

Uso de macrólidos en niños hospitalizados en unidades de cuidados moderados e intensivos durante 2018

Use of macrolides in children hospitalized in Intensive and Moderate Care Units in 2018

Uso de macrólidos em crianças hospitalizadas em unidades de cuidados intermediários e intensivos no 2018

Luis Ibarra¹, Paola Gato¹, Lorena Pardo², Gustavo Giachetto³

Resumen

Introducción: se describe a nivel mundial un aumento en la prescripción de macrólidos en niños y adolescentes, generando el riesgo de emergencia de cepas resistentes.

Objetivo: caracterizar el uso de macrólidos en niños de 1 mes a 14 años hospitalizados en cuidados moderados e intensivos del Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR).

Metodología: estudio descriptivo transversal de niños hospitalizados tratados con macrólidos en el HP-CHPR en 2018. Variables: tipo de macrólido, duración del tratamiento, estudios y hallazgos microbiológicos y diagnóstico al egreso.

Resultados: recibieron macrólidos 334 niños, mediana de edad 13 meses, 58,4% varones. 71,0% en Unidad de Terapia Intensiva (UTI). Predominó la prescripción de claritromicina (72,8%), durante los dos últimos cuatrimestres del año (77,5%) y por patología respiratoria (94%): bronquiolitis (23,3%), infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores (21,9%) y crisis asmática (19,1%). Mediana de tratamiento con azitromicina y claritromicina 5 y 8 días respectivamente. Se realizaron estudios microbiológicos en 96,1% sin determinarse microorganismo en 58,3%.

Conclusiones: se destaca el uso de macrólidos principalmente en la UTI y por patología respiratoria. La prescripción por fuera de las recomendaciones nacionales vigentes y la baja confirmación microbiológica que apoye el uso fueron los mayores problemas detectados, por lo que parece fundamental establecer estrategias tendientes a promover un uso racional de estos antibióticos.

Palabras clave: Macrólidos

Infecciones del sistema respiratorio

Niño hospitalizado

1. Ex Residente Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Clínica Pediátrica. Prof. Adj. Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Prof. Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Clínica Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 1 febrero 2021

Fecha aprobado: 16 setiembre 2021

Summary

Introduction: literature has described a global increase in the prescription of macrolides to children and adolescents, which has increased the risk of emergence of resistant strains.

Objective: to characterize the use of macrolides in children from 1 month to 14 years of age hospitalized at the moderate and intensive care units of the Pereira Rossell Pediatric Hospital Center (HP-CHPR).

Methodology: descriptive cross-sectional study of hospitalized children treated with macrolides at the HP-CHPR in 2018. Variables: macrolide type, treatment duration, microbiological studies and findings, and diagnosis at discharge.

Results: 334 children received macrolides, median age 13 months, 58.4% males. 71.0% hospitalized at an Intensive Care Unit (ICU). Clarithromycin was mainly prescribed in 72.8% of the cases, during the last two quarters of the year (77.5%), due to respiratory disease (94%): bronchiolitis (23.3%), lower respiratory tract unspecified acute infection (21.9%) and asthma crisis (19.1%). Median treatment included Azithromycin and Clarithromycin for 5 and 8 days respectively. Microbiological studies were carried out in 96.1% of the cases and 58.3% did not show the presence of microorganisms.

Conclusions: the use of macrolides stands out, mainly at ICUs and due to respiratory pathologies. The main problems identified were prescriptions made outside the framework of the present national recommendations and the low microbiological confirmation for their use, which suggests it is essential to set strategies to promote a more rational use of these antibiotics.

Key words: Macrolides
Respiratory tract infections
Hospitalized child

Resumo

Introdução: a literatura descreve um aumento a nível global na prescrição de macrolídeos para crianças e adolescentes, o que tem aumentado o risco de surgimento de cepas resistentes.

Objetivo: caracterizar o uso de macrolídeos em crianças de 1 mês a 14 anos de idade internadas nas unidades de terapia moderada e intensiva do Centro Hospitalar Pediátrico Pereira Rossell (HP-CHPR).

Metodologia: estudo transversal descritivo de crianças hospitalizadas tratadas com macrolídeos no HP-CHPR em 2018. Variáveis: tipo de macrolídeo, duração do tratamento, estudos e achados microbiológicos e diagnóstico no momento da alta.

Resultados: 334 crianças receberam macrolídeos, idade mediana de 13 meses, 58,4% do sexo masculino. 71,0% internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). A Claritromicina foi prescrita principalmente em 72,8% dos casos, nos últimos dois trimestres do ano (77,5%), devido a doença respiratória (94%): bronquiolite (23,3%), infecção aguda não especificada do trato respiratório inferior (21,9%) e crise de asma (19,1%). O tratamento médio incluiu Azitromicina e Claritromicina por 5 e 8 dias, respectivamente. Estudos microbiológicos foram realizados em 96,1% dos casos e 58,3% não evidenciaram a presença de microrganismos.

Conclusões: destaca-se o uso de macrolídeos, principalmente em UTIs, e devido a patologias respiratórias. Os principais problemas identificados foram as prescrições feitas fora das atuais recomendações nacionais e a baixa confirmação microbiológica para sua utilização, o que sugere que é essencial definir estratégias para promover uma utilização mais racional destes antibióticos.

Palavras chave: Macrolídeos
Infecções respiratórias
Criança hospitalizada

Introducción

Los macrólidos son antibióticos frecuentemente utilizados en niños y adolescentes. Por su espectro de actividad antimicrobiana son eficaces en infecciones respiratorias. Son el tratamiento de elección en infecciones por *Bordetella pertussis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Además constituyen una alternativa para el tratamiento de faringitis estreptocócica, sinusitis y otitis media aguda en caso de alergia a la penicilina. Otros usos posibles son infecciones de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, así como en infecciones por *Helicobacter pylori* y linfadenitis por arañazo de gato⁽¹⁻⁷⁾.

Para los azálidos, además de su actividad antimicrobiana, se postula un efecto inmunomodulador y antiinflamatorio que les otorga un posible rol en el tratamiento de enfermedades inflamatorias respiratorias como el asma. La evidencia científica al respecto es controvertida, no se incluyen en las guías nacionales para el tratamiento del asma⁽⁸⁻¹²⁾.

Sumado a su espectro de actividad, algunos de estos antibióticos como la azitromicina, presentan características farmacocinéticas (vida media larga y concentración intracelular particularmente elevada y persistente) que permiten administrarlos en esquemas posológicos simplificados^(13,14).

A nivel mundial se ha comunicado un aumento en el consumo de estos fármacos, describiéndose como el segundo grupo de antibióticos más prescrito en la edad pediátrica. Se destaca una elevada prescripción inapropiada, que incluye la indicación no justificada y la selección cuando existen alternativas con espectro de actividad más reducido^(1,2,15).

En nuestro medio se ha detectado una tasa de resistencia a macrólidos variable que oscila entre 7% a 10% en *Streptococcus* y *Staphylococcus*, generando un problema por la posibilidad de existir resistencia cruzada a la clindamicina (una lincosamida) y a estreptograminas de tipo B⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

En Uruguay no se dispone de datos sobre el perfil de prescripción de macrólidos. La caracterización del uso de este grupo de antibióticos resulta importante para el diseño de estrategias que promuevan su prescripción racional y por tanto para prevenir el desarrollo de resistencia. Ello adquiere especial relevancia en la población pediátrica debido a que, por la frecuencia de las infecciones respiratorias agudas, el uso de antibióticos es mayor.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue caracterizar el uso de macrólidos en niños de 1 mes a 14 años hospitalizados en unidades de cuidados moderados e inten-

sivos del Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR).

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, entre el 1º de enero y el 31 de diciembre de 2018. Se incluyeron niños de 1 mes a 14 años hospitalizados en el área de cuidados moderados e intensivos del HP-CHPR en tratamiento con azitromicina y/o claritromicina, independientemente del motivo de hospitalización y/o diagnóstico. En este centro no se utilizan otros macrólidos.

Se excluyeron los pacientes en los que la prescripción de dichos antimicrobianos se inició antes del ingreso hospitalario, en aquellos que los recibieron un día o menos y en los que no se obtuvo la totalidad de los datos a analizar o no se logró obtener el consentimiento informado.

Los pacientes fueron captados a partir de los registros diarios de prescripción de medicamentos de la Unidad de Fraccionamiento de Medicamentos del Departamento de Farmacia. El relevamiento fue realizado por los autores a partir de la historia clínica electrónica mediante una ficha precodificada.

Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, lugar de hospitalización, mes del año (agrupados en cuatrimestres según las estaciones del año). Se analizaron las siguientes variables: tipo de macrólido indicado, duración del tratamiento (días), estudios microbiológicos realizados, hallazgos microbiológicos, motivos de indicación y diagnóstico al egreso (CIE-10). Para catalogar el uso de estos antibióticos se utilizó como *gold standard* las normas nacionales de diagnóstico, prevención y tratamiento vigentes⁽²¹⁾.

Se solicitó consentimiento informado por vía telefónica a los pacientes enrolados. Se contó con la aprobación de la dirección del HP-CHPR y del Comité de Ética de Investigación de dicho centro.

En la descripción de las variables se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, mediana y rango. Para el análisis de las proporciones se utilizó test de chi-cuadrado y se consideró significativo p menor de 0,05. Para el procesamiento estadístico se utilizó el software Epi-Info versión 7.

Resultados

En el período de estudio recibieron macrólidos 382 pacientes, cumplieron los criterios de inclusión 334, 58,4% eran varones y 71,0% estuvieron hospitalizados en la unidad de terapia intensiva (UTI).

La mediana de edad fue de 13 meses: 68,3% eran menores de 2 años ($p < 0,01$). En la tabla 1 se describe la frecuencia de prescripción según el grupo etario.

Tabla 1. Frecuencia de prescripción de macrólidos según grupo etario.

Edad (meses)	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
0-24 meses	228	68,3%
25-60 meses	44	13,2%
61-120 meses	42	12,6%
Mayor de 120 meses	20	5,9%
Total	334	100%

Tabla 3. Motivos de prescripción de los macrólidos.

Motivos de prescripción	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Patología respiratoria	314	94,0%
Gastroenterocolitis	3	0,9%
Infección de transmisión sexual	7	2,1%
Gastritis	1	0,3%
Linfadenitis	8	2,4%
Miocarditis	1	0,3%
Total	334	100%

En la tabla 2 se muestra la distribución cuatrimestral de la prescripción de macrólidos. Se observa su mayor uso en los dos últimos cuatrimestres del año ($p < 0,01$).

Predominó la prescripción de claritromicina (72,8%) sobre azitromicina (27,2%).

La mediana de tratamiento con azitromicina fue 5 días (rango de 2-10 días) y con claritromicina 8 días (rango de 2-20 días).

Los motivos de prescripción de estos antibióticos fueron: patología respiratoria 94%, linfadenitis 2,4%, infecciones por transmisión sexual 2,1%, gastroenterocolitis 0,9%, gastritis 0,3% y miocarditis 0,3%. En la tabla 3 se describen los motivos de prescripción de los macrólidos.

En la tabla 4 se describen los diagnósticos al egreso según CIE-10 de los pacientes con patología respiratoria que recibieron macrólidos. Los diagnósticos más frecuentes fueron: bronquiolitis 23,3%, infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores 21,9% y crisis asmática 19,1%.

Se realizaron estudios microbiológicos a 321 pacientes (96,1%). Se identificó el microorganismo en 134 pacientes (41,7%): *Mycoplasma pneumoniae* 1,6%, *Bordetella pertussis* 4,4% y virus respiratorios 33,9% (principalmente virus respiratorio sincicial, VRS) (tabla 5).

Discusión

Los macrólidos son el segundo grupo de antibióticos más prescrito luego de los betalactámicos (amoxicici-

Tabla 2. Distribución cuatrimestral de la prescripción de macrólidos.

Cuatrimestre	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Enero-abril	75	22,5%
Mayo-agosto	133	39,8%
Setiembre-diciembre	126	37,7%
Total	334	100%

Tabla 4. Diagnósticos al egreso de los pacientes con patología respiratoria.

Diagnóstico CIE-10	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Tos convulsa*	21	6,7%
Tos	12	3,8%
Infección respiratoria alta	6	1,9%
Neumonía viral	41	13,1%
Neumonía bacteriana**	32	10,2%
Infección respiratoria baja no especificada**	69	21,9%
Asma	60	19,1%
Bronquiolitis	73	23,3%
Total	314	100%

*Diagnóstico en el cual se justificaría la indicación de macrólidos según las pautas nacionales. ** Dentro del grupo podrían estar incluidos las neumonías atípicas pero no son discriminadas como tales en las historias clínicas.

lina) en la población pediátrica⁽²⁾. Este trabajo es una primera descripción local sobre el uso de estos antibióticos en pediatría.

El mayor uso de macrólidos fue en la UTI, lo que podría estar vinculado con la sospecha de coinfección con *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, y a su posible rol antiinflamatorio asociado a la mayor gravedad de los pacientes^(8-10,21-23). La asociación de estos microorganismos con virus respiratorios es cercana al 5% por lo que no sería necesario la asociación inicial con macrólidos en este grupo de pacientes⁽²⁴⁾. Existen técnicas de diagnóstico cada vez más disponibles, como la biología molecular, que permiten descartar la coinfección dada su elevada sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta que en el caso de *Mycoplasma pneumoniae* los ácidos nucleicos permanecen en la nasofaringe, lo que dificulta la interpretación de los resultados positivos⁽²⁵⁾.

Resulta llamativa la elevada prescripción en menores de 24 meses, grupo etario con limitadas

indicaciones siendo la más frecuente la infección por *Bordetella pertussis*. Sin embargo, en este centro asistencial, que cuenta con la tecnología necesaria para el diagnóstico molecular de dicha infección, la confirmación etiológica fue baja. En otras series se observa mayor prescripción entre los 6-18 años, seguido por los menores de 2 años^(1,2). El mayor uso en los dos últimos cuatrimestres del año coincide con el aumento de los casos de infecciones respiratorias⁽¹⁾.

La duración óptima de tratamiento depende del tipo de macrólido utilizado, la indicación y la gravedad. Las medianas de tratamiento coinciden con lo recomendado por las guías nacionales, pero los rangos de dispersión son amplios^(5,26). Resulta necesario revisar los motivos de los desvíos observados en la duración del tratamiento. En la actualidad se dispone de evidencia científica creciente en relación al aumento de las complicaciones y efectos adversos asociados a la utilización de terapias prolongadas. Un pilar fundamental en el uso racional de los antibióticos es prescribir el antimicrobiano el tiempo que demostró ser efectivo y no prolongar su uso⁽²⁶⁾.

La patología respiratoria fue la causa más frecuente del uso de macrólidos. Se observó elevada prescripción en asma y bronquiolitis a pesar de que no forma parte de las recomendaciones en las guías nacionales^(11,12,21). Bandell y colaboradores describen que el 75% de la prescripción de macrólidos en patologías respiratorias corresponde a neumonía, tos convulsa, asma, bronquiolitis e infecciones respiratorias altas. También encuentran que una proporción significativa de las indicaciones no acompañan las pautas locales y que la mayoría de los pacientes con neumonía tratados con un macrólido tenían un bajo riesgo de estar infectados con *Mycoplasma pneumoniae*⁽¹⁵⁾. En esta serie, cuando se analiza el diagnóstico al egreso, la proporción de pacientes que presentan indicación de macrólidos es limitada, como en la tos convulsa y probablemente algunos casos de neumonía bacteriana o de infección respiratoria baja no especificada que no fueron discriminados como neumonías atípicas en la historia clínica. En este sentido el registro de las historias clínicas, fuente de información en este trabajo, no permitió profundizar en este aspecto. La baja determinación microbiológica de microorganismo atípicos o *Bordetella pertussis* y la baja probabilidad de coinfección con virus, también justifican el bajo riesgo de infección por estos microorganismos. Es necesario promover investigaciones futuras para analizar los motivos en la prescripción de macrólidos en esta patología, teniendo en cuenta la posibilidad de la emergencia de cepas resistentes.

Tabla 5. Confirmación microbiológica.

	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)
Virus sincicial respiratorio	50	15,6%
Rinovirus	20	6,3 %
Enterovirus	15	4,7%
Adenovirus	12	3,7%
Influenza	4	1,2%
Parainfluenza	4	1,2%
Metaneumovirus	3	0,9%
Coronavirus	1	0,3%
<i>Bordetella pertussis</i>	14	4,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5	1,6%
<i>Bartonella henselae</i>	3	0,9%
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	2	0,6%
<i>Hemophilus influenzae</i>	1	0,3%
Sin aislamiento	187	58,3%
Total	321	100%

El uso de este grupo de antimicrobianos es fundamentalmente empírico a pesar de estar disponible en el HP-CHPR un laboratorio de microbiología y de biología molecular. El desarrollo de plataformas de diagnóstico ha avanzado en estos últimos años, siendo el costo de algunas una limitante. A pesar de esto, dichos estudios se encuentran cada vez más accesibles con una alta sensibilidad y especificidad, por lo que podrán contribuir en la toma de decisiones y adecuar la prescripción de antibióticos en un futuro no lejano^(25,27).

La utilización de macrólidos puede seleccionar resistencia en otros microorganismos que forman parte de la microbiota y ocasionalmente causan enfermedad como *Staphylococcus aureus*. La resistencia de este microorganismo a estos antibióticos es un hecho frecuente y puede comprometer la utilización de otros antibióticos (como clindamicina) si la resistencia es por alteración del ribosoma bacteriano, producto de metilasas. Esta resistencia inhabilita la utilización de macrólidos, lincosamidas y estreptograminas de tipo b (resistencia MLSb)⁽²⁰⁾.

Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) tienen dentro de sus objetivos realizar acciones para el uso responsable de los antimicrobianos, siendo necesaria la detección de los principales problemas en este sentido. Este estudio permite visualizar las principales características del uso de macrólidos en el hospital pediátrico de referencia nacional, representando una herramienta útil en la evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención para promover su uso racional y evitar el desarrollo de resistencia⁽²⁸⁾.

Limitaciones

Se trata de un estudio con diseño descriptivo retrospectivo que presenta dificultades a la hora de caracterizar la prescripción por la dificultad en el acceso a la información completa y al consentimiento informado, excluyéndose un 8% de los pacientes que recibieron macrólidos por esta razón. Además, con este tipo de diseño es imposible extraer conclusiones sobre los motivos de los fenómenos observados. Si bien el HP-CHPR es un centro de referencia nacional para la atención de niños menores de 15 años, se trata del análisis desde un único centro del país. Para conocer la magnitud real del problema es necesario promover estudios multicéntricos e incluir pacientes ambulatorios donde seguramente la prescripción es mayor.

Conclusiones

En este estudio se destaca el uso de macrólidos, principalmente claritromicina, en el tratamiento de pacientes hospitalizados en la UTI y por patología respiratoria. Las infecciones respiratorias bajas no fueron la única indicación de este grupo de antibióticos. Se observó prescripción por fuera de las recomendaciones nacionales vigentes. La proporción de confirmación microbiológica que apoye el uso de estos medicamentos fue baja en este estudio. Resulta importante complementar estos resultados con investigaciones clínicas-infectológicas y microbiológicas para desarrollar estrategias tendientes a promover un uso más racional de estos antimicrobianos.

Agradecimientos

Al apoyo técnico de Fernando Antúnez (Director Técnico del Departamento de Farmacia del Centro Hospitalario Pereira Rossell) y Gabriela Amor (Química Farmacéutica).

Referencias bibliográficas

- Holstiege J, Enders D, Schink T, Innocenti F, Oteri A, Bezemer I, et al. Trends in paediatric macrolide use in five European countries-a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(8):991-9.
- Fleming K, Demirjian A, Bartoces M, Roberts R, Taylor T, Hicks L. Variations in antibiotic and azithromycin prescribing for children by geography and specialty-United States, 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(1):52-8.
- Ortega A. Uso de los macrólidos en infecciones pediátricas. *Enf Infecc Microbiol* 2010; 30(4):134-8.
- Goyal V, Grimwood K, Byrnes C, Morris P, Masters I, Ware R, et al. Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 392(10154):1197-206.
- Taylor R, Palazzi D. Antibacterial therapeutic agents. En: Cherry J, Demmler G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 8 ed. Philadelphia: Elsevier, 2019: 2356-2398.e7.
- Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A, Ralston S. Treatment of mycoplasma pneumoniae: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 133(6):1081-90.
- Gardiner S, Gavranich J, Chang A. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD004875. doi: 10.1002/14651858.CD004875.pub5
- Lei W, Lin H, Tsai M, Hung H, Cheng Y, Liu S, et al. The effects of macrolides in children with reactive airway disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12:3825-45.
- Mandhane P, Paredes P, Aung Y, Williamson J, Lee B, Spier S, et al. Treatment of preschool children presenting to the emergency department with wheeze with azithromycin: a placebo-controlled randomized trial. *PLoS One* 2017; 12(8):e0182411. doi: 10.1371/journal.pone.0182411
- Stokholm J, Chawes B, Vissing N, Bjarnadóttir E, Pedersen T, Vinding R, et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(1):19-26.
- Pinchak C, Vomero A, Pérez W. Guías de diagnóstico y tratamiento de bronquiolitis: actualización 2017. Montevideo: ASSE-SUP, 2017. Disponible en: https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2019/09/diagnostico_tratamiento_bronquiolitis_05_06_017_hoja.pdf. [Consulta: 20 enero 2021].
- Pinchak C. Asma en pediatría: actualización 2019. Montevideo: UDELAR, SUP, 2019. Disponible en: https://gard-breathefreely.org/wp-content/uploads/2019/11/guia_asma_pediatria_20_08_019_web.pdf. [Consulta: 20 enero 2021].
- Gordon E, Blumer J. Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(2 Suppl):S102-7.
- Cobos N, Ateka O, Pitart C, Vila J. Macrólidos y cetólidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(7):412-8.
- Bandell R, Dekkers T, Semmekrot B, de Wildt S, Fleuren H, Warlé-van M, et al. Macrolide prescription in Dutch children: compliance with guidelines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38(4):675-81.
- Meyer P, Unger W, Nadal D, Berger C, Vink C, van Rossum A. Infection with and Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Front Microbiol* 2016; 7:329.
- Pedreira W, Anzalone L, Galiana A, Blanco J, Seijas V. Resistencia en patógenos aislados de infecciones en la comunidad: estudio multicéntrico en 18 centros de referencia. *Biomedicina* 2006; 2(2):187-93.
- Paciel D, Savio E. Antibioticoterapia: macrólidos y claritromicina. *Tend Med* 2010; 36:4-7.
- Gené A, Ardanuy C, Palacín E, García J. Aumento de la resistencia a macrólidos mediada por metilinas en *Streptococcus pyogenes* en un hospital pediátrico de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(1):26-8.
- Pardo L, Machado V, Cuello D, Aguerrebere P, Seija V, Braga V, et al. Macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance phenotypes and their associated genotypes in *Staphylococcus aureus* isolates from a tertiary level public hospital of Uruguay. *Rev Argent Microbiol* 2020; 52(3):202-10.

21. Assandri E, Casuriaga A, Le Pera V, Notejane M, Vázquez M, Zunino C, coord. Atención pediátrica: normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 9 ed. Montevideo: Oficina del libro-FEFMUR, 2020.
22. Jain S, Williams D, Arnold S, Ampofo K, Bramley A, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372(9):835-45.
23. Clavijo M, González N, Ortiz C, Pérez M, Rodríguez F. Prescripción de antibióticos en niños con diagnóstico de bronquiolitis grave hospitalizados en dos prestadores de salud de Montevideo. *An Facultad Med* 2017; 4(Supl 1):88-96.
24. Michelow I, Olsen K, Lozano J, Rollins N, Duffy L, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113(4):701-7.
25. Murdoch D. Molecular genetic methods in the diagnosis of lower respiratory tract infections. *APMIS* 2004; 112(11-12):713-27.
26. McMullan B, Andresen D, Blyth C, Avent M, Bowen A, Britton P, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(8):e139-52.
27. Fairfax M, Bluth M, Salimnia H. Diagnostic Molecular Microbiology: A 2018 Snapshot. *Clin Lab Med* 2018; 38(2):253-76.
28. Davey P, Scott C, Brown E, Charani E, Michie S, Ramsay C, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (updated protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(2): CD011236.

Correspondencia: Dra. Lorena Pardo.

Correo electrónico: lpardo@higiene.edu.uy

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa
Luis Ibarra, ORCID 0000-0001-8063-6356.
Paola Gato, ORCID 0000-0002-9408-7535.
Lorena Pardo, ORCID 0000-0002-4827-5893.
Gustavo Giachetto, ORCID 0000-0003-3775-4773.