

Comparación de cultivo cuantitativo traqueal con panel de neumonía FilmArray® en el diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias bajas graves en pacientes pediátricos 2019-2022

Comparison of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel Plus in quantitative tracheal culture in determining the microbiological etiology of severe lower respiratory infections in pediatric patients 2019-2022

María Carolina Rivacoba¹, Mónica Lafourcade^{2,4}, Pamela Lama¹, Michelangelo Lapadula¹, Paulina Cristino¹, Karla Yohannessen³, Javiera Antinao⁴, Valentina Comte⁴, Ginger Marin⁴, Ximena Ormazabal⁴ y José Peñaloza⁴

¹Unidad Paciente Crítico Pediátrico, Servicio de Pediatría, Clínica Santa María.

²Laboratorio Vidaintegra, Clínica Santa María.

³Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

⁴Laboratorio Microbiología Vida Integra, Clínica Santa María.

Sin financiamiento.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 1 de julio de 2025 / Aceptado: 24 de enero de 2026

Resumen

Introducción: El estudio etiológico de la neumonía en pediatría es crucial para optimizar el tratamiento, mejorar los resultados clínicos y reducir la resistencia antimicrobiana. Las técnicas de diagnóstico molecular son más sensibles y rápidas en comparación con el estudio microbiológico tradicional. **Objetivo:** Comparar el rendimiento del cultivo cuantitativo traqueal y un panel molecular de neumonía en el diagnóstico de infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) y evaluar el impacto clínico de la implementación de paneles sindromáticos. **Metodología:** Estudio prospectivo, entre 2019 y 2022, de niños con IRAB en ventilación mecánica invasiva en Clínica Santa María. Se realizaron cultivos cuantitativos y panel FilmArray® (FA) neumonía en aspirado traqueal, FA respiratorio en hisopado nasofaríngeo y hemocultivos. **Resultados:** Se incluyeron 75 pacientes. En 49% se detectó un virus en FA neumonía. Un 45,3% de los cultivos y 90,7% de FA neumonía fueron positivos, con VPP de 94,1. En seis casos se detectó gen de resistencia. En 52% se detectó coinfección virus-bacteria. En 46,2% de casos con cultivo negativo y FA de neumonía positivo había uso previo de antimicrobianos ($p=0,001$). De las ocho muestras positivas significativas para bacterias por FA neumonía sólo una se detectó por cultivo. En 35 pacientes (51,4%) el resultado

Abstract

Introduction: The etiologic study of pneumonia in pediatrics is essential for optimizing treatment, improving clinical outcomes, and mitigating antimicrobial resistance. Molecular diagnostic techniques are more sensitive and faster than traditional microbiological tests. **Objective:** To compare the performance of quantitative tracheal culture and a molecular pneumonia panel in the diagnosis of acute lower respiratory infections (ALRI) and to assess the clinical impact of implementing syndromic panels. **Methodology:** A prospective study, 2019-2022, of children with ALRI on invasive mechanical ventilation at the Clínica Santa María. Quantitative cultures and a FilmArray® (FA) pneumonia panel were performed on tracheal aspirate, a FA respiratory panel on a nasopharyngeal swab, and blood cultures. **Results:** 75 patients were included. A virus was detected by the FA pneumonia panel in 49% of cases. 45.3% of cultures and 90.7% of FA pneumonia were positive, with a PPV of 94.1. A resistance gene was detected in six cases. Virus-bacteria coinfection was detected in 52%. 46.2% with a negative culture and a positive FA result for pneumonia had prior use of antimicrobials ($p=0.001$). Of the eight samples clinically significant for bacteria by FA, only one was detected by culture. In 35 patients (51.4%), the FA result for pneumonia prompted an adjustment

Correspondencia a:

María Carolina Rivacoba
carorivacoba@gmail.com

de FA neumonía determinó un ajuste de la terapia antimicrobiana. **Conclusiones:** El FA neumonía mejoró la detección etiológica en niños con IRA grave, incluso con uso previo de antimicrobianos, y permitió optimizar la terapia. Su correcta interpretación debe complementarse con los cultivos microbiológicos, epidemiología y criterio clínico.

Palabras clave: Filmarray neumonía; neumonía; infecciones respiratorias bajas, coinfección, etiología neumonía

in antimicrobial therapy. **Conclusions:** The FA pneumonia panel improved etiologic detection in children with severe ARI, including those with prior antimicrobial exposure, and facilitated optimization of the treatment. Its correct interpretation must be complemented by microbiological cultures, epidemiology, and clinical judgment.

Keywords: Filmarray pneumonia; pneumonia; lower respiratory infections; coinfection; pneumonia etiology

Introducción

La infección respiratoria aguda (IRA) es el principal motivo de consulta y de ingreso hospitalario en niños. La OMS estima entre 1,9 y 2,2 millones de muertes en niños por IRA al año¹ y aproximadamente 0,22 episodios/año de IRA bajas en niños bajo los 5 años².

La principal etiología de las IRA es viral, tanto en niños internados en unidad básica como aquellos que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En Latinoamérica no hay disponibilidad amplia de diagnóstico microbiológico molecular de estos agentes. Los estudios etiológicos están asociados principalmente a centros centinela o cohortes para vigilancia epidemiológica³⁻⁵.

Posterior a las pandemias de influenza A H1N1 y SARS-CoV-2 se inició la implementación progresiva de técnicas de biología molecular en hospitales públicos y centros privados en Latinoamérica, lo que amplió la capacidad diagnóstica microbiológica en la atención de urgencia y en las UCI, lo que ha permitido aumentar el conocimiento de la circulación de los microorganismos más frecuentes por institución de salud⁶⁻⁸. Los paneles moleculares también han permitido con mayor frecuencia identificar coinfecciones de microorganismos, describiéndose la detección simultánea de dos o más virus entre 10 y 40% de los casos. Diversos estudios han evaluado su posible impacto en la gravedad, sin demostrar una asociación con cuadros más graves⁹⁻¹³. No obstante, se ha reportado que la coinfección por VRS y metapneumovirus podría asociarse a un mayor número de días de ventilación mecánica invasiva (VMI) y de oxigenoterapia¹⁴ y en lactantes menores de seis meses, la coinfección entre VRS y otros virus respiratorios se asoció a una mayor duración de hospitalización, oxigenoterapia y soporte ventilatorio¹⁵.

Aunque la etiología viral predomina en las IRA, agentes bacterianos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Mycoplasma pneumoniae*, también son relevantes. Sin embargo, los elementos para establecer la etiología bacteriana son limitados en los laboratorios microbiológicos, ya que requieren muestras obtenidas por métodos invasivos como el lavado broncoalveolar. Algunos exámenes de laboratorio pueden apoyar el diagnóstico: hemocultivos, parámetros inflamatorios como proteína C reactiva (PCR), leucocitosis y algunos hallazgos radiológicos como una consolidación pulmonar y efusión pleural hacen sugerente que el cuadro sea bacteriano¹⁶⁻¹⁹. Los biomarcadores inflamatorios poseen una sensibilidad limitada para orientar por sí solos el diagnóstico etiológico. Es así, que en neumonía la IDSA define el criterio clínico como primordial y el rol de la PCR como un elemento más para el diagnóstico²⁰. En ausencia de un apoyo

microbiológico complementario, la toma de decisiones sobre el uso de antimicrobianos es imprecisa, lo que favorece la prescripción inapropiada de antimicrobianos, incluyendo esquemas de amplio espectro, particularmente cuando no existe un programa de optimización de uso de antimicrobianos (PROA). Este problema es especialmente relevante en pacientes pediátricos hospitalizados en Latinoamérica²¹.

Conocer la etiología de las IRA permite optimizar el tratamiento. La terapia dirigida según el microorganismo ha demostrado mejores resultados clínicos y reducción del uso de antimicrobianos que pudieran generar resistencia bacteriana²². En este contexto, las técnicas moleculares rápidas capaces de detectar virus, bacterias y genes de resistencia, pueden ser un apoyo al diagnóstico microbiológico tradicional, caracterizado por su lentitud y bajo rendimiento²³. En pacientes gravemente enfermos que requieren soporte ventilatorio, el estudio etiológico preciso permite orientar el tratamiento, implementar precauciones específicas con el fin de disminuir la transmisión nosocomial y fortalecer los PROA, impactando en la reducción del consumo de antimicrobianos y en la mejora del desenlace clínico del paciente.

El objetivo de este estudio fue comparar el rendimiento diagnóstico del cultivo cuantitativo y de un panel molecular de neumonía en muestras de aspirado traqueal para el diagnóstico etiológico de IRA grave y evaluar el impacto clínico de la implementación de estos paneles moleculares sindrómicos para la detección simultánea de múltiples patógenos en pacientes pediátricos ingresados en UCI pediátricas.

Metodología

Estudio prospectivo realizado entre 2019-2022 en niños con diagnóstico de IRA baja grave que ingresaron a ventilación mecánica invasiva (VMI) en la UCI pediátrica en Clínica Santa María, (CSM), Santiago de Chile.

Se tomó una muestra de aspirado endotraqueal cuantitativo al momento de la intubación del paciente, al que se le realizó una tinción de Gram para evaluación de la calidad de la muestra para ser considerada cultivable ($PMN \geq 25$ céls < 10 céls epiteliales). La muestra fue procesada mediante técnica de cultivo cuantitativo y con técnica molecular mediante BioFire® FilmArray® Pneumonia Panel (FA neumonía). Adicionalmente se realizaron hemocultivos, hemograma PCR, y panel respiratorio BioFire® FilmArray® RP2.1 (FA respiratorio) en hisopado nasofaríngeo (HNF) (Figura 1).

El estudio contó con la aprobación del comité de ética de investigación de la CSM. Los representantes de los pacientes firmaron consentimiento

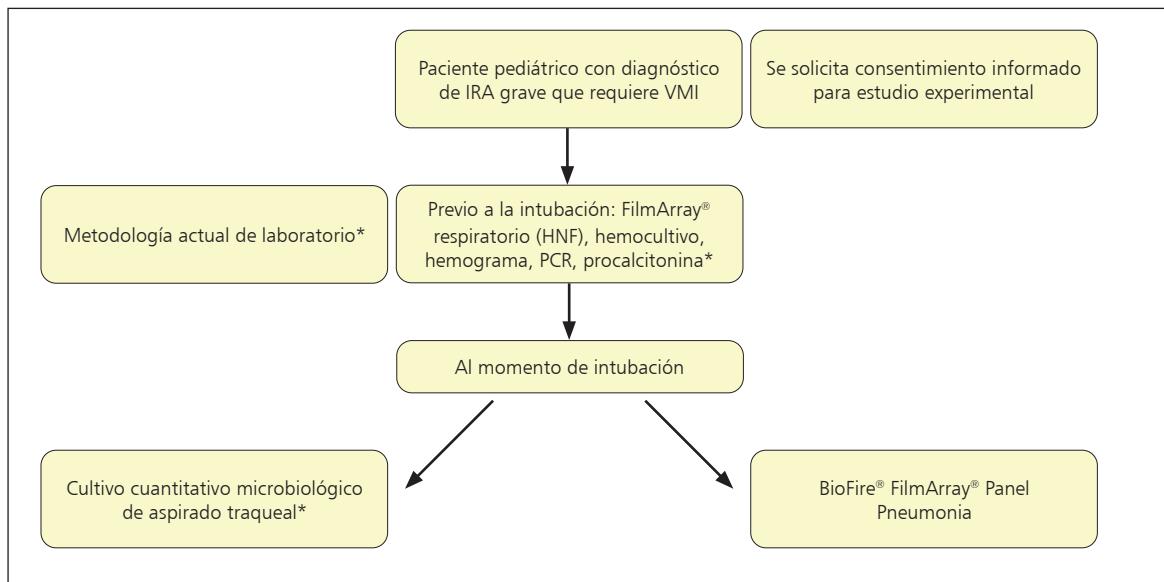


Figura 1. Algoritmo para el enrolamiento de paciente para estudio FilmArray® Pneumonia Panel. VMI: ventilación mecánica invasiva; HNF: hisopado nasofaríngeo

miento informado autorizando la solicitud de realización del examen. El resultado del examen se informó por medio de la ficha electrónica de cada paciente. El médico tratante interpretó el resultado y determinó la necesidad de modificación de terapia empírica. El resultado del FA neumonía se comparó con el cultivo tradicional y con el FA respiratorio para el análisis de los agentes detectados en las diferentes metodologías.

Operacionalización de variables

Se realizó un análisis exploratorio de la base de datos obtenida desde los registros del estudio para evaluar la presencia de datos anómalos o perdidos, así como la distribución de las variables cuantitativas. El análisis descriptivo se realizó utilizando medidas de posición (mediana y rango intercuartil) para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. El test de chi-cuadrado se utilizó para la comparación de los resultados de los métodos diagnósticos según el uso previo de antimicrobianos. Los análisis se realizaron con el software STATA 17.

Resultados

Durante el período estudiado se reclutaron 78 niños, tres de los cuales se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión. De los 75 pacientes incluidos, 50,7% fueron de sexo masculino; la mediana de edad fue de 16,5 meses, destacando que 90,7% de la población contaba con calendario de inmunización al día de acuerdo con Ministerio de Salud de Chile al momento de la consulta. Un 58,7% de la

muestra estudiada presentaba patologías crónicas de base. Del punto de vista clínico la mediana de síntomas fue de tres días, siendo la dificultad respiratoria el más frecuente, seguido por fiebre. El 34,7% de los niños había recibido antimicrobianos previo al ingreso (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización demográfica y clínica de niños con IRA baja ingresados a VMI periodo 2019-2022

Características	Pacientes (n = 75)
Demográficas	
Sexo, masculino, n (%)	38 (50,7)
Edad (meses), mediana (IQR)	16,5 (0-160)
Enfermedad crónica de base, n (%)	44 (58,7)
Vacuna PNI, n (%)	68 (90,7)
Clínicas	
Duración síntomas (días), mediana (IQR)	3 (1-14)
Fiebre, n (%)	54 (72)
Tos, n (%)	62 (82,7)
Dificultad respiratoria, n (%)	69 (92)
Uso previo de antimicrobianos, n (%)	26 (34,7)
Distribución de diagnósticos de egreso	
Neumonía de la comunidad, n (%)	
Bronquiolitis, n (%)	
NAVM, n (%)	
TAVM, n (%)	
Crisis de asma, n (%)	

VMI: ventilación mecánica invasiva; PNI: programa nacional de inmunizaciones; NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica; TAVM: traqueítis asociada a ventilación mecánica; IQR: Rango Intercuartilico

En relación al tratamiento que recibieron los pacientes, destacó que 73 pacientes (97,3%) recibieron antimicrobianos, con una mediana de 10 días (Tabla 2).

En relación con los parámetros inflamatorios, el promedio de recuento de leucocitos fue de 9.700 céls/mm³ con 55% segmentados. El promedio de PCR fue de 16 mg/L y procalcitonina 0,73 ug/dL para todo grupo.

En cuanto a la positividad de FA neumonía vs cultivo, del total de pacientes, 68 (90,7%) tuvieron positivo el panel FA neumonía; en 31 pacientes se detectó combinación de bacteria/virus (45,6%), en 29 pacientes se detectó solo agente bacteriano (43%) y en siete, solo virus (10,3%). Además, en seis muestras se detectó algún gen de resistencia antimicrobiana. En relación al cultivo traqueal al ingreso, 34 pacientes tuvieron cultivo positivo (45,3%) (Tabla 3).

Los agentes bacterianos detectados con mayor frecuencia a través de cultivo y FA neumonía fueron: *H. influenzae* (15%), seguido de *M. catarrhalis* (12%) y en tercer lugar *S. pneumoniae* (7%). De los ocho agentes bacterianos detectados por FA neumonía en recuento 10⁴, sólo uno se detectó por cultivo.

La concordancia entre el cultivo y FA de neumonía fue total en 25 pacientes (33,3%), es decir, ambas metodologías detectaron el mismo microorganismo, en 11 pacientes fue parcial, en que al menos uno de los microorganismos fue detectado por cultivo, y en 38 no hubo concordancia.

Hubo siete determinaciones de FA neumonía negativas, siendo en dos casos, muestras con cultivo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia* spp. Este último agente no está incluido en el panel FA neumonía.

En la tabla 4 se muestra la comparación entre cultivo y FA de neumonía, según el uso de antimicrobianos y la conducta con o sin panel FA neumonía. Destaca que en 46,2% de los casos en que el cultivo fue negativo y el FA de neumonía positivo, había uso previo de antimicrobianos ($p = 0,001$).

Fueron detectados genes de resistencia en seis muestras, correspondiendo a CTX-M en dos casos, *mec*-A en dos, *oxa*-48 en uno y VIM en otro paciente. El último resultado destacable en la serie analizada fue el cambio de esquema antimicrobiano: en 35 pacientes (46,6%) el resultado de FA de neumonía determinó un cambio de esquema antimicrobiano; en 29 casos (38,6%) se inició antimicrobianos al ingreso del paciente a UPCP, con parámetros inflamatorios normales. En cuatro casos se cambió a un esquema antimicrobiano distinto al empírico de la unidad, por detección de microorganismos no comunitarios como *S. aureus* o detección de *P. aeruginosa*. Finalmente, en 13 casos se escaló la terapia antimicrobiana, a una de mayor espectro al manejo habitual paciente crítico pediátrico.

Tabla 2. Tratamiento en niños con IRA baja ingresados a VMI período 2019-2022

Tratamiento	Pacientes (n = 75)
VAFO, n (%)	4 (5,3)
ECMO, n (%)	1 (1,3)
Corticoesteroides, n (%)	59 (78,7)
Óxido nítrico, n (%)	5 (6,7)
Antimicrobianos, n (%)	73 (97,3)
Días de tratamiento antimicrobiano, mediana (IQR)	10 (2-56)
Aminas vasoactivas, n (%)	33 (44)
Mediana días VMI/VMNI, mediana (IQR)	7 (1-137)
Mediana días UCI, mediana (IQR)	10 (1-89)
Mediana días hospitalización, mediana (IQR)	12 (1-89)
Mediana oxigenoterapia, mediana (IQR)	9 (0-74)
Complicaciones, n (%)	19 (25,3)

(VMI: ventilación mecánica invasiva; VAFO: ventilación alta frecuencia; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea ; VMNI: ventilación mecánica no invasiva).

Tabla 3. Positividad de muestras de FA neumonía vs cultivo cuantitativo de aspirado traqueal en niños con IRA baja ingresados a VMI período 2019-2022

Tipo muestra	Pacientes (n = 75)
Cultivo cuantitativo, n (%)	
Positivo	34 (45,3)
Negativo	41 (54,7)
FA neumonía, n (%)	
Positivo	68 (90,7)
Negativo	7 (9,3)

Tabla 4. Comparación entre cultivo cuantitativo de aspirado traqueal y FA de neumonía, según el uso previo de antimicrobianos en niños con IRA baja ingresados a VMI período 2019-2022.

Comparación cultivo/ FN	Antimicrobianos previos		Valor p *
	No n = 49	Sí n = 26	
Cultivo (-) / FA (-)	0 (0)	5 (19,2)	
Cultivo (+) / FA (-)	0 (0)	2 (7,7)	
Cultivo (-) / FA (+)	24 (48,9)	12 (46,2)	0,001
Cultivo (+) / FA (+)	25 (51,1)	7 (26,9)	

Discusión

La IRA grave es una causa frecuente de hospitalización pediátrica en el mundo. En Latinoamérica, el acceso al diagnóstico microbiológico molecular ha sido incipiente, como consecuencia de la pandemia de COVID-19²⁴. En este contexto, el presente estudio, desarrollado durante y posterior a la pandemia, aporta datos relevantes para la región. La etiología de la neumonía grave en niños es difícil de establecer solo por la clínica, debido a la inespecificidad de los síntomas y de los parámetros inflamatorios. Asimismo, el bajo rendimiento diagnóstico de los cultivos tradicionales limita la identificación del agente causal, favoreciendo el uso inadecuado de antimicrobianos²⁵.

La cobertura vacunal de la población estudiada es similar a la reportada en Chile, aunque superior a la de otros países de Latinoamérica, lo que podría cambiar el perfil etiológico de las IRAB por la circulación de serotipos no incluidos en las vacunas para *S. pneumoniae* y *H. influenzae*²⁶. Aproximadamente, 30% de los pacientes había recibido antimicrobianos previo a la consulta, lo que resalta la necesidad de evaluar la prescripción antimicrobiana en la atención pediátrica ambulatoria.

En relación a la evolución de los pacientes pediátricos usuarios de VMI por IRA grave, se pudo observar que la mediana de hospitalización fue de 10 días, oxigenoterapia por 9 días y la duración de VMI fue 7 días. Estos datos son similares a otros estudios de la región²⁷.

El objetivo de este estudio fue comparar el rendimiento de una técnica de detección molecular rápida y simultánea de múltiples agentes virales y bacterianos y genes de resistencia con el método estándar establecido para el diagnóstico de IRA baja grave en niños que requieren VM en nuestro centro de salud. Pudimos observar una alta concordancia entre el cultivo cuantitativo y el FA neumonía en niños. Asimismo, destacamos la rapidez del resultado de este segundo método (menos de 2 horas), permitiendo establecer la etiología en forma oportuna en

niños con IRA baja grave que ingresan a VM.

Debe destacarse que los paneles sindrómicos deben utilizarse en conjunto con la clínica, epidemiología, parámetros inflamatorios y con el cultivo cuantitativo para su correcta interpretación, ya que recuentos de FA neumonía bajos (10^4 - 10^5) podrían significar colonización de vía aérea y no tener correlación con el agente causal de la neumonía. Hubo una alta concordancia entre FA neumonía y el cultivo, con recuentos del método molecular de 10^7 copias/ml.

Para finalizar, observamos que el panel molecular fue especialmente útil en el perfil de pacientes hospitalizados con uso previo de antimicrobianos. En este grupo, el cultivo cuantitativo negativo podría ser explicado por la disminución del recuento bacteriano frente a la exposición de los antimicrobianos, por lo que el FA neumonía permitió la detección del material genético de los microorganismos, generando los ajustes necesarios al tratamiento antimicrobiano. Destacamos que hubo 46,2% de pacientes con tratamiento antimicrobiano previo al ingreso hospitalario, en los cuales el cultivo resultó negativo y FA neumonía fue positivo, generando un cambio de conducta clínica, acorde a los requerimientos de los PROA²⁸.

Entre las limitaciones de nuestro estudio destacan el número limitado de pacientes analizados por la técnica de detección molecular y que no se realizó secuenciación de genoma completo para las muestras que resultaron negativas para la técnica convencional vs FA neumonía.

Conclusión

Los resultados de FA neumonía permitieron un ajuste precoz del esquema antimicrobiano en 38,6% de los casos, aunque los biomarcadores inflamatorios estuvieran en rango normal. Este hallazgo respalda el uso de técnicas moleculares múltiples como apoyo al diagnóstico etiológico en pacientes graves en VM, contribuyendo a la optimización de la terapia antimicrobiana empírica.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Pneumonia in children. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Fecha de acceso: 1 de septiembre 2024
2. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, Burrows J, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. Lancet Glob Health 2019; 7: e47-e57. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30408-X
3. Informe de vigilancia de virus respiratorios ISP, Chile. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/virusrespiratorios/>. Fecha de acceso: 1 de marzo 2025
4. Lerman AS, Navarro Albarracín LF, Figari AB, Macías Lainez V, Uez OC. Rhinovirus and metapneumovirus in patients with severe acute respiratory infection. Arch Argent Pediatr 2023; 121: e202202605. doi: 10.5546/aap.2022-02605.eng.
5. Vianna LA, Siqueira MM, Volpini LPB, Louro ID, Resende PC. Seasonality, molecular epidemiology, and virulence of Respiratory Syncytial Virus (RSV): A perspective into the Brazilian Influenza Surveillance Program.
6. Locher K, Roscoe D, Jassem A, Wong T, Hoang LMN, Charles M, et al. FilmArray respiratory panel assay: An effective method for detecting viral and atypical bacterial pathogens in bronchoscopy specimens. Diagn Microbiol Infect Dis 2019; 95: 114880. doi: 10.1016/j.dgmicrobio.2019.114880
7. Althouse BM, Flasche S, Toizumi M, Nguyen HT, Vo HM, Le MN, et al. Differences in clinical severity of respiratory viral infections in hospitalized children. Sci Rep 2021; 11: 5163. doi: 10.1038/s41598-021-84423-2.

8. Santaella-Tenorio J. SARS-CoV-2 diagnostic testing alternatives for Latin America. *Colomb Med (Cali)* 2020; 51: e4272. doi: 10.25100/cm.v51i2.4272
9. Shein SL, Rotta AT. Respiratory viral coinfections in the PICU: More is not better... but is it worse? *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: 816-7. doi: 10.1097/PCC.0000000000001234
10. Chauhan JC, Slamon NB. The impact of multiple viral respiratory infections on outcomes for critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: e333-e338. doi: 10.1097/PCC.0000000000001232.
11. Scotta MC, Chakr VC, de Moura A, Becker RG, de Souza AP, Jones MH, et al. Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2016; 80: 45-56. doi: 10.1016/j.jcv.2016.04.019.
12. Wishaupt JO, van der Ploeg T, de Groot R, Versteegh FG, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
13. Bhuyan GS, Hossain MA, Sarker SK, Rahat A, Islam MT, Haque TN, et al. Bacterial and viral pathogen spectra of acute respiratory infections in under-5 children in hospital settings in Dhaka city. *PLoS One* 2017; 12: e0174488. doi: 10.1371/journal.pone.0174488.
14. Althouse BM, Flasche S, Toizumi M, Nguyen HT, Vo HM, Le MN, et al. Differences in clinical severity of respiratory viral infections in hospitalized children. *Sci Rep* 2021; 11: 5163. doi: 10.1038/s41598-021-84423-2.
15. Brenes-Chacon H, Eisner M, Acero-Bedoya S, Ramilo O, Mejias A. Age-specific predictors of disease severity in children with respiratory syncytial virus infection beyond infancy and through the first 5 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2024; 35: e14083. doi: 10.1111/pai.14083.
16. Noviello S, Huang DB. The basics and the advancements in diagnosis of bacterial lower respiratory tract infections. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9: 37. doi: 10.3390/diagnostics9020037.
17. Alcoba G, Keitel K, Maspoli V, Lacroix L, Manzano S, Gehri M, et al. A three-step diagnosis of pediatric pneumonia at the emergency department using clinical predictors, C-reactive protein, and pneumococcal PCR. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 815-24. doi: 10.1007/s00431-017-2913-0.
18. Barak-Corren Y, Horovits Y, Erlichman M, Picard E. The prognostic value of C-reactive protein for children with pneumonia. *Acta Paediatr* 2021; 110: 970-6. doi: 10.1111/apa.15580.
19. Korppi M. Serum C-reactive protein is a useful tool for prediction of complicated course in children's pneumonia. *Acta Paediatr* 2021; 110: 1090-1. doi: 10.1111/apa.15638.
20. Aabenhus R, Jensen JU, Jørgensen KJ, Hróbjartsson A, Bjerrum L. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD010130. doi: 10.1002/14651858.CD010130.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 10: CD010130. doi: 10.1002/14651858.CD010130.pub3
21. Restrepo-Arbeláez N, García-Betancur JC, Pallares CJ, Villegas MV. Antimicrobial Stewardship Programs in Latin America and the Caribbean: A story of perseverance, challenges, and goals. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12: 1342. doi: 10.3390/antibiotics12081342.
22. Korang SK, Nava C, Mohana SP, Nygaard U, Jakobsen JC. Antibiotics for hospital-acquired pneumonia in neonates and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 11(11): CD013864. doi: 10.1002/14651858.CD013864.pub2
23. Gao CA, Huston JC, Toro PV, Gautam S, Dela Cruz CS. Molecular Diagnostics in Pulmonary Infections. Precision in Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine. 2019 Sep 28:167-84. doi: 10.1007/978-3-030-31507-8_12
24. Le-Corre N, Pérez R, Vizcaya C, Martínez-Valdebenito C, López T, Monge M, et al. Relevancia de la co-detección de virus respiratorios en la severidad de la infección respiratoria aguda en niños hospitalizados. *Andes Pediatr* 2021; 92: 349-58. <https://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.1756>
25. Kanwal K, Khalid SG, Asif M, Zafar F, Qurashi AG. Diagnosis of community-acquired pneumonia in children using photoplethysmography and Machine learning-based classifier. *Biomedical Signal Processing and Control* 2024; 87: 105367. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105367>.
26. Rombini MF, Mauas RP, Katz N, Urueña A. Ranking de los programas de vacunación en América Latina, 2020 [Ranking of immunization programs in Latin America, 2020]. *Rev Panam Salud Pública* 2024; 48: e15. doi: 10.26633/RPSP.2024.15.
27. Vélez-Tirado N, Castaño-Jaramillo L, Restrepo-Gualteros S, Alcalá-Lozano C, Ruge E, Puente C, et al. Severe adenovirus infection outbreak in Colombia: Experience from a tertiary pediatric hospital in 2022. *Biomedica* 2024; 44: 108-12. doi: 10.7705/biomedica.7047
28. Yock-Corrales A, Naranjo-Zuñiga G. Regional perspective of Antimicrobial Stewardship Programs in Latin American Pediatric Emergency Departments. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12: 916. doi: 10.3390/antibiotics12050916.