



## Uso inapropiado de macrólidos en pediatría: ¿cuánto influye en su uso su perfil antiinflamatorio?

Dres. Valentina Catenaccio, Federico Garafoni, Noelia Speranza.

El uso irracional de antibióticos, ya sea por su indicación, su posología (dosis subóptima o intervalos inadecuados) o su selección es el principal determinante del aumento de la resistencia antimicrobiana. Además genera pérdida de eficacia terapéutica y aumento de costos en los tratamientos. Más de 90% de las indicaciones de antibióticos se realizan a nivel ambulatorio, y la mayoría de ellas son por infecciones respiratorias. Se ha observado que entre 20 a 50% de antibióticos se utilizan de manera inadecuada en las infecciones del tracto respiratorio superior. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advirtió que el abuso de antibióticos durante la pandemia a COVID 19 determinó un aumento aún mayor de la resistencia bacteriana. (2)

### Aumento del uso de macrólidos y algunos de sus determinantes

Dentro de los antibióticos utilizados en infecciones respiratorias de pacientes ambulatorios, los que se han identificado como más prescritos son amoxicilina, amoxicilina clavulánico y macrólidos. Desde principios de los 2000 se evidencia que la tendencia en el consumo de macrólidos en pediatría viene en aumento. Por ejemplo en algunas regiones de España, en el periodo 1996-2000, claritromicina fue el cuarto principio más consumido de todos los antibióticos de uso sistémico, y azitromicina multiplicó por dos su consumo en el período citado. Además se observó que el uso de macrólidos fue mayor en las áreas urbanas respecto de las rurales y, en segundo lugar, el uso de la azitromicina en áreas con mayor proporción de población infantil. Los autores señalan que entre las causas que parecen asociarse a estos hechos se hallan la mayor medicalización de las áreas urbanas, posiblemente secundario a un menor tiempo de consulta por paciente, y a facilitar el cumplimiento, aunque no se asegure la eficacia terapéutica. (3)

A nivel hospitalario, un estudio nacional realizado en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) evidenció el uso principalmente en el tratamiento de infecciones respiratorias, tanto de claritromicina como azitromicina. Los autores destacan la frecuencia de las prescripciones por fuera de las recomendaciones nacionales vigentes y la baja confirmación microbiológica. (4)

Los macrólidos inhiben la síntesis proteica de las bacterias. Azitromicina actúa frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp, y patógenos responsables de la neumonía atípica como *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. Son 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 (4) Azitromicina presenta buena actividad *in vitro* frente a *Haemophilus influenzae*, pero aplicando criterios de farmacocinética y farmacodinámica (PK/PD) la sensibilidad es muy baja, por lo que no es de primera elección en infecciones causadas por este microorganismo. Dada sus características farmacocinéticas de larga vida media dentro de las células y su lenta eliminación de los tejidos, con concentraciones que pueden ser hasta 100 veces mayores que las concentraciones plasmáticas, determinan pautas de administración generalmente más cortas que para otros antibióticos, lo cual sumado a su uso en dosis única diaria lo hace un medicamento favorable desde el punto de vista de la conveniencia. (5)

Sobre la idea "prefiero dar un macrólido de una sola toma diaria durante 3 días; así el paciente cumple el tratamiento y me aseguro de esta manera de que no voy a generar resistencias" se reflexiona en un artículo también español del año 2003, en el que se relativiza la ventaja de este aspecto de conveniencia a la hora de la selección de azitromicina. (6) Uno de los problemas más importantes del uso de macrólidos es su elevada capacidad para inducir el desarrollo de resistencia adquirida en patógenos gram positivos y gram negativos. Las tasas de resistencia están en relación con el alto consumo de estos antibióticos.

A nivel internacional se ha observado que el incremento de la resistencia de neumococo a los macrólidos se produjo paralelamente a la utilización masiva de los de larga semivida como azitromicina, incluso luego de una sola dosis. En Uruguay los datos publicados sobre resistencia son escasos. En un artículo de 2010 se refiere que la tasa de resistencia a eritromicina y azitromicina varía entre 7 y 10%. El principal mecanismo de resistencia hallado fue el de resistencia constitutiva, que abarca a macrólidos, azálidos y clindamicina. Hay que recordar además que la resistencia de los neumococos a macrólidos aumenta entre las cepas resistentes a la penicilina (4,7). Según datos de 2016 de la red SIREVA existe 7,4% de resistencia a eritromicina en aislamientos invasivos de *S. pneumoniae* (en todas las edades y de 6,1% en menores de 5 años) (8)

La buena noticia con respecto a la resistencia a macrólidos es que se ha podido demostrar que la disminución del consumo de macrólidos es seguida por una disminución en la resistencia a éstos, por lo que los esfuerzos centrados en utilizarlos exclusivamente en indicaciones muy precisas es un elemento clave en este sentido. (9,10)

A este perfil de uso se suma un atributo del grupo terapéutico, que aún puede considerarse nuevo y es su perfil antiinflamatorio. Cómo incide este aspecto es su indicación y sobre prescripción es aún un tema poco conocido.

## Indicaciones aprobadas

Tomando como ejemplo azitromicina y las indicaciones de uso aprobadas por ejemplo por la Food and Drug Administration de Estados Unidos son: sinusitis bacteriana aguda, faringoamigdalitis, otitis media aguda, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, de leve a moderadamente grave, infecciones de la



piel y tejidos blandos, de gravedad leve a moderada, uretritis (gonocócica y no gonocócica) y cervicitis, chancroide. (11) Sin embargo del punto de vista farmacoterapéutico en la selección de antibióticos la consideración de las aprobaciones por ficha técnica no son suficientes. Es necesario considerar su espectro antimicrobiano y perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobianos locales, basados en criterios de racionalidad que incluyan el sitio y características de la infección, condiciones inmunológicas y comórbidas del huésped, seleccionando el antibiótico de menor espectro de acción posible en función del mejor balance beneficio riesgo según su perfil de seguridad y conveniencia.

Además, su larga vida media en los tejidos, unida a las alteraciones genéticas que impiden la unión del fármaco al ribosoma bacteriano, explican en parte su capacidad de inducir resistencia antimicrobiana muy precozmente. Por otro lado, dado que son antibióticos con concentración intracelular, no son adecuados en infecciones bacteriémicas como puede ser la neumonía bacteriana. (5)

## Macrólidos como antiinflamatorios/ inmunomoduladores

El primer uso de macrólidos como antiinflamatorios se dio en la panbronquiolitis en adultos, observándose mejoría de dicha enfermedad con dosis bajas de eritromicina. Posteriormente se observaron beneficios en el tratamiento de la fibrosis quística, estudiado para esta indicación debido a la similitud entre ambas enfermedades. (12,13) Aún no se conoce el mecanismo por el cual los macrólidos tienen este perfil antiinflamatorio, pero una de las hipótesis es que posee un efecto inmunomodulador. *In vitro* se ha demostrado sobre todo para eritromicina y claritromicina disminuyen la oxidación de neutrófilos y la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias y que tienen efecto en la quimiotaxis de los neutrófilos. (14) También se ha propuesto que tienen capacidad de limitar la producción de moco, que pueden estimular la actividad fagocitaria de los macrófagos alveolares, aumentar la apoptosis de linfocitos e inhibir la formación de una capa defensiva llamada biofilm. La extrapolación de este efecto en resultados clínicos aún es escasa, y no se puede establecer claramente su rol en la terapéutica en función de este perfil farmacológico. (15)

En pediatría se han desarrollado estudios en fibrosis quística, bronquiectasias y disquinesia ciliar primaria.

En el tratamiento de la fibrosis quística hay evidencia a favor de que azitromicina en la infección temprana por *Pseudomonas*, asociada al tratamiento con tobramicina inhalatoria disminuye las exacerbaciones pulmonares 44% comparada con el grupo placebo (HR 0.56; IC 95% 0.37-0.83; P = 0.004) (16) y su beneficio en la función pulmonar de pacientes con infección crónica por *Pseudomonas* (17,18) Para claritromicina los resultados no fueron favorables. (19)



En varias guías de tratamiento de fibrosis quística se recomienda el uso de azitromicina en pacientes mayores de 6 años, con infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*, dado su impacto en la mejoría del VEF1 y reducción de exacerbaciones. Una de las pautas recomendadas es la de 500 mg tres veces por semana para pacientes por encima de 40 kilos y 250 mg tres veces por semana en pacientes que pesan de 25 a 40 kilos, por un periodo de 3 a 6 meses, evaluando su efectividad, y otra la de 10 mg/kg en pacientes < 40 kg o 250-500 mg en los > 40 kg en días alternos. La pauta posológica es diferente a la del uso exclusivamente como antimicrobiano y se trata de un uso fuera de prospecto. (20-23)

En el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística la evidencia es escasa, con datos en pacientes adultos. (24) Existe evidencia que muestra una disminución de IL-8, neutrófilos y macrófagos en el lavado broncoalveolar. La pauta de tratamiento no está claramente establecida y se basa más en la experiencia clínica con la fibrosis quística que en datos clínicos en esta enfermedad respiratoria propiamente. Una posible recomendación sería en pacientes con más de tres exacerbaciones o más de dos hospitalizaciones al año. Algunos estudios han comunicado mejoría en la evolución clínica con pautas de azitromicina tomada una vez a la semana durante periodos de 6 meses a un año. El riesgo de resistencia antimicrobiana determina la necesidad de monitoreo estricto del tratamiento. (5, 25)

En pacientes portadores de discinesia ciliar primaria los datos para la toma de decisiones con respecto al uso de azitromicina también son extrapolados de la fibrosis quística. Existe un estudio clínico del año 2016 realizado en pacientes entre 7 y 50 años que evaluó el uso a dosis de 250 o 500 mg según peso, tres veces por semana durante 6 meses y mostró un beneficio en la reducción de las exacerbaciones respiratorias comparado con placebo (RR 0·45, IC 95% 0·26–0·78; p=0·004). En el grupo que recibió azitromicina la diarrea fue más frecuente que en el grupo control (23% vs 5%). (26, 27)

En pacientes con sibilancias recurrentes menores de 5 años o pacientes con daño postviral no hay evidencia que sustente el uso masivo de macrólidos. Si bien hay datos que señalan una reducción significativa de la duración media de los episodios cuando se inicia precozmente el tratamiento con azitromicina, se requiere mayor información, especialmente en relación a los mecanismos implicados en el posible beneficio y especialmente al riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana. En cualquier caso, el uso de azitromicina podría ser usada con precaución, en casos graves, en el contexto de una infección respiratoria aguda baja y de modo individualizado. (28, 29)

## Recomendaciones claras

Contar con indicaciones precisas de cuándo seleccionar macrólidos es un aspecto clave para su uso racional. El problema principal más allá de la eficacia o efectividad es el sobreuso en infecciones que no requieren antibióticos por ser de etiología viral.



Los macrólidos no deben considerarse sustitutos de rutina de los betalactámicos en el tratamiento de infecciones respiratorias como sinusitis, otitis, faringoamigdalitis, bronquitis o sobreinfecciones en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ni aún en pacientes alérgicos (en quienes debe individualizarse cada situación, basados sobre todo en la severidad de la misma). En el estudio realizado en el CHPR se evidenció su uso sobre todo en patología respiratoria (principalmente bronquiolitis, infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores y crisis asmática) y en menores de 2 años. Los autores concluyen que la proporción de pacientes que presentaban indicación de macrólidos era limitada sobre todo a tos convulsa y probablemente a algunos casos de neumonía bacteriana o de infección respiratoria baja no especificada y que la proporción de confirmación microbiológica que apoye el uso de estos medicamentos fue baja. (4) En infecciones respiratorias, se debería reservar su indicación en casos de neumonías atípicas o por *Bordetella pertussis*; también se debe considerar en uretritis e infecciones por *Helicobacter pylori*. Sobre este microorganismo también se están publicando series de fracasos terapéuticos debido al uso irracional.

El mal uso y sobreuso puede determinar frecuentemente aumento de la resistencia de estreptococos y estafilococos, y es más, 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). (4)

Tomando como ejemplo Finlandia, donde se limitó la prescripción de macrólidos en las guías de práctica clínica, se logró un descenso de 2,4 a 1,38 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en el consumo y consecuentemente una reducción concomitante de la prevalencia de cepas de *Streptococcus pyogenes* resistentes a la penicilina desde 16,5% en 1992 a 8,6% en 1996. (6)

Es importante contar con más datos de consumo en nuestro medio, de este grupo terapéutico y con datos de perfiles de resistencia y sensibilidad actualizados a nivel institucional o nacional para facilitar la toma de decisiones. Los programas de optimización de uso de antimicrobianos tanto a nivel ambulatorio como hospitalario nacional facilitarían mucho esta tarea.

A estos aspectos, conocidos de larga data, aunque aún poco atendidos, se suman otros: aparece como un problema inusitado la facilidad de su administración, que lleva a que se ponga por delante de todos los pasos de la prescripción racional del medicamento. La conveniencia de la toma única diaria y los tratamientos más cortos van en detrimento de otros riesgos como el sobreuso y el riesgo de aumento de resistencia antimicrobiana. Y por último su novel perfil antiinflamatorio/inmunomodulador, que se va posicionando como un atributo positivo extra, *a priori* exagerado, y sin evidencia clara aún que lo sustente en las indicaciones en las que se ha estudiado y menos aún para extrapolarlas como criterio para la selección en el tratamiento de infecciones respiratorias frecuentes en pediatría. Actualmente su uso en el manejo de la fibrosis quística y las bronquiectasias está condicionado a la colonización por pseudomonas y no hay evidencia para sustentar su uso



de rutina en pacientes con sibilancias recurrentes ni con en pacientes con daño postviral, por lo que no debe recomendarse de rutina.

## Bibliografía

1. Lincango EP, Barberis G, Saritama PA, Rojas GW. Caracterización del uso inapropiado de antibióticos en faringoamigdalitis según los criterios de Mclsaac. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2019;14(41):2025.  
[https://doi.org/10.5712/rbmfc14\(41\)2025](https://doi.org/10.5712/rbmfc14(41)2025)
2. Plan Nacional Resistencia Antibiótica. La OMS advierte que el abuso de los antibióticos durante la pandemia de COVID-19 incrementará la resistencia. 4 junio 2020. Disponible en:  
<https://www.resistenciaantibioticos.es/es/noticias/la-oms-advierte-que-el-abuso-de-los-antibioticos-durante-la-pandemia-de-covid-19>
3. Laura Calle-Miguel, Ana Isabel Iglesias Carbajo, Gracia Modroño Riaño, Carlos Pérez Méndez, Elisa García García, Soledad Rodríguez Nebreda, Gonzalo Solís Sánchez. Evolución del consumo de antibióticos a nivel extrahospitalario en Asturias, España (2005-2018). Anales de Pediatría 2021; 5(6): 438-447  
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.11.010>.
4. Luis Ibarra, Paola Gato, Lorena Pardo, Gustavo Giachetto. Uso de macrólidos en niños hospitalizados en unidades de cuidados moderados e intensivos durante 2018. Arch Pediatr Urug 2022; 93(1): e201 doi: 10.31134/AP.93.1.2
5. Suárez Rodríguez MA, Moneo Hernández Isabel. Azitromicina: antimicrobiano y antiinflamatorio. Conocerla para usarla. AEPap. Julio 2021. Disponible en:  
[https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/azitromicina\\_definitiva\\_gpi-gvr.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/azitromicina_definitiva_gpi-gvr.pdf)
6. C. Llor Vilà Prefiero dar azitromicina tres días; así el paciente lo cumple. Atención Primaria 2003;31 (7): 433-435
7. Paciel D, Savio E. Antibioticoterapia: macrólidos y claritromicina. Tend Med 2010; 36:4-7.
8. OPS. Informe regional de SIREVA II, 2016. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasivos bacterianos.  
[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51781/9789275321850\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51781/9789275321850_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
9. Seppälä H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J, Muotiala A, Helenius H, Lager K, et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. N Engl J Med 1997;337:441-6.
10. E. Pastor García, JM. Eiros Bouza, A. Mayo Iscar, S. Abril Estévez. Consumo inadecuado de macrólidos. Atención primaria 2003; 32 (10): 609
11. FDA. ZITHROMAX. Disponible en:  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/050733s043lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050733s043lbl.pdf)



12. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1829-32
13. A. Bush, Azithromycin is the answer in Paediatric Respiratory Medicine, but what was the question? *Paediatric Respiratory Reviews* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.07.002>
14. Robinson P, Schechter MS, Sly PD, Winfield K, Smith J, Brennan S, Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Clarithromycin therapy for patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jun;47(6):551-7. doi: 10.1002/ppul.21613.
15. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;71:102095. doi:10.1016/j.pupt.2021.102095
16. Mayer-Hamblett N, Retsch-Bogart G, Kloster M, Accurso F, Rosenfeld M, Albers G et al.; OPTIMIZE Study Group. Azithromycin for Early Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. The OPTIMIZE Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Nov 1;198(9):1177-1187. doi: 10.1164/rccm.201802-0215OC.
17. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquilllette S, Fieberg AY, Accurso F, Robinson P et al. Pediatric Pulmonology FJ, Campbell PW III. Azithromycin patients in with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1749–1756.
18. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, Goss CH, Roe LH, Burns JL, Marshall BC, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;330:1707– 1715.
19. Robinson P, Schechter MS, Sly PD, Winfield K, Smith J, Brennan S, Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Clarithromycin therapy for patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Jun;47(6):551-7. doi: 10.1002/ppul.21613.
20. Cogen, J. D., Onchiri, F., Emerson, J., Gibson, R. L., Hoffman, L. R., Nichols, D. P., & Rosenfeld, M. Chronic Azithromycin Use in Cystic Fibrosis and Risk of Treatment-Emergent Respiratory Pathogens. *Annals of the American Thoracic Society.* 2018; 15(6), 702–709. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201801-012OC>
21. NICE. Cystic fibrosis: diagnosis and management. NICE guideline [NG78]Published: 25 October 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/chapter/Recommendations#pulmonary-infection>
22. Cantirán Valentina, Zabala Cristina, Garafoni Federico, Speranza Noelia, Pinchak Catalina. Fibrosis quística. En: Abordaje diagnóstico y terapéutico del niño menor de 5 años con sibilancias recurrentes. *Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR).* p 84. Disponible en:



<https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2021/05/Abordaje-diagnostico-y-terapeutico-del-nino-menor-de-5-anos-con-Sibilancias-recurrentes.2021-1.pdf>

23. AEMPS. CIMA. Azitromicina CINFA. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65600/FichaTecnica>
24. Gao YH, Guan WJ, Xu G, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(3):e90047. doi:10.1371/journal.pone.0090047
25. da Silva Filho LV, Pinto LA, Stein RT. Use of macrolides in lung diseases: recent literature controversies. J Pediatr (Rio J). 2015;91:S52-60.
26. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, Kuehni CE, Lucas JS, Omran H, Quittner AL, Werner C, Nielsen KG. Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. BMC Pulm Med. 2016 Jul 22;16(1):104. doi: 10.1186/s12890-016-0261-x.
27. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, Kuehni CE, Lucas JS, Moser CE, Quittner AL, Raidt J, Rosthøj S, Sørensen AL, Thomsen K, Werner C, Omran H, Nielsen KG. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):493-505. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30058-8.
28. Notejane Martín, Vomero Alejandra, Garafoni Federico, Speranza Noelia, García Loreley, Giachetto Gustavo. Sibilancias recurrentes con índice predictor de asma negativo sin elementos sugestivos de patología específica. En: Abordaje diagnóstico y terapéutico del niño menor de 5 años con sibilancias recurrentes. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR) p 46. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2021/05/Abordaje-diagnostico-y-terapeutico-del-nino-menor-de-5-anos-con-Sibilancias-recurrentes.2021-1.pdf>
29. Curbelo Anaclara, Pandolfo Soledad, Giachetto Gustavo. Daño pulmonar post viral. En: Abordaje diagnóstico y terapéutico del niño menor de 5 años con sibilancias recurrentes. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR). p 58. Disponible en: <https://www.sup.org.uy/wp-content/uploads/2021/05/Abordaje-diagnostico-y-terapeutico-del-nino-menor-de-5-anos-con-Sibilancias-recurrentes.2021-1.pdf>