



Radiografía de tórax y estancia hospitalaria en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias bajas

Jorge Alberto Carrillo-Bayona,¹ Margarita Ardila-Sánchez,² July Vanessa Martínez-Montero,³ María Juliana Castellanos-Reyes,⁴ José Fernando Vallejo-Díaz,³ Pablo Vásquez-Hoyos^{5,*}

¹ Especialista en Radiología e Imágenes Diagnósticas, Instructor asociado; ² Especialista en Pediatría, Profesor asociado; ³ Residente de Radiología e Imágenes Diagnósticas; ⁴ Residente de Pediatría; ⁵ Especialista en Cuidado Intensivo Pediátrico, Maestro en Epidemiología Clínica. Instructor asistente. Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Hospital de San José, Bolivia.

RESUMEN

Introducción: La infección respiratoria tiene altas tasas mundiales de morbilidad y mortalidad en menores de cinco años con más de dos millones de muertes al año. La radiografía de tórax es primordial en el abordaje diagnóstico de neumonía y en la detección de complicaciones. Bogotá se encuentra a 2,640 metros sobre el nivel del mar, lo que hace a su población más susceptible a la hipoxemia. **Objetivo:** Definir si las alteraciones en la radiografía de tórax de ingreso en niños menores de cinco años con infección respiratoria aguda baja pueden predecir el tiempo de hospitalización. **Material y métodos:** Estudio de una cohorte con pacientes hospitalizados con infección respiratoria baja. Se comparó el hallazgo radiológico como marcador de estancia hospitalaria. Se estimaron factores confusores por un modelo de regresión lineal múltiple. **Resultados:** Se incluyó un total de 196 pacientes. El análisis bivariado y multivariado reflejó una relación estadísticamente significativa entre los días de estancia hospitalaria y las variables: consolidación en la radiografía de ingreso, fiebre, menor edad y requerimiento de O₂ domiciliario. No se encontró relación con el diagnóstico clínico final ni con otros hallazgos radiológicos. **Conclusión:** La consolidación en la radiografía de tórax, además de otras variables como menor edad al ingreso, fiebre y la necesidad de oxígeno domiciliario son predictores de mayor estancia hospitalaria en niños con infección respiratoria aguda baja.

Palabras clave: Radiografía de tórax, infecciones de las vías respiratorias, neumonía, bronquitis, pronóstico, pediatría.

ABSTRACT

Introduction: The acute respiratory tract infection has high rates of morbidity and mortality in children under five years of age, with more than 2 million deaths per year. The chest radiograph plays a major role in the diagnosis of suspected pneumonia and the detection of complications. Bogota is 2,640 meters above sea level, which makes the population more susceptible to hypoxemia. **Objective:** To identify whether the chest radiograph on admission in children younger than five years of age with acute lower respiratory tract infection, predicts hospital length of stay. **Material and methods:** A cohort study was carried out in hospitalized patients with acute lower respiratory tract infection. We compare the main radiographic findings versus the length of hospital stay. A multiple linear regression model was used to rule out confounders. **Results:** 196 patients were included. The bivariate and multivariate analysis showed a statistically significant relationship between the days of hospital stay and the variables: consolidation on admission chest X-ray, fever, lower age and requirement of home O₂. No relationship was found to the final clinical diagnosis or other radiological findings. **Conclusion:** A consolidation on the admission chest X-ray, in addition to other variables such as lower age at admission, fever and the need for home oxygen, is a good predictor of longer hospital stay in children with a low acute respiratory infection.

Key words: Chest radiography, respiratory tract infections, pneumonia, bronchitis, prognosis, pediatrics.

* Correspondencia: PV, pvasquezh@unal.edu.co

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Carrillo-Bayona JA, Ardila-Sánchez M, Martínez-Montero JV, Castellanos-Reyes MJ, Vallejo-Díaz JF, Vásquez-Hoyos P. Radiografía de tórax y estancia hospitalaria en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias bajas. Rev Mex Pediatr 2017; 84(1):15-20.

[Chest X-ray and length of stay in pediatric patients with lower respiratory tract infections]

INTRODUCCIÓN

La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define neumonía como una infección del tracto respiratorio bajo con signos y síntomas clínicos, asociada a hallazgos radiológicos positivos o confirmación microbiológica.¹ Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la definición de neumonía

en niños se basa en criterios clínicos que incluyen: fiebre, tos y taquipnea. La taquipnea constituye el principal marcador de severidad.^{2,3}

La neumonía presenta altas tasas de morbimortalidad en niños menores de cinco años, con una incidencia anual de tres a cuatro casos por cada 100 niños en países desarrollados y 50 veces más alta en países en vías de desarrollo.⁴ La mortalidad estimada es de más de dos millones de niños al año, lo que representa 20% de muertes en este grupo etario.^{1,4,5}

Al revisar la literatura, los estudios realizados buscan definir un patrón radiológico que aclare la etiología de la infección (viral versus bacteriana), sin poder establecer la asociación entre dicho patrón y su etiología por una alta variabilidad interobservador. Swischuk y cols. realizaron un estudio inicial con una muestra de gran tamaño⁶ en el que proponían considerar seis patrones básicos: viral o neumonía por micoplasma, neumonía bacteriana o por micoplasma, viral con infección bacteriana agregada. Sin embargo, estudios posteriores ponen en duda la utilidad de los patrones por la dificultad para clasificar las alteraciones radiológicas.⁶⁻¹¹

Por otro lado, la evidencia muestra que los hallazgos al examen físico (fiebre y taquipnea) son útiles para definir la neumonía en pacientes con infección respiratoria aguda baja, especialmente después de tres días de inicio de los síntomas, pero no definen agentes etiológicos.^{4,9,12}

Bogotá, localizada en la cordillera oriental de los Andes, se ubica a 2,640 metros sobre el nivel del mar, convirtiéndose así en la tercera capital más alta de América del Sur. Debe tenerse en cuenta que a nivel del mar, con una presión atmosférica de 760 mmHg y una fracción inspirada de oxígeno de 21% se logra una presión inspirada de oxígeno de 150 mmHg. Para alcanzar esta misma presión inspirada de oxígeno, con una presión atmosférica de 560 mmHg (nivel de Bogotá), se requeriría una fracción inspirada de oxígeno cercana a 30%. Por esto, a mayor altura un pulmón enfermo será más susceptible a la hipoxemia, comparado con el nivel del mar.

Con estas consideraciones, el propósito del trabajo fue definir si las alteraciones en la radiografía de tórax de ingreso en niños con infección respiratoria aguda baja pueden predecir el tiempo de estancia hospitalaria, en especial, en ciudades de altura considerable como Bogotá.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio analítico longitudinal y prospectivo, tipo estudio de una cohorte. Se realizó un muestreo no probabilístico de pacientes con edades entre un mes y

cinco años que tuvieran diagnóstico de egreso de infección respiratoria aguda baja con una radiografía de tórax en las primeras 48 horas desde el ingreso. Fueron excluidos del estudio los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía no corregida, enfermedad neurológica de base, inmunodeficiencia, proceso hematológico previo, antecedente de hospitalización reciente o manejo antibiótico en los últimos 15 días. La investigación se realizó en un hospital universitario de alta complejidad (Hospital de San José) en la ciudad de Bogotá (Colombia), entre agosto de 2014 y marzo de 2016.

La captación de pacientes se llevó a cabo en el servicio de hospitalización de pediatría diligenciando una ficha con datos sociodemográficos (edad y sexo), información clínica de ingreso (tos, frecuencia respiratoria, tirajes, alimentación, condición, esquema de vacunación, presencia de convulsiones y diagnóstico) y hallazgos radiológicos. Para estos últimos se utilizaron las definiciones propuestas por el glosario de la sociedad Fleischner:²

- Consolidación: se define como el aumento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar que borra marcas vasculares y paredes de los bronquios.
- Atelectasia: aumento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar asociado a signos de pérdida de volumen evidenciados por el desplazamiento de las cisuras, bronquios, vasos, diafragma, corazón o mediastino.
- Vidrio esmerilado: aumento homogéneo de la atenuación del parénquima pulmonar que no borra las marcas vasculares ni las paredes de los bronquios.
- Derrame pleural: acumulación de volúmenes anormales de fluidos en el espacio pleural que se da por aumento de la presión hidrostática, disminución de la presión oncótica y por disminución de la presión en el espacio pleural.
- Atrapamiento aéreo: retención de aire en el pulmón distal a una obstrucción, la cual es usualmente parcial.

También se incluyó el engrosamiento bronquial definido como el aumento del espesor de la pared en relación con el diámetro del bronquio.

Las imágenes se obtuvieron del PACS (sistema de archivo y transmisión de imágenes) en el Servicio de Radiología y fueron leídas por un único radiólogo experto en tórax y sin contar con información clínica de los pacientes.

Para la clasificación diagnóstica respiratoria se tomaron como códigos CIE-10, fueron considerados en el

diagnóstico inicial, pero sólo se incluyeron aquéllos con diagnóstico final compatible. Se agruparon como neumonía (J10-19), bronquitis o bronquiolitis (J20-22) y sibilantes recurrentes (J44). Se excluyeron otros diagnósticos.

Como desenlaces se consideró el tiempo de estancia hospitalaria, el ingreso a cuidado intensivo pediátrico, la necesidad de oxígeno domiciliario al egreso y la mortalidad.

Los resultados fueron tabulados en una hoja de cálculo Excel para su verificación y preparación.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables según su naturaleza y distribución, se escogió la mejor medida de tendencia central y su localización. Se efectuó un análisis bivariado para buscar si existía relación entre el tiempo de estancia hospitalaria y otras variables como sexo, edad en meses y por subgrupos etarios, signos y síntomas, diagnóstico clínico de egreso, patrones radiológicos y requerimiento de oxígeno domiciliario. Se optó por pruebas no paramétricas por la distribución no normal de la variable estancia (Kruskal-Wallis para edad y suma de rangos Wilcoxon para las demás con grupos dicotómicos). Se consideró como significancia estadística un valor de p menor de 0.05.

Se corrió un modelo de regresión lineal múltiple con la variable estancia hospitalaria en días como variable dependiente en busca de variables de confusión. Previa valoración de los supuestos del modelo con eliminación descendente, se presentó el modelo final sólo con aquellas variables que mostraron un valor p menor de 0.05. Se exploraron interacciones, pero no resultaron estadísticamente significativas.

La información se presenta en tablas y gráficas. El análisis estadístico de la información se realizó en el paquete estadístico Stata 13.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), mediante aprobación expedita por tratarse de una investigación sin riesgo según la ley colombiana.

RESULTADOS

Se tamizaron 4,430 pacientes hospitalizados en el Hospital San José durante el periodo comprendido entre agosto de 2014 y marzo del 2016, de los cuales 443 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, posteriormente fueron excluidos 207 pacientes por no tener radiografía de tórax en el PACS, 22 por uso de antibiótico 15 días previos a la hospitalización, cuatro por antecedente de hospitalización reciente, cuatro por antecedente de cardiopatía congénita no corregida, uno por enfermedad neurológica de base y finalmente nueve

porque no contaban con diagnóstico claro de infección respiratoria aguda baja a su egreso. Se presentan los datos de 196 pacientes (*Figura 1*).

En los datos demográficos, la mediana de edad fue de 12 meses (RIQ 4-24) de los cuales 104 (53.1%) eran niños y 92 (46.9%) eran niñas (*Cuadro 1*).

El síntoma más frecuente fue la tos, que fue referido por 188 (95.9%) de los pacientes. Sólo 50 (25.5%) presentaron temperaturas mayores de 38 grados centígrados. 184 (93.9%) de los pacientes cumplían con el esquema nacional de vacunación que incluye tres dosis de vacuna neumocócica. El diagnóstico final fue de neumonía en 51 casos (26%), bronquitis o bronquiolitis en 104 (53.1%) y sibilantes recurrentes en 41 (20.9%) (*Cuadro 2*).

Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron el engrosamiento de las paredes bronquiales en 158 (80.6%) pacientes, la consolidación en 66 (33.7%) y las atelectasias en 21 (10.7%). Otros hallazgos menos frecuentes se presentan en el *cuadro 2*. Como desenlaces de interés, nueve pacientes (4.6%) ingresaron a Cuidado Intensivo Pediátrico, 165 (85.5%) requirieron suplencia de oxígeno durante su estancia y 42 (21.5%) egresaron con oxígeno suplementario domiciliario. Sólo un paciente (0.5%) falleció. La mediana de tiempo de estancia hospitalaria fue de cuatro días con un rango intercuartílico (RIQ) de tres a seis días.

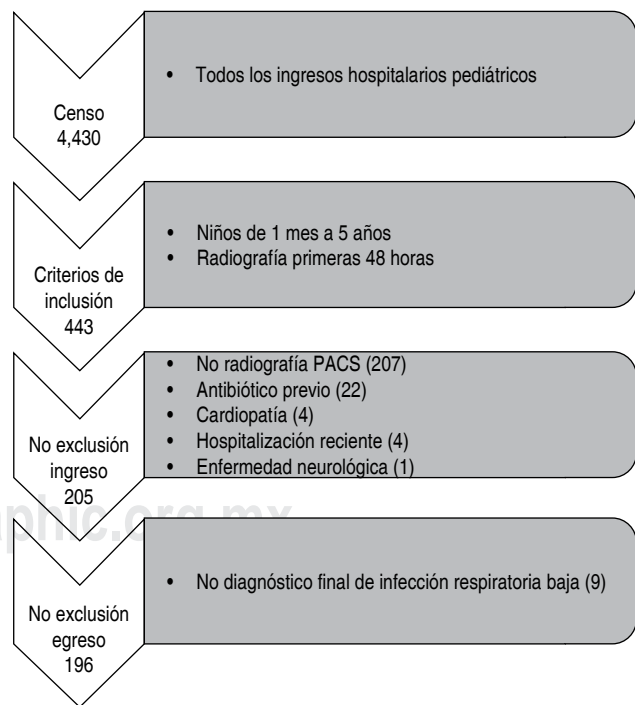


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de ingreso.

	N = 196
Edad en meses (med, RIQ)	12 (4-24)
Lactante menor (n, %)	100 (51.0)
Lactante mayor (n, %)	63 (32.1)
Preescolar (n, %)	33 (16.9)
Sexo (n, %)	
Masculino	104 (53.1)
Femenino	92 (46.9)
Signos y síntomas ingreso	
Condición neurológica (n, %)	
Alerta	177 (90.3)
Irritable	13 (6.6)
Muy decaído	6 (3.1)
Características de la alimentación (n, %)	
Buena	111 (56.6)
Regular	76 (38.8)
Inapetente	9 (4.6)
Fiebre (n, %)	50 (24.4)
Tos (n, %)	188 (95.9)
Taquipnea (n, %)	107 (54.6)
Tirajes (n, %)	99 (50.5)
SpO ₂ (n, %)	
Menor de 89%	145 (74.7)
Mayor igual de 90%	49 (25.3)
Esquema de vacunación para la edad	
Completo	184 (93.9)
Incompleto	12 (6.1)

med = mediana; RIQ = Rango intercuartílico.

Análisis bivariado por estancia hospitalaria

Se observó que la edad en meses o separada por grupos etarios fue estadísticamente significativa relacionando la edad de forma negativa con el tiempo de estancia. Entre los signos y síntomas sólo la presencia de fiebre se aproximó a una diferencia significativa. El diagnóstico clínico al egreso no se relacionó con un cambio en el tiempo de hospitalización. El hallazgo radiológico de consolidación fue el que con mayor fuerza estadística se asoció a una estancia hospitalaria más prolongada, aunque también el engrosamiento bronquial se acercó a una diferencia significativa. Las atelectasias no presentaron relación y los otros hallazgos en conjunto se aproximaron a una diferencia estadística, pero por su bajo número de eventos no fue posible analizarlos de forma individual.

Cuadro 2. Diagnósticos, hallazgos radiológicos y desenlaces.

	N = 196
Diagnóstico clínico final (n, %)	
Neumonía	51 (26.0)
Bronquitis/bronquiolitis (n, %)	104 (53.1)
Sibilante recurrente	41 (20.9)
Patrones radiológicos (n, %)*	
Consolidación	66 (33.7)
Engrosamiento bronquial	158 (80.6)
Atelectasias	21 (10.7)
Vidrio esmerilado	7 (3.6)
Derrame pleural	2 (1.2)
Atrapamiento aéreo	6 (3.0)
Desenlaces	
Días de estancia (med, RIQ)	4 (3-6)
Ingreso UCIP (n, %)	9 (4.6)
Egreso con oxígeno	42 (21.5)
Muerte (n, %)	1 (0.5)

med = mediana; RIQ = Rango intercuartílico; UCIP = Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.

* Un paciente puede presentar más de un hallazgo radiológico.

Finalmente, el requerimiento de oxígeno suplementario domiciliario se asoció de forma significativa a la estancia. Otras variables de desenlace no fueron analizadas por su baja frecuencia. El *cuadro 3* resume estos hallazgos.

Análisis multivariado

Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple tomando como variable dependiente los días de estancia hospitalaria y como variables independientes la edad en meses, la consolidación radiológica, la presencia de fiebre y la necesidad de oxígeno domiciliario que mantienen su significancia estadística y explican los cambios en la estancia hospitalaria. Se adicionaron al modelo sexo, diagnóstico clínico, engrosamiento bronquial y otros hallazgos radiológicos; no obstante, éstos no mostraron significancia estadística, por lo que fueron retirados del modelo. Las variables del modelo final se presentan en el *cuadro 4*.

El modelo estimado fue:

$$\text{Estancia} = 4.56 - 0.039 \times \text{edad} + 1.29 \times \text{fiebre} + 1.06 \times \text{consolidación} + 1.23 \times \text{O}_2 \text{ casa} + \text{error}$$

Cuadro 3. Comparación bivariada de la estancia hospitalaria.

N = 196	Días de estancia	p
Edad en meses		0.046*
Lactante menor (med, RIQ)	5 (3-7)	
Lactante mayor (med, RIQ)	4 (2-6)	0.019*
Preescolar (med, RIQ)	4 (2.5-5)	
Sexo (med, RIQ)		0.96**
Masculino	4.5 (3-6)	
Femenino	4 (3-7)	
Signos y síntomas ingreso (med, RIQ)		
Condición neurológica		0.65**
Alerta	4 (3-6)	
Otro	4.5 (3-8)	
Características de la alimentación		0.55**
Buena	4 (3-7)	
Otra	5 (3-6)	
Fiebre		0.08**
Sí	5 (3-8)	
No	4 (3-6)	
Tos		0.70**
Sí	4 (3-6)	
No	4 (3-9)	
Taquipnea		0.99**
Sí	5 (3-7)	
No	4 (3-6)	
Tirajes (n, %)		0.63**
Sí	4 (3-6)	
No	4 (3-7)	
SpO ₂		0.62**
Menor de 89%	4 (3-6)	
Mayor igual de 90%	4 (3-6)	
Diagnóstico clínico final (med, RIQ)		0.40**
Neumonía	4.5 (3-7)	
Vía aérea	4 (3-6)	
Patrones radiológicos (med, RIQ)		
Consolidación		0.001**
Sí (n = 65)	6 (4-7)	
No	4 (3-5)	
Engrosamiento bronquial		0.07**
Sí (n = 158)	5 (3-6)	
No	3 (2.5-5)	
Atelectasias		0.41**
Sí (n = 21)	4 (2-5)	
No	4 (3-6)	
Otros hallazgos^a		0.07**
Sí (n = 15)	6 (4-8)	
No	4 (3-6)	
Oxígeno domiciliario (med, RIQ)		0.004**
Sí	5 (4-8)	
No	4 (3-6)	

med = mediana; RIQ = Rango intercuartílico.

Pruebas de comparación de medianas de estancia hospitalaria (p).

* Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

** Prueba no paramétrica de suma de rangos Wilcoxon.

^a Incluye: derrame pleural, vidrio esmerilado, atrapamiento aéreo.**DISCUSIÓN**

La mayoría de los estudios centran su atención en el papel que cumple la radiografía de tórax como herramienta diagnóstica y su utilidad en el diagnóstico diferencial de las infecciones respiratorias bajas de la población pediátrica. En este estudio se pretende evaluar la utilidad de la radiografía de tórax como factor pronóstico de estancia hospitalaria. Se compararon los hallazgos radiológicos más frecuentes en nuestra población contra los desenlaces esperados para la enfermedad y se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los hallazgos radiológicos, específicamente la consolidación y la estancia hospitalaria.

Las alteraciones evidentes en la radiografía de tórax de estos pacientes pueden representar enfermedad de vía aérea, alteración del parénquima pulmonar o ambas. Con menos frecuencia se encuentran manifestaciones pleurales, mediastinales o de la pared torácica.

Otro de los hallazgos significativos del estudio fue la asociación entre variables clínicas con la estancia hospitalaria, confirmando lo ya descrito por la literatura, que la población pediátrica de menor edad, principalmente aquéllos entre cuatro y 24 meses que cursen con infecciones agudas de vía aérea baja, tendrán periodos de estancia hospitalaria más prolongados, al igual que aquéllos que presenten fiebre desde el ingreso.

Asimismo, como se planteó en un principio, se resalta que la mayoría de los pacientes requirió oxígeno suplementario durante su estancia hospitalaria y una cuarta parte requirió oxígeno domiciliario. Esto puede

Cuadro 4. Modelo de regresión lineal múltiple de estancia hospitalaria y variables significativas.

Variable	Coficiente	Valor p*	Intervalo de confianza 95%**	
Edad	-0.39	0.006	-0.07	-0.01
Fiebre	1.29	0.002	0.46	2.11
Consolidación	1.06	0.004	0.35	1.76
Oxígeno domiciliario	1.23	0.006	0.36	2.10
Constante	4.57	0.000	3.89	5.24

* (p) Prueba de influencia de la variable en el modelo.

** Intervalo del coeficiente (nulo es 0 para una regresión lineal).

explicarse por el impacto que tiene la altura en un pulmón enfermo.

En la revisión de la literatura se encontró un estudio (Bhavneet B. y cols.)¹² en el que se identificaron las características clínicas de los pacientes con neumonía aguda grave y las relacionaron con alteraciones radiológicas para evaluar el papel de la radiografía de tórax en la determinación del tiempo de desaparición de la fiebre y taquipnea (basadas en la definición de neumonía de la OMS) como principales marcadores clínicos de severidad. El estudio con 115 pacientes (de dos meses a 10 años) hospitalizados por neumonía severa reveló que los hallazgos radiológicos en niños hospitalizados con neumonía grave definida clínicamente (según OMS) presentan un valor limitado en la predicción de la mejoría clínica. Sin embargo, observaron que el tiempo de estancia hospitalaria fue mayor en niños con consolidación en la radiografía de tórax, similar a la conclusión de nuestro estudio.

El estudio de Lynch y cols.² (570 pacientes en un periodo de nueve meses) determinó el valor predictivo de la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax de los niños con sospecha clínica de neumonía, comparando los hallazgos imagenológicos con la sintomatología y el examen físico. Este estudio demostró que los pacientes con radiografía de tórax compatible con neumonía eran más propensos a presentar un examen físico anormal que aquéllos con radiografía normal, pero sin evaluar el factor pronóstico de las alteraciones radiológicas.¹³

Como fortalezas de nuestro estudio se destaca que es la primera cohorte que busca relacionar alteraciones radiológicas con desenlaces en el contexto de infección respiratoria aguda en pediatría. La mayor parte de la literatura disponible revisa el papel de la radiografía en el diagnóstico e intenta asociar un patrón radiológico con gérmenes específicos. Consideramos que es importante establecer la presencia de alteraciones radiológicas específicas, su distribución y extensión como factor independiente predictor de desenlace en niños con infección respiratoria y que deben realizarse trabajos en esta dirección. Por otra parte, esta cohorte se realizó en una población con características particulares de altura sobre el nivel del mar, lo que podría determinar en cierta medida el tiempo de estancia hospitalaria.

Como limitante, debido al tamaño de la muestra, no fue posible analizar el comportamiento de los patrones radiológicos dentro de los grupos, un aspecto importante a tener en cuenta una vez confirmada la relación del hallazgo de consolidación con la estancia hospitalaria. Adicionalmente, se observó una baja frecuencia en algunos de los patrones radiológicos, por lo

que no puede afirmarse que exista o no una asociación de éstos con la estancia hospitalaria.

CONCLUSIÓN

Se concluye que el patrón radiológico de consolidación, además de otras variables clínicas como menor edad al ingreso, la presencia de fiebre y la necesidad de oxígeno domiciliario al egreso predicen de forma independiente una mayor estancia hospitalaria en niños menores de cinco años que se hospitalizan con diagnóstico clínico de infección respiratoria baja aguda.

REFERENCIAS

1. Ducassou S, Rivaud D, Auvrignon A, Vérité C, Bertrand Y, Gandemer V et al. Invasive fungal infections in pediatric acute myelogenous leukemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(11): 1262-1264.
2. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246(3): 697-722.
3. Sahbudak Bal Z, Yilmaz-Karapinar D, Karadas N, Sen S, Onder-Sivis Z, Akinci AB et al. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: results from an university hospital, 2005-2013. *Mycoses*. 2015; 58(4): 225-232.
4. Gereige RS, Laufer PM. Pneumonia. *Pediatr Rev*. 2013; 34(10): 438-456.
5. Saugel B, Gramm C, Wagner JY, Messer M, Lahmer T, Meidert AS et al. Evaluation of a dosing regimen for continuous vancomycin infusion in critically ill patients: an observational study in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2014; 29(3): 351-355.
6. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol*. 2009; 27(23): 3849-3854.
7. Garnica M, Sinhorelo A, Madeira L, Portugal R, Nucci M. Diagnostic-driven antifungal therapy in neutropenic patients using the D-index and serial serum galactomannan testing. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20 (4): 354-359.
8. Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect*. 2015; 71 Suppl 1: S27-S35.
9. Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, Bachur RG. Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics*. 2011; 128(2): 246-253.
10. Social. INdSMdP. Protocolo de vigilancia y control de infección respiratoria aguda. In: Colombia B-, editor. Guía infección respiratoria aguda. INS2013. p. 1-23.
11. Le J, Bradley JS, Murray W, Romanowski GL, Tran TT, Nguyen N et al. Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32 (4): e155-e163.
12. Kimura S, Oshima K, Sato K, Sato M, Terasako K, Nakasone H et al. Retrospective evaluation of the area over the neutrophil curve index to predict early infection in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16 (10): 1355-1361.
13. Yilmaz G, Coşkun B, Elhan A, Azap A, Akan H. D-index: a new scoring system in febrile neutropenic patients for predicting invasive fungal infections. *Turk J Haematol*. 2016; 33(2): 102-106.