reducciones registradas en esta zona del mundo en el inicio del siglo pasado, no se pueden atribuir ni a su uso ni al uso de vacunas (92).

En el mundo en desarrollo, la epidemia de muerte por neumonía se reconoció solo al iniciar la década de 1980, a partir de ese momento la OMS ofreció como alternativa la creación del programa para el control de la infección respiratoria aguda. Esta estrategia usó la experiencia ganada en Papua Nueva Guinea (6) que identificó con el uso de signos clínicos sencillo a los niños menores de 5 años en mayor riesgo de morir por neumonía y les ofreció en forma temprana tratamiento empírico con antibióticos orales de amplio espectro. El diseño del programa se sustentó en el éxito del programa para el control de la enfermedad diarreica aguda que se basó en un algoritmo de diagnóstico con signos clínicos e intervención temprana con SRO.

Este estrategia reconocida como enfoque de manejo de caso, puede haber sido responsable de disminuir la mortalidad por neumonía entre un 35% y un 40% (RR=0.6% IC 95% 0.4–0.9%) (60); (RR=0.64 IC 95% 0.52–0.80) (91) en países de bajo ingreso económico y tasas de mortalidad infantil superiores a 40 por 1.000 nacidos vivos (59).

Posteriormente en la década de 1990 se introdujeron las vacunas contra hemófilus tipo b y neumococo, primero en países de alto ingreso económico y progresivamente a países con menores ingresos. Su masificación durante dos décadas produjo reducciones estimadas de un 20.5% a 37% en el número de casos hospitalizados con neumonía confirmada en la radiografía simple del tórax y de hasta un 16% el número de muertes por esta causa (93).

Con la perspectiva de mejorar el enfoque de manejo de caso, se han desarrollado estrategias terapéuticas para lograr una cobertura empírica lo más adecuada posible, reducir las hospitalizaciones y complicaciones relacionadas con le

neumonía, incluyendo la mortalidad. Los beta lactámicos son los antibióticos de primera línea utilizados para este fin (94-97).

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

Apoyados en las tablas de evidencia de la guía OMS (15) y la estrategia de búsqueda de otra de las guías (31) y sus referencias, se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2011, este conjunto aportó siete revisiones sistemáticas (88-89, 94, 97-99) de literatura sobre el tema de la pregunta. La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identificó un ensayo clínico controlado (100).

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

Toda la evidencia identificada y evaluada fue desarrollada con la población objetivo de la guía, niños menores de 5 años de edad con neumonía atendidos en servicios de baja complejidad. La revisión analizó los desenlaces de frecuencia de hospitalización, estancia hospitalaria, mortalidad, falla en el tratamiento. No hubo evidencia disponible para la necesidad de ingreso a una unidad de cuidado intensivo, la frecuencia de efectos adversos de medicamentos, el diagnóstico de empiema y la mortalidad. La evidencia en su conjunto es de calidad alta (herramienta SIGN, AGREE II).

La suma de evidencia que aportaron las guías fuente (15, 31) y la revisión de evidencia más reciente reportan que el uso empírico de betalactámicos, específicamente amoxicilina, está relacionado con mejores resultados en los desenlaces de mortalidad y hospitalización (94, 96).

Una evidencia indirecta se puede deducir del meta-análisis de Sazawal (60) del efecto en la mortalidad con el enfoque de caso propuesto por OMS, enfoque que incluye el uso empírico y temprano de antibióticos de amplio espectro, incluyendo el cotrimazol (trimetropin-sulfa), el cloranfenicol y la amoxicilina.

Los estudios que evaluaron esquemas de corta duración (3 días) y el no uso de antibiótico se interpretaron con precaución ya que el único criterio de inclusión fue la definición de caso y no el criterio radiológico que se usa en evaluación de vacunas, además los desenlaces medidos como fiebre, desaparición de la taquipnea, pueden relacionarse o no con la intervención.

El tratamiento de la neumonía depende de la edad del niño, gravedad del cuadro clínico y patrones de resistencia locales a los posibles agentes etiológicos. La identificación de la etiología parece no ser costo efectiva y se recomienda por esto dar tratamiento empírico sin ella en servicios de baja complejidad.

El tratamiento empírico que ha demostrado mejores resultados es amoxicilina a dosis de 45 a 90 mg/k/día según la epidemiología regional de sensibilidad de



neumococo, durante 5 días (94). El grupo desarrollador evaluó la evidencia en cuanto a tratamiento hospitalario, falla en la terapia y antibiótico de segunda línea y, encontró que las recomendaciones que contiene AIEPI (101) y Grant (94) son las más adecuadas, pero como solo contó con esta referencia planteo una recomendación de buena práctica clínica.

## Broncodilatadores en bronquiolitis

11. **¿En menores de 5 años de edad con bronquiolitis, el uso de broncodilatadores beta adrenérgicos de acción corta, comparado con no usarlos o tratamiento alternativo, disminuye la gravedad en el puntaje de una clasificación, la frecuencia de hospitalización, la estancia hospitalaria y la frecuencia de efectos adversos de medicamentos?**

### Recomendación

No se recomienda usar broncodilatadores beta2-adrenérgicos de acción corta, ni en forma ambulatoria ni para el tratamiento hospitalario, en menores de 2 años de edad con bronquiolitis.

#### Recomendación Débil

Calidad de la evidencia Alta

**Punto de buena práctica:** Se recomienda una única prueba terapéutica con broncodilatadores beta2-adrenérgicos de acción corta inhalado (no nebulizado, con espaciador), en una dosis de 200 mcgs cada 10 minutos y una evaluación clínica máximo en 60 minutos, observando como desenlace los cambios en la frecuencia respiratoria y la SaO<sub>2</sub>. Si hay respuesta positiva se recomienda agregar esteroide al tratamiento y considerar un cuadro de asma (Guía de práctica clínica de asma).

Guía de Práctica Clínica de Asma: <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/Gu%C3%ADa-de-asma-en-ni%C3%B1os.aspx>

**Punto de buena práctica:** Se recomienda el interrogatorio exhaustivo de otros episodios de sibilancia o síntoma sugestivos en menores de 2 años de edad con bronquiolitis, atendidos en servicios de baja complejidad. Si hay información de episodios previos o recurrentes se recomienda considerar un cuadro de asma (Guía de práctica clínica de asma).

Guía de Práctica Clínica de Asma: <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/Gu%C3%ADa-de-asma-en-ni%C3%B1os.aspx>

## Descripción del conjunto de la evidencia

Desde finales de la década de 1950 (102) los agonistas beta2-adrenérgicos son los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento del paciente hospitalizado o ambulatorio con bronquiolitis; dado que el paciente frecuentemente se manifiesta con sibilancias, se asume erróneamente que en esta entidad se presenta la misma fisiopatología que en el asma pero realmente estos pacientes presentan edema de la mucosa, necrosis del epitelio respiratorio, disminución en la depuración ciliar; aumento en la producción de moco y broncoespasmo.

Las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos han mostrado con evidencia científica que los broncodilatadores de acción corta beta2-adrenérgicos no son eficaces en el tratamiento de la bronquiolitis, produciendo en el mejor de los casos mejoría transitoria y poco significativa en la bronquiolitis leve a moderada,

por lo tanto el uso rutinario de broncodilatadores no está indicado en el tratamiento en estos pacientes, ya que el riesgo puede superar el beneficio de su uso (25, 33, 37-38, 103-105). Sin embargo a un aproximado del 80% los niños con bronquiolitis se les ha suministrado dicho medicamento, con el incremento en costo del tratamiento por el medicamento y su administración (25, 111).

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), aBREVIADo (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15), este conjunto aportó cuatro revisiones sistemáticas de literatura (106-109) sobre el tema de la pregunta. La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014 no identificó nuevas revisiones sistemáticas de literatura ni ECA relacionados con esta pregunta.

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

La suma de evidencia que aportaron las guías fuente y la evidencia más reciente, no reportan ningún beneficio del uso de broncodilatadores de acción corta beta2- adrenérgicos en niños menores de 2 años con bronquiolitis, en ninguna de sus presentaciones y con ninguno de los desenlaces señalados en la pregunta: la gravedad en el puntaje de una clasificación, la frecuencia de hospitalización, la estancia hospitalaria y la frecuencia de efectos adversos de medicamentos.

El GD considera que a pesar de la calidad en el diseño de los estudios existe un potencial sesgo de selección pues ni la historia negativa de asma ni la prueba positiva de VRS discriminan en forma efectiva al lactante sibilante por infección viral del lactante con asma de base en su primer episodio.

El GD considera que es importante referenciar las experiencias sistematizadas, pero no publicadas, del beneficio del uso de broncodilatadores en programas locales de atención en Bogotá (110) y en Chile (111). En estos resultados puede existir el sesgo de selección previo pues no hay forma de discriminar por completo al lactante con asma de base en su primer episodio del lactante con infección viral, considerando que la prevalencia de asma en Colombia ha sido reportada de 4.1% a 26.9% en mayores de 7 años (112) y en niños de 7 a 15 años, se reportó 25,6% de sibilancias (IC 95% 23,2 a 29,8%) en algún momento y diagnóstico médico de asma de 8,4% (IC 95% 6.2 a 11.5%) (113). No existen datos para estas frecuencias en niños menores de 2 años.

A pesar de estas observaciones, la cifra de uso de este tipo de medicamento de hasta un 80% de los casos de niños menores de 2 años con bronquiolitis es exagerada en contraste con dudosa eficacia en niños menores de 2 años con bronquiolitis.

En vista de la carencia de evidencia publicada de esta experiencia, el GD decide hacer una recomendación de buena práctica clínica al respecto.

## Solución salina en bronquiolitis

### 12. ¿En menores de 5 años de edad con bronquiolitis, el uso de solución salina normal al 3% o al 7% comparado con no usarla o tratamiento alternativo, disminuye la gravedad en el puntaje de una clasificación, la frecuencia de hospitalización, la estancia hospitalaria y la frecuencia de efectos adversos de medicamentos?

#### Recomendación

No se recomienda el uso de solución salina al 3% para el tratamiento de menores de 2 años de edad con bronquiolitis, para disminuir el riesgo de hospitalización.

**Recomendación Débil**

**Calidad de la evidencia Alta**

Se recomienda el uso de solución salina al 3% en el tratamiento hospitalario de menores de 2 años de edad con bronquiolitis, para disminuir los días de estancia hospitalaria.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Alta**

## Descripción del conjunto de la evidencia

La bronquiolitis es la infección más frecuente del tracto respiratorio inferior en niños menores de 5 años y es motivo de consulta importante así como de hospitalización. Pocas intervenciones han mostrado su eficacia en aliviar los síntomas o en reducir complicaciones, por lo que se acepta que las medidas de soporte son el tratamiento estándar para los pacientes afectados con esta enfermedad. Algunos pacientes, especialmente los que tienen cuadros más graves, requieren de la administración de otras intervenciones que hasta el momento han mostrado tener un efecto modesto o de corta duración en mejorar los síntomas o las complicaciones.

La solución salina hipertónica utiliza concentraciones mayores al 3% y se administra por vía nebulizada para aumentar la cantidad de líquido que hay en las secreciones presentes en la vía aérea de los pacientes facilitando su movilización, también se cree que ayuda en la disminución del edema presente en la misma vía aérea. Esta intervención surgió como alternativa en el tratamiento y en diversos ensayos clínicos y ha mostrado reducción en la estancia hospitalaria y en los puntajes de gravedad de la enfermedad. Su uso lleva más de una década probándose en diferentes ensayos clínicos, utilizada en diferentes formas: como único tratamiento activo o combinado con epinefrina y otros broncodilatadores. Dado que se administra por nebulización siempre se ha comparado contra solución salina normal. Esta forma de comparar la eficacia ha preocupado a algunos expertos en cuanto a la idoneidad de la solución salina normal como

placebo, pero se ha demostrado que en otras enfermedades respiratorias si es conveniente utilizarlo con tal fin (114).

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

**Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica:** De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), abREVIADo (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó dos revisiones sistemáticas de literatura (115-116) sobre el tema de la pregunta. En la actualización de la búsqueda hasta febrero de 2014 se encontró un ensayo clínico publicado por Jacobs y colaboradores (117) con 101 pacientes de 6 semanas a 18 meses en un servicio de urgencias, evalúa la eficacia de la solución salina al 7% + adrenalina comparada con solución salina 0.9% + adrenalina. Los autores concluyen que altas concentraciones de solución salina no tendrían un mayor efecto benéfico en los pacientes en cuanto a la mejoría de dificultad para respirar o en la hospitalización, haciendo énfasis en que el estudio no tuvo el poder suficiente para los desenlaces secundarios. Hasta el momento no se encontrado evidencia que indique que concentraciones superiores al 3% sean mejores que esta.

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

Toda la evidencia identificada y evaluada fue desarrollada con la población objetivo de la guía, niños menores de 5 años de edad con neumonía atendidos en servicios de baja complejidad. Los desenlaces cubiertos por la revisión fueron frecuencia de hospitalización, estancia hospitalaria, mortalidad, falla en el tratamiento. No hubo evidencia disponible para la necesidad de ingreso a una unidad de cuidado intensivo, la frecuencia de efectos adversos de medicamentos, el diagnóstico de empiema y la mortalidad. La evidencia en su conjunto es de calidad alta (herramienta SIGN, AGREE II).

Se documentó evidencia proveniente de dos revisiones sistemáticas recientes de alta calidad (115-116), en donde se aprecia un efecto benéfico en acortar los días de estancia hospitalaria alrededor de un día. Este efecto es pequeño pero al considerar que se trata de días de hospitalización, el beneficio clínico podría tener mayor relevancia al ahorrar riesgos a los pacientes y costos relacionados con el cuidado de la salud. Las intervenciones utilizadas en los ensayos clínicos son heterogéneas, ya que combinan diferentes esquemas de tratamientos o combinan con otros medicamentos como adrenalina o broncodilatadores beta-agonistas. En los resultados individuales de cada estudio no se observó una reducción significativa del riesgo de hospitalización.

Si bien la administración de solución salina hipertónica parece que podría tener un beneficio en disminuir las hospitalizaciones, la evidencia disponible hasta

el momento no resuelve la incertidumbre sobre el verdadero efecto de esta intervención, necesiéndose más investigación de calidad.

## Adrenalina en bronquiolitis

- 13. ¿En menores de 2 años de edad con bronquiolitis, el uso de adrenalina nebulizada comparado con no usarla o tratamiento alternativo, disminuye la gravedad en el puntaje de una clasificación, la frecuencia de hospitalización, la estancia hospitalaria y la frecuencia de efectos adversos de medicamentos?**

### Recomendación

No se recomienda el uso de la adrenalina inhalada sola o en combinación, para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de menores de 2 años de edad con bronquiolitis, con el fin de disminuir el riesgo de hospitalización o la estancia hospitalaria.

**Recomendación Débil**

**Calidad de la evidencia Alta**

## Descripción del conjunto de la evidencia

Durante las últimas tres décadas la investigación sobre la eficacia de los broncodilatadores ha presentado resultados que no muestran beneficio clínico significativo en el tratamiento del niño menor de 2 años con bronquiolitis.

La adrenalina (epinefrina) es un estimulante de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos que ha sido usada en la reanimación cardiopulmonar, en la terapia del choque en cuidado intensivo, en el tratamiento del asma como broncodilatador por vía subcutánea y por vía inhalación en los niños con procesos inflamatorios agudos de las vías respiratorias tales como la laringotraqueobronquitis (crup). Los supuestos beneficios clínicos se derivan del resultado de dos efectos farmacológicos: uno  $\alpha$ -adrenérgicos que produce reducción en las secreciones y el edema de la mucosa respiratoria y otro  $\beta$ -adrenérgico con relajación de músculo liso de las vías respiratorias y disminución del proceso inflamatorio (118).

## Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia

Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica: De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), ABREVIADO (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó cuatro revisiones sistemáticas de literatura (119-121) sobre el tema de la pregunta. La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identifico dos nuevas revisiones sistemáticas de literatura (122-123) y cuatro ECA (124-127) relacionados con esta pregunta.

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

La suma de evidencia que aportaron las guías fuente y la evidencia mas reciente, fue desarrollada con la población objetivo de la guía, niños menores de 5 años de edad con bronquiolitis atendidos en servicios de baja complejidad en forma ambulatoria u hospitalaria. Los desenlaces cubiertos por la revisión fueron: gravedad en el puntaje de una clasificación, frecuencia de hospitalización, estancia hospitalaria y la frecuencia de efectos adversos de medicamentos. No hubo evidencia disponible para la frecuencia de efectos adversos de medicamentos. La evidencia en su conjunto es de calidad alta (herramienta SIGN, AGREE II).

El GD evaluó este conjunto de evidencia, encontrando en la RSL de Hartling (121) un reporte de beneficio de la adrenalina nebulizada combinada con esteroide sistémico y comparada con placebo, sobre la frecuencia de hospitalización en el día 7 para tratar a niños menores de 2 años con bronquiolitis. Y también parece existir un efecto positivo de la adrenalina nebulizada comparada con salbutamol en la estancia hospitalaria. Los demás reportes insisten en la ausencia de beneficio de la adrenalina en cualquiera de sus presentaciones o combinaciones. Esta situación genera incertidumbre en relación a la eficacia de una intervención que viene aplicándose cada vez con mas frecuencia, frente a lo cual el GD prefiere tener cautela y esperar evidencia con menos incertidumbre que la actual antes de recomendar que continúe su uso generalizado.

Es importante tener en cuenta que en las investigaciones existe un bajo registro de las frecuencias de efectos adversos que permitan hacer un balance entre efecto deseable e indeseable. La única revisión (115) que lo reporta señala una mayor frecuencia de efectos secundarios no graves.

### **Esteroides en bronquiolitis**

**14. ¿En menores de 5 años de edad con bronquiolitis, el uso de esteroides comparado con no usarlos o tratamiento alternativo, disminuye la gravedad en el puntaje de una clasificación, la frecuencia de hospitalización, la estancia hospitalaria y la frecuencia de efectos adversos de medicamentos?**

#### **Recomendación**

No se recomienda el uso de esteroides sistémicos o inhalados ni para el manejo ambulatorio ni el hospitalario de niños de 2 años de edad con bronquiolitis.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Alta**

### **Descripción del conjunto de la evidencia**

El uso de glucocorticoides en la bronquiolitis fue pensado originalmente para obtener beneficios equivalentes a los que obtienen en las crisis de asma aguda.

Se esperaba que los hallazgos clínicos, biológicos y los mecanismos fisiológicos atribuibles a la inflamación fueran similares (128), sin embargo la evidencia sugiere que existe heterogeneidad en los procesos inflamatorios y que se encuentran diferentes mediadores activados en las sibilancias por asma y por bronquiolitis, por ejemplo, de inflamación mediada neutrófilos frente a la mediada por eosinófilos (129).

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica: De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), aBREVIADo (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto aportó dos revisiones sistemáticas de literatura (130-131) sobre el tema de la pregunta. La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identifico dos nuevas revisiones sistemáticas de literatura (121, 123).

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

La suma de evidencia que aportaron las guías y la evidencia más reciente, no reporta un beneficio con importancia clínica del uso de cortico esteroides en niños menores de 2 años con bronquiolitis, en ninguna de sus presentaciones y con ninguno de los desenlaces señalados en la pregunta: la gravedad en el puntaje de una clasificación, el ingreso hospitalario y la estancia hospitalaria. Solo la RSL de Hartling (121) menciona un efecto de la asociación de un cortico esteroides sistémico con adrenalina nebulizada sobre la estancia hospitalaria, por partiendo de los resultados de un único ECA.

### **Medicamento sintomático en neumonía o bronquiolitis**

15. **¿En menores de 2 años de edad con bronquiolitis y en menores de 5 años de edad con neumonía, el uso de tratamientos sintomáticos (antihistamínicos, antitusígenos, descongestionantes, mucolíticos) comparado con no usarlos o tratamiento alternativo, disminuye la frecuencia de efectos adversos de medicamentos?**

#### **Recomendación**

No se recomienda el uso de tratamientos sintomáticos (antihistamínicos, antitusígenos, descongestionantes, mucolíticos) en menores de 2 años con bronquiolitis y en menores de 5 años de con neumonía.

**Recomendación Fuerte**

**Calidad de la evidencia Alta**

### **Descripción del conjunto de la evidencia**

La tos puede dividirse en aguda o crónica de acuerdo con su duración y grupo de edad, se define como crónica si dura ocho semanas en los adultos y más de

tres a cuatro semanas en los niños (132). La tos aguda tiene múltiples causas, entre ellas la neumonía. La tos deteriora la calidad de la vida y causa ansiedad significativa a los padres de niños y por tanto es el síntoma más frecuente de consulta a los médicos generales. Los medicamentos antitusivos son los más utilizados por los pacientes y recomendados por el personal sanitario para aliviarla, lo que se refleja en el gasto en medicamentos para la tos.

### **Descripción de la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia**

Incorporación de evidencia de guías de práctica clínica: De las tablas de evidencia las guías SIGN (11), Monash (12), aBREVIADo (13), NSW (14) y OMS (15) se recuperaron las revisiones sistemáticas de literatura cubiertas por la estrategia de búsqueda hasta el año 2006 en tres de ellas (11, 13, 15) este conjunto no aportó ninguna RSL sobre el tema de la pregunta. La estrategia de búsqueda actualizada a febrero 2014, identifico una nueva RS de literatura (133).

### **Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GD a la formulación de la recomendación**

La suma de evidencia que aportaron las guías fuente y la evidencia más reciente, reporta beneficio del uso de mucolíticos con relación al placebo. Hay que tener en cuenta que la RS está limitada a un estudio, donde se examinó un solo tipo de medicación para la tos, por lo tanto la calidad de la evidencia no permite recomendar el uso rutinario de medicamentos para la tos en el tratamiento de niños o adultos con tos molesta asociada con neumonía.



## Referencias

1. Ministerio de la Protección Social, Colciencias. Guía Metodológica para la elaboración de Guías Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá 2010. 344 p.
2. Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *Jama*. 1974;227(2):164-9.
3. Denny FW, Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 2):S4-12.
4. Madhi SA, Klugman KP. World Health Organisation definition of "radiologically-confirmed pneumonia" may underestimate the true public health value of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2007;25(13):2413-9.
5. Adegbola RA, Falade AG, Sam BE, Aidoo M, Baldeh I, Hazlett D, et al. The etiology of pneumonia in malnourished and well-nourished Gambian children. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(11):975-82.
6. Shann F, Gratten M, Germer S, Linnemann V, Hazlett D, Payne R. Aetiology of pneumonia in children in Goroka Hospital, Papua New Guinea. *Lancet*. 1984;2(8402):537-41.
7. Cutts F, Zaman S, Enwere Gy, Jaffar S, Levine O, Okoko J, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2005;365(9465):1139-46.
8. Simoes EA. Respiratory syncytial virus and subsequent lower respiratory tract infections in developing countries: A new twist to an old virus. *J Pediatr*. 135. United states 1999. p. 657-61.
9. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(2 Suppl):S21-32.
10. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7(6):719-24.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. A clinical National Guideline [Internet]. 2006 [cited 2013 Oct 10]. Available from: <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/91/index.html>.
12. Turner T, Wilkinson F, Harris C, Mazza D. Evidence based guideline for the management of bronchiolitis. *Aust Fam Physician*. 2008;37(6 Spec No):6-13.
13. González de Dios J, Ochoa Sangrado C, Andrés de Llano J, Aparicio Rodrigo M, Bajo Delgado A, Balaguer A, et al. Manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda. [Internet] 2009. Available from: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_463\\_Bronquiolitis\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_463_Bronquiolitis_compl.pdf).
14. NSW Ministry of Health. Infants and Children - Acute Management of Bronchiolitis. [Internet] 2012 [cited 2013 Nov 4]. Available from: [www.health.nsw.gov.au/policies/.../PD2012\\_004.pdf](http://www.health.nsw.gov.au/policies/.../PD2012_004.pdf).
15. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Recommendations for Management of Common Childhood Conditions: Evidence for Technical Update of Pocket Book Recommendations: Newborn Conditions, Dysentery, Pneumonia, Oxygen Use and Delivery, Common Causes of Fever, Severe Acute Malnutrition and Supportive Care. Geneva: World Health Organization; 2012.
16. Navarro M, Gómez D. Neumonías bacterianas e infección respiratoria por *Mycoplasma*. In: Cobos N, Pérez-Yarza E, editors. Tratado de Neumología Infantil. 2 ed; 2009. p. 447-77.
17. Organización Panamericana de la Salud. Atención Integrada a Enfermedades Prevalentes de la Infancia: Libro clínico. 3 Correg. y aument. ed. Bogotá: Organización Panamericana de la Salud; 2012. 192-212 p.
18. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86(5):408-16B.
19. Morales O, Durango H, González Y. Etiología de las neumonías adquiridas en comunidad en la población infantil. *Neumol Pediatr*. 2013;8(2):53-65.
20. WHO-OMS. Estadística sanitaria Organización Mundial de la Salud 2011. Available from: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2011/es/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2011/es/).

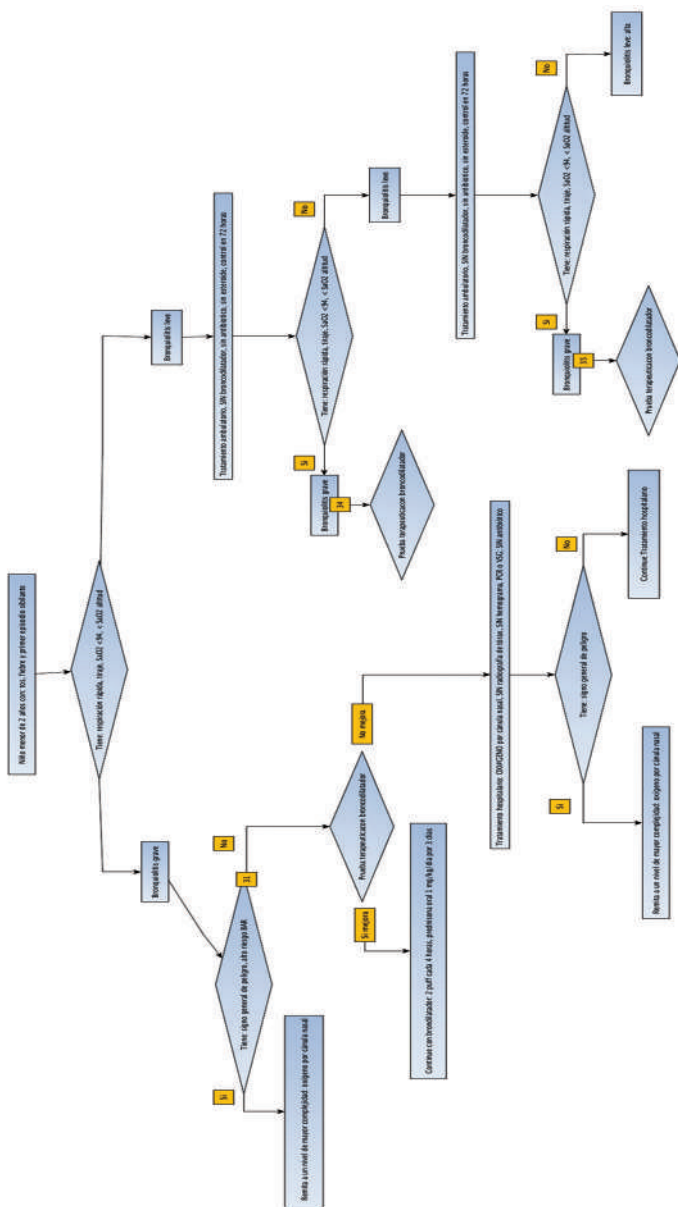
21. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Aruj P, Glujovsky D, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2012;16(1):e5-15.
22. WHO-OMS. Reducción de la mortalidad en la niñez, nota descriptiva No. 178 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs178/es/>.
23. Martín A, Alfayate D, Couceiro J, García M, J. K. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr.* 2012;76(162):1-18.
24. K. M. Community Acquired Pneumonia in Children. *N Engl J Med* 2002;346(6):439-7.
25. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de Práctica Clínica para Bronquiolititis (Diagnóstico, tratamiento y prevención). 2 ed. *Pediátrica AnCdnA*, editor. Medellín: Artes & Rayados Litografía; 2010.
26. Castaño S. Neumonías Bacterianas y Virales. In: Correa J, Gómez J, Posada R, editors. *Fundamentos de pediatría Infectología y Neumología Tomo III*, Medellín: CIB; 2013.
27. Mchntosh K. Community Acquired Pneumonia in Children. *N Engl J Med* 2002;346(6):439-7.
28. Prayle A, Atkinson M, Smyth A. Pneumonia in the developed world. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2011;12(1):60-9.
29. Thomson A. Treatment of Community-acquired Pneumonia in Children. *Clin Pulm Med.* 2008;15:283-92.
30. Scott JA, Wonodi C, Moisi JC, Deloria-Knoll M, DeLuca AN, Karron RA, et al. The definition of pneumonia, the assessment of severity, and clinical standardization in the Pneumonia Etiology Research for Child Health study. *Clin Infect Dis.* 2012;54 Suppl 2:S109-16.
31. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
32. Karam J. Bronquiolititis. In: J K, editor. *Neumología pediátrica*. Cuarta edición ed. Ciudad de México, DF: Nueva Editorial Interamericana-McGraw-Hill; 2008. p. 127-35.
33. Bonillo A, Batlles J, Rubí T. Infección Respiratoria por virus sincitial. In: Casado J, Cobos N, Pérez Y, editors. *Tratado de neumología infantil*. Madrid: Ergon; 2008. p. 315-6.
34. Aristizabal R. Bronquiolititis en niños. In: Reyes M, Aristizabal G, Leal F, editors. *Neumología Pediátrica Infección, Alergia y Enfermedad Respiratoria en el niño*. 5 ed. Bogotá: Panamericana; 2006. p. 241-4.
35. Madero D, Castaño S, Pardo G. Guía No. 7, Guía de práctica clínica para Bronquiolititis (diagnóstico, tratamiento y prevención). Asociación Colombiana de neumología pediátrica; 2010.
36. Guzmán J, Posada R. Bronquiolititis. In: Correa J, Gómez J, Posada R, editors. *Fundamentos de pediatría Tomo III, Infectología y neumología*. Medellín: CIB; 2013. p. 425-31.
37. Panitch HB. Bronchiolitis in infants. *Current opinion in pediatrics.* 2001;13(3):256-60.
38. Lieberthal AS, Bauchner H, Hall CB, Johnson DW, Kotagal U, Light MJ, et al. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006;118(4):1774-93.
39. Levin DL, Garg A, Hall LJ, Slogic S, Jarvis JD, Leiter JC. A prospective randomized controlled blinded study of three bronchodilators in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(6):598-604.
40. Court SD. The definition of acute respiratory illnesses in children. *Postgrad Med J.* 1973;49(577):771-6.
41. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care.* 2003;48(3):209-31; discussion 31-3.
42. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Crit Care.* 2006;10(4):R107.
43. Opavsky MA, Stephens D, Wang EE. Testing models predicting severity of respiratory syncytial virus infection on the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(11):1217-20.
44. DiFranza JR, Masaquel A, Barrett AM, Colosia AD, Mahadevia PJ. Systematic literature review assessing tobacco smoke exposure as a risk factor for serious respiratory syncytial virus disease among infants and young children. *BMC Pediatr.* 2012;12:81.

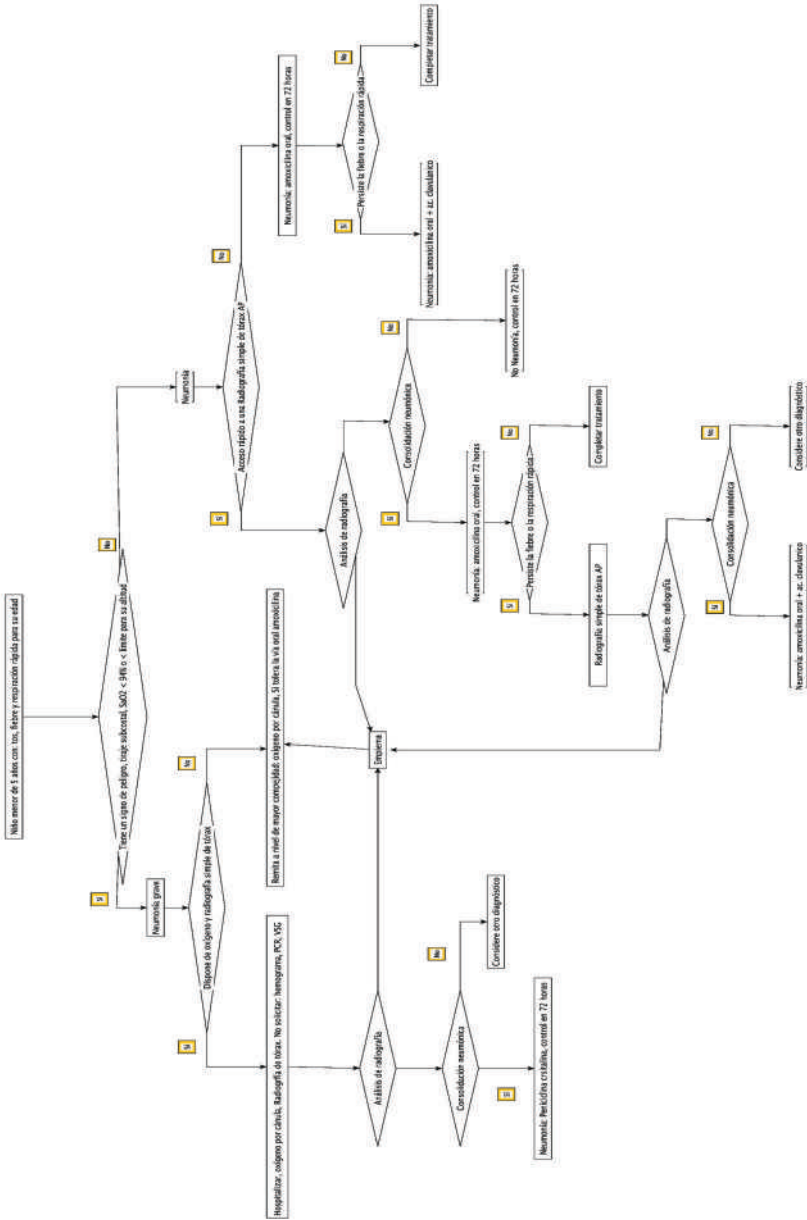
45. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(2):119-26.
46. Mulholland EK, Olinsky A, Shann FA. Clinical findings and severity of acute bronchiolitis. *Lancet.* 1990;335(8700):1259-61.
47. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1991;145(2):151-5.
48. Organización Mundial de la Salud. Lista OMS de Verificación de la Seguridad de la Cirugía. Manual de aplicación. [Internet] 2008. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/70083>.
49. World Health Organization. The Management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization; 1995. 75 p.
50. Subhi R, Smith K, Duke T. When should oxygen be given to children at high altitude? A systematic review to define altitude-specific hypoxaemia. *Arch Dis Child.* 2009;94(1):6-10.
51. Subhi R, Adamson M, Campbell H, Weber M, Smith K, Duke T. The prevalence of hypoxaemia among ill children in developing countries: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):219-27.
52. Ginsburg AS, Van Cleve WC, Thompson MI, English M. Oxygen and pulse oximetry in childhood pneumonia: a survey of healthcare providers in resource-limited settings. *J Trop Pediatr.* 2012;58(5):389-93.
53. Duke T, Mgone J, Frank D. Hypoxaemia in children with severe pneumonia in Papua New Guinea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5(6):511-9.
54. Lozano JM, Duque OR, Buitrago T, Behaine S. Pulse oximetry reference values at high altitude. *Archives of disease in childhood.* 1992;67(3):299-301.
55. Gamponia M, Babaali H, Yugar F, Gilman R. Reference values for pulse oximetry at high altitude. *Archives of disease in childhood.* 1998;78(5):461-5.
56. Harris D P, Brockmann V P, Muñoz O C, Mobarec K S, Mesa L T, Sánchez D I. Alteraciones polisomnográficas en lactantes con reflujo gastroesofágico. *Revista médica de Chile.* 2003;131:1143-50.
57. Moschovis PP, Banajeh S, MacLeod WB, Saha S, Hayden D, Christiani DC, et al. Childhood anemia at high altitude: risk factors for poor outcomes in severe pneumonia. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1156-62.
58. Leventhal JM. Clinical Predictors of Pneumonia As a Guide to Ordering Chest Roentgenograms. *Clinical Pediatrics.* 1982;21(12):730-4.
59. World Health Organization. Technical bases for The WHO recommendations on the management of pneumonia in children at first level-health facilities. Geneva: World Health Organization 1991 Contract No.: WHO.ARI.91.20.
60. Sazawal S, Black RE. Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *The Lancet Infectious Diseases.* 2003;3(9):547-56.
61. Theodoratou E, Al-Jilaihawi S, Woodward F, Ferguson J, Jhass A, Balliet M, et al. The effect of case management on childhood pneumonia mortality in developing countries. *International Journal of Epidemiology.* 2010;39(suppl 1):i155-i71.
62. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, et al. Management of bronchiolitis in infants and children. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003(69):1-5.
63. Swingler GH, Zwarenstein M. Chest radiograph in acute respiratory infections in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):Cd001268.
64. Cao AM, Choy JP, Mohanakrishnan LN, Bain RF, van Driel ML. Chest radiographs for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:Cd009119.
65. Domecq JP, Prutsky G, Lazo Mde L, Salazar C, Montori V, Prevost Y, et al. [Identification of tachypnea and substernal retractions as clinical signs for the diagnosis of community-acquired pneumonia among children: systematic review and meta-analysis]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012;29(3):337-44.
66. Lynch T, Gouin S, Larson C, Patenaude Y. Does the lateral chest radiograph help pediatric emergency physicians diagnose pneumonia? A randomized clinical trial. *Acad Emerg Med.* 2004;11(6):625-9.

67. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, de Campo M, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull World Health Organ.* 2005;83(5):353-9.
68. Hansen JBA, Black SMD, Shinefield HMD, Cherian TMD, Benson JMD, Fireman BMS, et al. Effectiveness of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children Younger Than 5 Years of Age for Prevention of Pneumonia: Updated Analysis Using World Health Organization Standardized Interpretation of Chest Radiographs. [Article].
69. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB, Ostensen H, Amin R, Campo Md, et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bulletin of the World Health Organization.* 2005;83(5):353-9.
70. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet.* 1998;351(9100):404-8.
71. Comes Y, Solitario R, Garbus P, Mauro M, Czerniecki S, Vázquez A, et al. El concepto de accesibilidad: la perspectiva relacional entre población y servicios. *Anuario de investigaciones.* 2007;14:00-.
72. Vargas Lorenzo I. Barreras en el acceso a la atención en salud en modelos de competencia gestionada: un estudio de caso en Colombia. 2009.
73. Acosta SR, Trillas F. Barreras y Determinantes del Acceso a los Servicios de Salud en Colombia. *Universidad Autonoma de Barcelona.* 2010:27-8.
74. Flood RG, Badik J, Aronoff SC. The utility of serum C-reactive protein in differentiating bacterial from nonbacterial pneumonia in children: a meta-analysis of 1230 children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):95-9.
75. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Int.* 2009;51(1):91-6.
76. Fares M, Mourad S, Rajab M, Rifai N. The use of C-reactive protein in predicting bacterial co-infection in children with bronchiolitis. *N Am J Med Sci.* 2011;3(3):152-6.
77. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Bracey SE, Duma EM, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr (Phila).* 2005;44(5):427-35.
78. Enarson PM, Gie R, Enarson DA, Mwansambo C. Development and implementation of a national programme for the management of severe and very severe pneumonia in children in Malawi. *PLoS Med.* 2009;6(11):e1000137.
79. Rojas MX, Granados Rugeles C, Charry-Anzola LP. Oxygen therapy for lower respiratory tract infections in children between 3 months and 15 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd005975.
80. Catto AG, Zgaga L, Theodoratou E, Huda T, Nair H, El Arifeen S, et al. An evaluation of oxygen systems for treatment of childhood pneumonia. *BMC Public Health.* 2011;11 Suppl 3:S28.
81. Zentz SE. Care of Infants and Children With Bronchiolitis: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Nursing.* 2011;26(6):519-29.
82. Kuti BP, Adegoke SA, Ebruke BE, Howie S, Oyelami OA, Ota M. Determinants of Oxygen Therapy in Childhood Pneumonia in a Resource-Constrained Region. *ISRN Pediatrics.* 2013;2013:6.
83. Pease P. Oxygen administration: is practice based on evidence? (Cover story). *Paediatric Nursing.* 2006;18(8):14-8.
84. Chanock R, Chambon L, Chang W, Goncalves Ferreira F, Gharpure P, Grant L, et al. WHO respiratory disease survey in children: a serological study. *Bull World Health Organ.* 1967;37(3):363-9.
85. Kabir AR, Mollah AH, Anwar KS, Rahman AK, Amin R, Rahman ME. Management of bronchiolitis without antibiotics: a multicentre randomized control trial in Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2009;98(10):1593-9.
86. Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(6):Cd005189.
87. Acuña Cordero R. Existen factores asociados al manejo inapropiado de la bronquiolitis aguda en Colombia? Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 2013.
88. Paranhos-Baccala G, Komurian-Pradel F, Richard N, Vernet G, Lina B, Floret D. Mixed respiratory virus infections. *J Clin Virol.* 2008;43(4):407-10.

89. Brodzinski H, Ruddy RM. Review of new and newly discovered respiratory tract viruses in children. *Pediatr Emerg Care.* 2009;25(5):352-60; quiz 61-3.
90. Kabir AR, Mollah AH, Anwar KS, Rahman AK, Amin R, Rahman ME. Management of bronchiolitis without antibiotics: a multicentre randomized control trial in Bangladesh. *Acta Paediatr.* 2009;98(10):1593-9.
91. Chang AB, Grimwood K, White AV, MacLennan C, Sloots TP, Sive A, et al. Randomized placebo-controlled trial on azithromycin to reduce the morbidity of bronchiolitis in Indigenous Australian infants: rationale and protocol. *Trials.* 2011;12:94.
92. Mulholland K. Childhood pneumonia mortality--a permanent global emergency. *Lancet.* 370. England 2007. p. 285-9.
93. Laxminarayan R, Mills AJ, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, et al. Advancement of global health: key messages from the Disease Control Priorities Project. *The Lancet.* 367(9517):1193-208.
94. 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.
95. *Pediátrica CdIRdISLdI. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) sobre Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC).* *Rev Enf Infecciosas Pediatr.* 2010;24(94):1-23.
96. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(3):Cd004874.
97. Nascimento-Carvalho CM, Madhi SA, O'Brien KL. Review of Guidelines for Evidence-based Management for Childhood Community-acquired Pneumonia in Under-5 Years From Developed and Developing Countries. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2013;32(11):1281-2.
98. Rojas-Reyes M, Granados Rugeles C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006(2).
99. Haider BA, Bhutta ZA. The effect of therapeutic zinc supplementation among young children with selected infections: a review of the evidence. *Food Nutr Bull.* 2009;30(1 Suppl):S41-59.
100. Hazir T, Nisar YB, Qazi SA, Khan SF, Raza M, Zameer S, et al. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan. *Bmj.* 2006;333(7569):629.
101. Organización Panamericana de la Salud. Atención Integrada a Enfermedades Prevalentes de la Infancia: Libro clínico. 3 Correg. y aument. ed. Bogotá: Organización Panamericana de la Salud; 2012. 886 p.
102. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2004;158(2):113-8.
103. Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez J, editors. *Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia.* *Anales de Pediatría;* 2001: Elsevier.
104. Scarfone RJ. Controversies in the treatment of bronchiolitis. *Current opinion in pediatrics.* 2005;17(1):62-6.
105. Walsh P, Caldwell J, McQuillan KK, Friese S, Robbins D, Rothenberg SJ. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. *Academic Emergency Medicine.* 2008;15(4):305-13.
106. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics.* 1997;100(2 Pt 1):233-9.
107. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(2):127-37.
108. Everard ML. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin North Am.* 2009;56(1):119-33, x-xi.
109. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):Cd001266.
110. Secretaría Distrital de Salud -Alcaldía Mayor de Bogotá. Guía de promoción y atención en enfermedad respiratoria aguda(ERA) Bogotá: Secretaría Distrital de Salud; 2012. Available from: <http://www.saludcapital.gov.co>.

111. Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica Infección Respiratoria Aguda Baja de Manejo Ambulatorio en menores de 5 años. Santiago de Chile: Ministerio de Salud, 2005.
112. Mallol J. [Satellite symposium: Asthma in the World. Asthma among children in Latin America]. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(3):100-3.
113. Rodríguez Martínez CE, Sossa Briceño MP. Cost-effectiveness of chest x-rays in infants with clinically suspected viral bronchiolitis in Colombia. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;29(3):153-61.
114. Khan SY, O'Driscoll BR. Is nebulized saline a placebo in COPD? *BMC Pulm Med*. 2004;4:9.
115. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:Cd006458.
116. Chen YJ, Lee WL, Wang CM, Chou HH. Nebulized Hypertonic Saline Treatment Reduces both Rate and Duration of Hospitalization for Acute Bronchiolitis in Infants: An Updated Meta-Analysis. *Pediatr Neonatol*. 2014.
117. Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J. 7% Hypertonic saline in acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2014;133(1):e8-13.
118. Zhang L, Sanguetsche LS. [The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review]. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(3):193-7.
119. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respiratory Care*. 2003;48(3):209-33.
120. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(10):957-64.
121. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):Cd003123.
122. Lozano JM. Bronchiolitis. *Clin Evid (Online)*. 2007;2007.
123. Bourke T, Shields M. Bronchiolitis. *Clin Evid (Online)*. 2011;2011.
124. Livni G, Rachmel A, Marom D, Yaari A, Tirosh N, Ashkenazi S. A randomized, double-blind study examining the comparative efficacies and safety of inhaled epinephrine and nasal decongestant in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(1):71-3.
125. Simsek-Kiper PO, Kiper N, Hascelik G, Dolgun A, Yalcin E, Dogru-Ersoz D, et al. Emergency room management of acute bronchiolitis: a randomized trial of nebulized epinephrine. *Turk J Pediatr*. 2011;53(6):651-60.
126. Modaressi MR, Asadian A, Faghihinia J, Arashpour M, Mousavinasab F. Comparison of epinephrine to salbutamol in acute bronchiolitis. *Iran J Pediatr*. 2012;22(2):241-4.
127. Skjerven HO, Hunderi JO, Brugmann-Pieper SK, Brun AC, Engen H, Eskedal L, et al. Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2013;368(24):2286-93.
128. Leer JA, Jr, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled, collaborative study in 297 infants and children. *Am J Dis Child*. 1969;117(5):495-503.
129. Halfhide C, Smyth RL. Innate immune response and bronchiolitis and preschool recurrent wheeze. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(4):251-62.
130. Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):Cd004881.
131. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:Cd004878.
132. Chang AB. Cough: are children really different to adults? *Cough*. 2005;1(1):7.
133. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2.









**MinSalud**  
Ministerio de Salud  
y Protección Social



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**  
1803