

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA



**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE
CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO
INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y
LÓGICA DIFUSA.**

Programa de Doctorado 290E Pediatría y Sus Especialidades

TESIS DOCTORAL

Sergio Negre Policarpo

DIRECCIÓN

Prof^a. Dra. Julia Colomer Revuelta

CODIRECCIÓN

Prof^a. Dra. Elena Moreno Gálvez

Valencia, 2014

There is nothing fuzzy in fuzzy logic.

LOFTI A. ZADEH

Cuando la única herramienta que tienes es un martillo, todo comienza a parecer un clavo.

LOFTI A. ZADEH

ÍNDICE

Agradecimientos	13
Estructura global del proyecto	15
1. Introducción (I). Problemática de la información en Medicina. Resumen histórico. Sistemas de monitorización y clasificación de pacientes.	17
1.1. Problemática de la información en Medicina. El pensamiento médico. Resumen histórico hasta la actualidad.	18
1.2. Sistemas de monitorización y clasificación de pacientes.	28
1.3. Ejemplos de algunas aplicaciones recientes de la Lógica Difusa en la resolución de problemas médicos.	30
1.4. Objetivos de la tesis.	32
1.5. Hipótesis planteadas.	33
2. Introducción (II). Infección del tracto respiratorio inferior. Contexto actual.	35
2.1. Consideraciones sobre la infección del tracto respiratorio inferior. Pautas de actuación actuales según la bibliografía.	36
2.1.1. Estructura de la revisión bibliográfica.	36
2.1.2. Introducción general.	37
2.1.3. Etiología de la infección del tracto respiratorio inferior.	39
2.1.4. Destino inicial del paciente.	40
2.1.5. Ingreso en unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos.	45
2.1.6. Indicación de pruebas microbiológicas.	49
2.1.7. Uso de biomarcadores.	51
2.1.8. Indicación de pruebas radiológicas.	69
2.1.9. Indicación y duración del tratamiento antimicrobiano.	70
2.1.10. Elementos a considerar como signo de respuesta al tratamiento.	72
2.1.11. Diagnóstico de derrame pleural.	72
2.1.12. Determinación de necesidad de drenaje pleural.	72

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

2.1.13. Pruebas de laboratorio en el líquido pleural.	74
2.1.14. Método de drenaje.	74
2.1.15. Manejo del paciente que no responde al tratamiento de la neumonía.	74
2.1.16. Manejo de aspectos adicionales terapéuticos.	77
2.1.17. Criterios de alta hospitalaria.	78
2.2. Revisión sistemática de la literatura en relación a las pruebas diagnósticas de infección del tracto respiratorio inferior de etiología bacteriana en base a los postulados de la Declaración PRISMA.	79
2.3. Algunas particularidades en relación con la bronquiolitis.	107
3. Introducción (III). Metodología a aplicar basada en la Teoría de Conjuntos Difusos y Lógica Difusa.	109
3.1. Lógica Difusa. Conceptos básicos.	110
3.1.1. Teoría de conjuntos difusos. Funciones de pertenencia.	110
3.1.2. Razonamiento difuso. Operaciones con conjuntos difusos. Implicación de Mamdani. Otros tipos de implicación.	120
3.1.3. Sistemas de inferencia difusa.	127
3.1.4. Decodificación. Método del centroide difuso. Otros métodos de decodificación.	129
3.1.5. Particularidades de la Teoría de Conjuntos Difusos aplicada en Medicina. Postulados de Sadegh-Zadeh.	132
3.2. Lógica Difusa. El hipercubo de Kosko.	134
3.2.1. Conjuntos difusos como puntos en el hipercubo.	134
3.3. Simplificación de sistemas de inferencia difusa según el principio de incompatibilidad. Soluciones de adaptación de las guías de práctica clínica.	143
3.3.1. Metodología para alcanzar la mayor simplificación e inteligibilidad empleada en la tesis.	143
3.3.2. Soluciones comunes de adaptación de las guías de práctica clínica a la Lógica Difusa.	147
4. Material y métodos. Desarrollo del modelo basado en Lógica Difusa. Validación del sistema. Estudio de cohortes prospectivo.	149

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

4.1. Desarrollo del modelo basado en Lógica Difusa.	150
4.2. Validación del sistema. Estudio de cohortes prospectivo.	151
4.2.1. Tipo de estudio. Población. Criterios de inclusión y exclusión.	151
4.2.2. Tamaño muestral.	152
4.2.3. Variables consideradas.	152
4.2.4. Metodología.	154
4.2.4.1. Sistemática.	154
4.2.4.2. Variable diagnóstico final.	154
4.2.4.3. Esputo.	154
4.2.4.4. Hemocultivo.	155
4.2.4.5. Mucosidad nasal.	155
4.2.4.6. Serología.	155
4.2.4.7. Biomarcadores.	155
4.2.5. Aspectos éticos y consentimiento informado.	156
4.2.6. Manejo informático de las variables. Sistema de cegado.	156
4.2.7. Metodología estadística e informatización de los procesos basados en Lógica Difusa e hipercubo.	157
5. Resultados (I). Modelo de inferencia basado en Lógica Difusa.	159
5.1. Variables de entrada – salida y reglas de inferencia.	160
5.1.1. Módulo “Compromiso respiratorio”.	166
5.1.1.1. Módulo intermedio – Incremento de la frecuencia respiratoria base.	166
5.1.1.2. Módulo intermedio – Necesidad de oxígeno suplementario.	179
5.1.1.3. Módulo de variable “Esfuerzo respiratorio”.	188
5.1.1.4. Módulo de salida: compromiso respiratorio.	190
5.1.1.5. Reglas de inferencia del sistema completo.	193
5.1.1.6. Comportamiento global en relación con la variable de salida.	206

5.1.2. Módulo “Necesidad de drenaje de derrame pleural”.	209
5.1.2.1. Variable “Volumen del derrame pleural”.	209
5.1.2.2. Variable “Características del líquido pleural”.	211
5.1.2.3. Variable “Necesidad de drenaje del líquido pleural”.	212
5.1.2.4. Reglas de inferencia del módulo “Necesidad de drenaje del derrame pleural”.	213
5.1.2.5. Comportamiento de las variables en relación con la variable de salida.	215
5.1.3. Módulo “Posibilidad de tratamiento oral”.	218
5.1.4. Módulo “Parámetros analíticos bacterianos”.	218
5.1.4.1. Variable “Procalcitonina”.	219
5.1.4.2. Variable “Proteína C Reactiva”.	221
5.1.4.3. Variable “Tiempo de evolución”.	223
5.1.4.4. Variable de salida “Parámetros analíticos bacterianos”.	225
5.1.4.5. Reglas de inferencia del módulo “Parámetros analíticos bacterianos”.	228
5.1.4.6. Comportamiento de las variables en relación con la variable de salida.	241
5.1.5. Módulo “Intensidad y evolución de la fiebre”.	244
5.1.6. Módulo “Intensidad de control necesario”.	256
5.1.6.1. Reglas de inferencia del sistema completo.	256
5.1.7. Módulo “Necesidad de tratamiento antibiótico”.	273
5.1.8. Módulos excluidos.	274
5.1.9. Sistema completo.	274
5.2. Capturas de pantalla del programa durante el desarrollo del sistema.	276
6. Resultados (II). Modelo hipercúbico. Desarrollo de la Cinemática Clínica Vectorial.	281
6.1. Elaboración del hipercubo para la clasificación y monitorización de pacientes.	282
6.1.1. Modelos hipercúbicos.	282

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.**

6.1.2. <i>Universo Clínico Hipercúbico.</i>	283
6.1.3. <i>Cinemática Clínica Vectorial. Comparación entre estados evolutivos de un mismo paciente. Tendencia a la mejoría.</i>	284
6.1.4. <i>Cinemática Clínica Vectorial. Conceptos derivados.</i>	286
6.1.5. <i>Cinemática Clínica Vectorial. Movimiento clínico de un paciente. Ecuaciones.</i>	288
6.1.6. <i>Cinemática Clínica Vectorial. Movimiento clínico de un paciente. Problemas y soluciones.</i>	289
6.1.7. <i>Cinemática Clínica Vectorial. Utilidad de las componentes intrínsecas de la aceleración.</i>	290
6.1.8. <i>Cinemática Clínica Vectorial. Conclusiones.</i>	291
6.2. <i>Captura de pantalla de hipercubo tridimensional desarrollado en Matlab.</i>	291
7. Resultados (III). Datos procedentes del estudio de cohortes para validación del sistema.	293
7.1. <i>Estudio de cohortes. Estudio descriptivo.</i>	294
7.1.1. <i>Tamaño de la muestra.</i>	294
7.1.2. <i>Estudio descriptivo.</i>	295
7.1.2.1. <i>Variable edad.</i>	295
7.1.2.2. <i>Variable sexo.</i>	296
7.1.2.3. <i>Variable frecuencia respiratoria.</i>	297
7.1.2.4. <i>Variable frecuencia cardíaca.</i>	298
7.1.2.5. <i>Variable sibilancias.</i>	299
7.1.2.6. <i>Variable ventilación.</i>	300
7.1.2.7. <i>Variable cianosis.</i>	301
7.1.2.8. <i>Variable saturación de oxígeno sin O₂ suplementario.</i>	301
7.1.2.9. <i>Variable saturación de oxígeno con O₂ suplementario.</i>	302
7.1.2.10. <i>Variable retracciones – tiraje.</i>	303
7.1.2.11. <i>Variable actividad del esternocleidomastoideo.</i>	304
7.2.1.12. <i>Variable puntuación en escala de Wood-Downes-Ferres.</i>	304

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.**

7.2.1.13. Variables relacionadas con la presencia radiológica de infiltrado.	306
7.2.1.14. Variables intermedias obtenidas mediante el sistema de inferencia difuso.	309
7.1.2.15. Variables relacionadas con el tratamiento.	311
7.1.2.16. Variable fiebre.	317
7.1.2.17. Variables relacionadas con el destino y estancia hospitalaria.	318
7.1.2.18. Variables difusas de salida.	322
7.1.2.19. Variables analíticas.	324
7.1.2.20. Variables microbiológicas.	328
7.1.2.21. Variables de diagnóstico.	329
7.1.2.22. Variables de cardinalidad en el hipercubo.	332
7.2. Estudio de cohortes. Estudio analítico.	336
7.2.1. Hipótesis 1 – Relación de las variables difusas con la gravedad de los pacientes.	336
7.2.1.1. Influencia del sexo en las variables analizadas.	336
7.2.1.2. Relación de variables difusas con la gravedad.	347
7.2.2. Hipótesis 2 – Relación de las variables difusas con la etiología bacteriana o no bacteriana.	347
7.2.2.1. Análisis de biomarcadores de infección bacteriana y comparación con el sistema difuso.	347
7.2.3. Hipótesis 3 - Relación de las variables difusas con la duración de la estancia hospitalaria.	349
7.2.3.1. Análisis de factores relacionados con la duración de la estancia hospitalaria.	349
7.2.3.2. Análisis hipercúbico.	353
7.2.4. Hipótesis 4 – Relación de las variables difusas con el destino del paciente.	355

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

7.2.4.1. Comparación entre las pautas de actuación de acuerdo con la indicación del sistema difuso y la actuación real.	355
8. Discusión.	357
9. Conclusiones.	363
10. Bibliografía.	365
Anexos I. Hoja de recogida de datos.	393
Anexo II. Consentimiento informado.	395

AGRADECIMIENTOS

En el año 1995 tuve mi primer contacto con la Lógica Difusa y lo hice a través de un libro de divulgación de Bart Kosko hacia el que desarrollé rápidamente un gran sentimiento de aprecio. Ya entonces supe que tenía que dedicar parte de mi vida a desarrollar algunos de los aspectos que en él se detallaban pero, obviamente, no disponía de las herramientas adecuadas para hacerlo en aquel momento. Quince años después conseguí encontrar los hitos en el camino que me guiaron hasta la consecución actual de esta tesis doctoral, que abre las puertas a todo un mundo de nuevas investigaciones.

Durante todos estos años han sido muchas las personas que han influido en la elección de dicho camino, bien de forma consciente o de forma inconsciente y, como es propio de la Lógica Difusa, en mayor o menor grado.

Desde el punto de vista educativo, deseo transmitir mi agradecimiento a todos aquéllos que han sido maestros en cada una de las etapas de mi vida y que la enriquecieron con sus conocimientos de Ciencias, Literatura, Idiomas y Arte pero, ante todo, lo hicieron transmitiendo la pasión por enseñar y el gusto por aprender. A ellos les debo en gran parte mi forma de ver la docencia y la investigación así como el haberme permitido tener la capacidad para encontrar no sólo este camino, sino todos los que lo precedieron.

Desde el punto de vista profesional, mi agradecimiento principal es para mis dos padres científicos, el Dr. Antonio Pereda y la Dra. M^a Carmen Otero. Ambos me abrieron las puertas no sólo a sus conocimientos y habilidades, sino también a sus corazones. A ellos les agradezco su apoyo incondicional durante mi período de residencia en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario La Fe. La gran mayoría de la formación que recibí en dicha etapa procede de ellos y no sólo desde el punto de vista científico, sino también humano. “Hay trenes que sólo pasan una vez en la vida”, me dijo un día uno de ellos, “y en ocasiones hay que subirse sin saber lo que te espera, aunque seguramente será mejor”. El tiempo ha dado la razón en muchas cosas a esta frase.

Ya en la etapa más reciente de mi vida profesional, le transmito mi agradecimiento al Dr. Gonzalo Pin, por su confianza y cercanía. No han sido pocas las conversaciones difusas que hemos tenido cuando salía de guardia y le enviaba algún que otro artículo para que entendiese de qué le hablaba...

En relación con el desarrollo de esta tesis, mi agradecimiento principal es para mis directores. A la Dra. Julia Colomer, que durante años ha soportado mis e-mails eternos, llenos de complejas fórmulas y conceptos “difusos” que han ido tomando forma poco a poco, le transmito mi afecto y le agradezco su comprensión y paciencia. A la Dra. Elena Moreno, compañera y amiga durante muchos años, le agradezco especialmente su dedicación y proximidad, aceptando codirigir esta tesis a pesar de las notables dificultades y dedicación que el proceso entrañaba. Para el recuerdo quedarán largas tardes de verano supervisando las bases matemáticas del trabajo de investigación.

Sin abandonar el marco profesional y científico, debo agradecer el trabajo realizado a todos los autores de los incontables artículos revisados y documentos estudiados, con algunos de los cuales he tenido la oportunidad de conversar, aunque fuese de un modo digital, enriqueciendo aún más el contenido de esta tesis. Este trabajo es, al menos en cierto grado, el resultado de muchos de sus esfuerzos personales e intelectuales y merecen por ello mi reconocimiento. Como dice un proverbio oriental “cuando bebas agua, recuerda la fuente”.

Finalmente reservo mi mayor agradecimiento a mi familia:

A mis padres, Amparo y Enrique, por darme la vida y su amor, la libertad para desarrollarla y por haberme orientado en todos y cada uno de los pasos de mi vida y de mi formación como persona, factores todos ellos determinantes en lo que actualmente soy. Igualmente a mi hermano Jorge por todo lo compartido en estos años hasta que “salimos del nido”.

A mis abuelos Paco, Mamé, Enrique e Inés y mi madrina Amparo, que ya no están aquí pero que vivirán para siempre en mi mente y en mi corazón, por su esfuerzo y dedicación, su ciencia, su humanidad y su amor eterno. Ninguna de esas cosas se olvida jamás.

A mis suegros, Sara y Jose, por el tiempo y esfuerzo dedicados y la sobrecarga que ha supuesto el poder completar esta tesis, añadido al que nuestro trabajo como médicos nos sustrae... .

A mi esposa, Mariel, por serlo todo para mí. Nuestros caminos se fueron cruzando a lo largo de nuestras vidas sin saberlo hasta que al final coincidieron en uno solo, como seguramente estaba escrito. A ella le agradezco el pasado, el presente y el futuro, por toda la eternidad, en esta vida y en las que están por venir, porque no puedo vivir en un mundo donde ella no exista.

A mis hijos, Daniel y Pablo, por cada uno de los segundos de su vida. A ellos les agradezco su risa, su voz, su tacto, su olor,... . Su felicidad es la nuestra. Sin ellos nada tiene sentido.

Al Gran Arquitecto, por darme toda una vida y permitirme adquirir las herramientas para comprender de una forma más profunda la estructura y mecánica del Mundo, pues éste es el objetivo final de la tesis, primera piedra de un largo camino por recorrer.

Como dijo la Madre Teresa de Calcuta, “a veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara una gota” ... un concepto claramente difuso... .

ESTRUCTURA GLOBAL DEL PROYECTO

Con el fin de facilitar la comprensión de los conceptos, modelos y sistemas empleados en el desarrollo del presente estudio, se ha realizado previamente una introducción histórica y análisis de situación actual en relación tanto con la problemática de la información en Medicina, como de la estructura básica de los sistemas de monitorización y clasificación de pacientes, en la cual se resumen las bases esenciales de la misma.

A continuación, una segunda sección detalla de forma resumida los conocimientos actuales en cuanto al comportamiento biológico de las infecciones del tracto respiratorio inferior, así como las pautas de actuación basadas en las Guías de Práctica Clínica. Cabe decir en este punto que se ha elegido como base del estudio el manejo de las infecciones del tracto respiratorio inferior dada su versatilidad desde el punto de vista clínico-analítico y las posibilidades que la adaptación de las Guías de Práctica Clínica a la Lógica Difusa ofrecen, como es el modelado matemático de los procesos puramente clínicos, analíticos y/o mixtos, así como el carácter evolutivo de la patología, lo que permite analizar conceptos de cronobiología y respuesta terapéutica, entre otros. Por tanto, no es el fundamento del proyecto de investigación el análisis de esta patología, sino la posibilidad de adaptación del manejo de la misma a la perspectiva de la Lógica Difusa. Es éste, pues, el principal motivo por el cual dicha revisión bibliográfica queda relegada al apartado de introducción.

Finalmente, en un tercer apartado introductorio se detalla el modelo matemático de la Teoría de Conjuntos Difusos y Lógica Difusa, con ejemplos clínicos y gráficos que facilitan su comprensión. Se detallan igualmente algunos conceptos relativos a la adaptación de Guías de Práctica Clínica a la Lógica Difusa llevados a cabo en publicaciones previas, con las limitaciones asociadas a los mismos.

La cuarta sección, correspondiente a “Material y Métodos”, detalla el modelo teórico generado para resolver las cuestiones planteadas y su aplicación metodológica, así como el estudio prospectivo llevado a cabo para verificar o refutar la aplicabilidad del modelo desarrollado.

En la quinta sección se detallan los resultados obtenidos en base a la aplicación del modelo sobre los pacientes individuales del estudio de cohortes asociado, así como los apreciables tras su aplicación a la globalidad de los pacientes como entidad clínica.

En la sexta y última sección se enumeran las conclusiones obtenidas en base a los resultados previos, relativos tanto a la fase de desarrollo del sistema como a la fase de análisis del mismo.

1. INTRODUCCIÓN (I). PROBLEMÁTICA DE LA INFORMACIÓN EN MEDICINA. RESUMEN HISTÓRICO. SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE PACIENTES.

Quando el profeta, un hombre gordo satisfecho de sí mismo,

Llegó a la cima de la montaña,

Exclamó: "¡Ay de mi sabiduría!

Intenté ver buenas tierras blancas

Y malas tierras negras.

Pero el panorama es gris".

STEPHEN CRANE.

1.1 PROBLEMÁTICA DE LA INFORMACIÓN EN MEDICINA. EL PENSAMIENTO MÉDICO. RESUMEN HISTÓRICO HASTA LA ACTUALIDAD.

Ludwik Fleck (1896-1961), médico y filósofo, escribió un libro en 1935 titulado "Génesis y Desarrollo de un hecho científico", considerado actualmente un clásico de la Historia de la Ciencia, pero ampliamente desconocido hasta su traducción al inglés en 1970 ⁽¹⁾. En dicho libro indicaba que la verdad en la ciencia existe en función de una particular forma de pensar por el conjunto de científicos o personas que comparten e intercambian opiniones o mantienen un cierto grado de interacción intelectual, lo que denominó "el pensamiento colectivo". Así, incorporó dicha forma de pensar a sus investigaciones en el campo de la Filosofía de la Medicina, apuntando mediante dicha noción de "la relatividad de la verdad", que las enfermedades eran una construcción de los médicos y no existían como entidades objetivas:



FIGURA 1. LUDWIK FLECK

"Cualquier ente propio del conocimiento médico difiere en principio de aquél del conocimiento científico. Mientras que un científico estudia fenómenos normales, típicos, el médico estudia lo atípico, mórbido o anormal. Es evidente que encuentra en el camino una gran variedad y rango de individualidad en dichos fenómenos, que forman un gran número de entidades sin unidades claramente delimitadas, abundando los estados transicionales, sin fronteras claras. No existe una frontera estricta entre lo que es sano y lo que es enfermo, y nunca se encuentra de forma exacta el mismo cuadro clínico. Pero este campo extremadamente rico con tan grandes variaciones es el constructo mental en el que se fundamentan las tareas cognitivas de la Medicina. ¿Se puede encontrar una ley para los fenómenos irregulares? Este es el problema fundamental del pensamiento médico. ¿De qué forma deben analizarse y qué relaciones se deben establecer en orden de obtener una comprensión racional?" ⁽¹⁾.

Con este razonamiento Fleck remarcó 2 puntos fundamentales:

- **La explosión del conocimiento en la ciencia médica:** el progreso acelerado conlleva la aparición de un gran número de entidades mórbidas y relaciones entre éstas. La investigación médica intenta buscar en este caos primordial leyes y relaciones, para lo cual la estadística juega un papel fundamental. No obstante, la mayor parte de las observaciones eliminan el carácter individual del elemento mórbido y la estadística empleada de forma exclusiva no permite mantener el concepto fundamental del conocimiento médico, que es el concepto de unidad clínica. Así, los elementos mórbidos son agrupados en ciertos tipos, produciendo leyes de orden superior, porque son más hermosas y generales que los fenómenos reales, más difíciles de comprender. Estas imágenes ficticias ideales, conocidas como unidades mórbidas, son la moneda de uso común en el razonamiento médico, sin corresponder en realidad de forma completa a las entidades que abarcan.

- **La ausencia de bordes definidos entre dichos fenómenos:** existen varios estados mórbidos y síndromes constituidos por síntomas subjetivos, para los cuales no se ha encontrado un lugar definido y es difícil que se alcance en algún momento. Aparentemente, es muy difícil definir bordes netamente definidos entre síntomas diversos en el conjunto de todos los síntomas y entre varias enfermedades en el conjunto de enfermedades. En su lugar encontramos transiciones difuminadas de una entidad a la otra y quizás mínimas variaciones son la razón de que un médico diagnostique una enfermedad x en lugar de una enfermedad y.

Tan solo 15 años tras la publicación de la teoría de Fleck, la rápida acumulación de datos procedentes de la investigación biomédica llevó a plantear el uso de los ordenadores en el campo específico del diagnóstico y monitorización de pacientes. Sin embargo, no tardaron en surgir numerosos problemas, debido a que en el mundo real existe mucho conocimiento no perfecto, es decir, conocimiento vago, impreciso, incierto, ambiguo, inexacto o probabilístico por naturaleza. Por ejemplo, si consideramos el punto de corte 1,80 m como límite para considerar a una persona alta, aquélla que mide 1,7999 m deja de ser alta, situación que no se corresponde con la realidad.

Algunos científicos argumentaron que sería ideal contar con una herramienta que permitiese caracterizar las alturas de los pacientes, por ejemplo, de modo que las transiciones entre conjuntos fuesen suaves, con lo que reproduciríamos la realidad mucho más fielmente. Aquí entraban en juego los postulados de Ludwik Fleck ya que en la pregunta básica en Medicina “¿qué enfermedad tiene un paciente con un determinado conjunto de signos y síntomas?” existe un grado de incertidumbre implícito. Esto se debe a que la relación entre los signos-síntomas y enfermedades es en cierto grado variable (iguales síntomas y diferentes enfermedades) y, por otra parte, la secuencia de eventos y datos disponibles puede no ser conocida con exactitud, por lo que considerar toda la información como exacta lleva a destinos equivocados en muchas ocasiones (el paciente puede proporcionar datos erróneos, puede no estar seguro de otros datos, puede desconocer datos y existe subjetividad en la información del paciente y en nuestra percepción de la misma, por ejemplo).

Se reforzaba así de forma intensa el concepto de incertidumbre en Medicina, siempre presente en mayor o menor grado en el proceso mental empleado para alcanzar el diagnóstico de un paciente: el razonamiento médico parte de un gran conjunto en el que se incluyen todas las posibilidades diagnósticas y se van construyendo subconjuntos acotados en función del grado de incertidumbre asociado a cada diagnóstico, recurriendo a medidas de probabilidad y a la intuición.

Teniendo en cuenta la importancia de la incertidumbre en el diagnóstico médico, se catalogaron dos subtipos de la misma ⁽²⁾:

- **Incertidumbre estocástica:** trata sobre la incertidumbre acerca de la ocurrencia de un cierto evento y se cuantifica por un grado de probabilidad (ejemplo: la probabilidad de neumonía bacteriana es de 0,8).
- **Incertidumbre léxica o imprecisión:** se basa en el lenguaje de comunicación de los humanos, según el cual la probabilidad es más bien percibida que cuantificada matemáticamente (ejemplo: probablemente es una neumonía bacteriana).

A su vez, se clasificaron las fuentes de incertidumbre en 3 áreas generales ⁽²⁾:

- **Deficiencias de la información:** la información disponible puede ser incompleta, errónea o imprecisa.
- **Características propias del mundo real:** el mundo real no es determinista, ya que las mismas causas producen efectos diferentes en distintas personas.
- **Deficiencias de los modelos que intentan explicar el mundo real:** los modelos son generalmente incompletos o inexactos.

Por tanto, en el proceso de diagnóstico médico existen, entre otras, las siguientes fuentes de incertidumbre:

- **Datos previos:** información disponible sobre el paciente.
- **Anamnesis:** información normalmente proporcionada por el paciente y su familia, con un carácter subjetivo e impreciso.
- **Examen clínico:** el médico normalmente obtiene datos objetivos, pero en muchos casos la frontera entre la normalidad y la patología es imprecisa.
- **Resultados de laboratorio y otras pruebas diagnósticas:** están sujetos a un cierto grado de error procedente de numerosos orígenes. Su significado también está sujeto a interpretación, que puede ser errónea total o parcialmente.

Teniendo en cuenta estas premisas, se produjo a partir de la década de 1950 una intensa colaboración entre médicos, matemáticos, informáticos e ingenieros electrónicos, que convirtieron poco a poco la Medicina en una ciencia mucho más cuantitativa de lo que ya era. Dentro de dicho proceso de cuantificación, se escogieron los métodos cuantitativos o numéricos de razonamiento incierto, frente a los cualitativos (empleados tradicionalmente cuando no existía información suficiente y basados en la realización de suposiciones que serían modificadas conforme se adquiriese nueva información).

El primer método en emplearse, durante las décadas de 1960 y 1970, fue el tratamiento probabilista, propuesto inicialmente en el siglo XVIII por Bayes y Laplace, en el que se considera la probabilidad como una medida de la creencia personal. Sin embargo presentaba 2 grandes problemas:

- **Crecimiento exponencial de los parámetros:** para evitarlo se introdujeron hipótesis simplificadoras, que eran básicamente la exclusividad de los diagnósticos y la independencia condicional de los hallazgos. A pesar de esto, se requerían grandes bases de datos, rara vez disponibles, por lo que se recurría a estimaciones subjetivas (poco fiables).



FIGURA 2. THOMAS BAYES

- **Escasa verosimilitud de las hipótesis:** especialmente la de independencia condicional.

De forma simplificada, la metodología previa empezó a implementarse en forma de puntuaciones diagnósticas, según las cuales a cada valor concreto o intervalo de valores concreto de un parámetro A se le asignaba una puntuación X. La suma de las puntuaciones indicaba la situación del paciente, generalmente su nivel de gravedad. La comparación de la puntuación de forma evolutiva permitía en algunos casos determinar el curso clínico del paciente. Sirva como ejemplo la escala de Wood-Downes-Ferres en el caso de la bronquiolitis.



FIGURA 3. LAPLACE

Las escalas diagnósticas se convirtieron así en un elemento de ayuda considerable en la práctica clínica diaria, vigente en el momento actual. Sin embargo, adolecían y adolecen de los mismos errores de base que las otras estructuras basadas en la lógica bayesiana o dicotómica: el uso de puntos de corte estrictos y la ausencia de una valoración global e individualista del paciente (la “unidad clínica” ya nombrada por Ludwik Fleck) al tratarse de puntuaciones resultado del análisis estadístico de poblaciones o muestras de las mismas.

De forma más compleja, en ambas décadas se idearon sistemas de diagnóstico informatizado (precursores del sistema MYCIN), que evitaban grandes procesos de cálculo, con el consiguiente coste en tiempo para su aplicación por parte del médico en caso de realizarse de forma manual, basados tanto en las reglas de Bayes como en el análisis de factores y de decisión⁽³⁻⁶⁾.

Lee Browning Lusted, estomatólogo, y Robert Steven Ledley, ingeniero eléctrico y posteriormente fundador de la Fundación Nacional para la Investigación Biomédica (NBRF) establecieron en 1950 los pasos a seguir por dichos sistemas complejos para emular el proceso de diagnóstico médico^(6,7):



FIGURA 4. LEE BROWNING LUSTED

- 1) Obtención de los datos (anamnesis, examen clínico y pruebas).
- 2) Evaluación de la importancia relativa de cada signo y síntoma, asignando orden de importancia.
- 3) Diagnóstico diferencial comparando todas las enfermedades que se parezcan de forma razonable al caso analizado.
- 4) Exclusión una a una de las enfermedades de la lista hasta que quede únicamente una categoría definitiva o hasta que queden varias sin poder determinar la naturaleza exacta de la analizada.



FIGURA 5. ROBERT STEVEN LEDLEY

Con estas premisas se desarrollaron numerosos sistemas complejos resultado de la estrecha colaboración entre dispares ramas científicas ⁽⁸⁻¹²⁾, consiguiendo grandes avances en el campo biomédico, así como en el de la informática (mejoría de la computación por tarjetas perforadas, por ejemplo).

Sin embargo, los mismos problemas surgidos con los sistemas sencillos o puntuaciones diagnósticas, surgieron en los sistemas complejos: las proposiciones elementales de la lógica bayesiana bivaluada no eran suficientes para representar el modo de pensar médico en la toma de decisiones y proceso diagnóstico – monitorización. Por tanto, Lusted tuvo que reconocer que *“la investigación en el campo del diagnóstico médico ha servido para enfatizar la necesidad de desarrollar mejores métodos de recolección y codificación de la información médica, así como para demostrar lo inadecuado del uso de los métodos matemáticos convencionales a la hora de trabajar con problemas biológicos”* ⁽¹³⁾.

Con el objetivo de mejorar los procesos previamente aplicados se desarrolló la programación mediante reglas (sistema DENDRAL) y el encadenamiento de reglas (sistema MYCIN). En este último sistema se asignó a cada regla un factor de certeza (valores de credibilidad a la conclusión que fueron proporcionados por expertos humanos y medían el grado en que la evidencia confirmaba positiva o negativamente la hipótesis), con gran éxito tras su aplicación al diagnóstico de las enfermedades infecciosas, consiguiendo diagnósticos y recomendaciones terapéuticas al menos tan buenos como los de los mejores expertos de la especialidad en aquel entonces. Sin embargo, existían reglas tan difíciles de justificar como la independencia condicional, correspondiendo a un subconjunto de probabilidad con una serie de suposiciones implícitas, por lo que el sistema debía perfeccionarse. De hecho, su aplicación en otros conceptos adolecía de numerosas complicaciones funcionales, lo que imposibilitaba su generalización y actualización de forma apropiada.

El desarrollo de las redes bayesianas, modelo probabilista inspirado en la causalidad, que lleva asociado un modelo gráfico en el que cada nodo representa una variable y cada enlace representa, habitualmente, un mecanismo causal, tuvo un gran éxito en el contexto previo y se aplicó a numerosos sistemas, lo que permitió un gran desarrollo de la informática, entre otras cosas. Sin embargo, volvían a producirse con el tiempo las mismas incidencias que con los sistemas previos: aunque se perfeccionase el modelo, llegaba un momento en que su capacidad para reproducir los fenómenos del mundo real era muy limitada.

Finalmente y de forma paralela a estas alternativas probabilísticas, se desarrolló la teoría de conjuntos difusos, que no analiza la incertidumbre, sino la vaguedad. Mientras que la **incertidumbre** se asocia al desconocimiento del valor exacto que puede tener una variable (por ejemplo, dentro de los conceptos tratados en esta tesis, “no sé qué valor de procalcitonina tiene el paciente X”), la **vaguedad** está en relación al conocimiento del valor de una función, denominada grado de pertenencia de una variable, cuyo valor exacto se conoce (siguiendo el mismo ejemplo, “no sé qué significa el valor de procalcitonina de 0,8 ng/mL que tiene el paciente X”).

La lógica, procedente del griego “logos” (λογος, razón, principio que gobierna el Universo), es el conjunto de reglas empleado para generar inferencias creíbles. La lógica basada en la teoría de conjuntos difusos recibe, por ende, el nombre de “Lógica Difusa”. Mientras que la lógica aristotélica y bayesiana, empleada hasta el momento actual en la inmensa mayoría de campos de la Medicina, como se ha expuesto previamente, se basa en el razonamiento exacto, es decir, es dicotómica o binaria y

admite únicamente resultados como verdadero-falso, 0-1, blanco-negro, etc, la lógica multivaluada admite varios valores de verdad posibles.

La Lógica Difusa, concebida por Lofti A. Zadeh ⁽¹⁴⁾, profesor de la Universidad de California en Berkeley, pertenece a la lógica multivaluada y valora el mundo no como blanco-negro, sino como una escala de grises, en los extremos de los cuales se encuentran el blanco y el negro (sirvan aquí las paradojas del céntimo de euro necesario para ser millonario, el centímetro que convierte a una persona en alta, el grano de arena cuya eliminación convierte el montón de arena en un no-montón, el gramo que convierte a una persona con sobrepeso en obesa y la décima de grado que hace que un paciente tenga fiebre).



FIGURA 6. LOFTI A. ZADEH

La necesidad de trabajar con conjuntos difusos surge del hecho de que hay conceptos que no tienen límites claros (por ejemplo, una procalcitonina (PCT) de 0,7 ng/mL, ¿es alta?). La transición de la pertenencia o no pertenencia de un elemento es gradual. La lógica clásica, por tanto, es un caso especial de la Lógica Difusa, con la particularidad de que sus valores se encuentran en uno u otro extremo del espectro de grises, es decir, en el blanco o en el negro.

La Lógica Difusa es útil cuando la complejidad del proceso a analizar es muy alta y no existen modelos matemáticos precisos, en procesos altamente no lineales, cuando ciertas partes de un sistema a controlar son desconocidas y no pueden medirse de forma fiable, cuando el ajuste de una variable puede producir el desajuste de otras, así como cuando se manejan definiciones y conocimientos no estrictamente definidos (imprecisos o subjetivos). Mientras que la estadística mide la probabilidad de que un evento futuro tenga lugar pero no nos dice en qué situación nos encontramos en realidad, la Lógica Difusa mide la ambigüedad de eventos que ya han ocurrido o están ocurriendo, es decir, valora lo que tenemos y le da un valor, a partir del cual podemos emplear la estadística o no, según nuestros objetivos. Expresado de otro modo, mientras que la probabilidad se refiere a la ocurrencia de ciertos eventos bien definidos dentro de un conjunto claro de posibilidades y puede calcularse basándose en la repetición de un experimento suficientes veces, los conjuntos difusos tratan conceptos de límites poco claros y miden el grado con el que se cumple cierto concepto o evento, sin relacionarse éste con los resultados de la repetición de experimentos. Por tanto, mientras que tras un experimento la incertidumbre que refleja la probabilidad se desvanece al conocer su resultado, los conceptos difusos manejados en dicho experimento siguen siendo válidos tras el mismo. A pesar de esta disyuntiva, existen autores que han trabajado en la aplicación de la Lógica Difusa a eventos que aún no han ocurrido, es decir, en su relación con la probabilidad, con resultados altamente prometedores ⁽¹⁵⁾.

Mientras que en la teoría clásica de conjuntos un elemento pertenece o no a un conjunto, en los conjuntos difusos la frontera no está definida, por lo que cada elemento posee un **grado de pertenencia** con valor entre 0 y 1 (existen infinitos valores entre 0 y 1). El grado de pertenencia es la asociación entre el concepto difuso que se maneja y su calificación. En Matemáticas dicha asociación recibe el nombre de **función** y define el grado de pertenencia de esa calificación al concepto (conjunto difuso). La función, por tanto, es clave, aunque compleja de definir. No obstante, el grado de convergencia de la Lógica Difusa hacia la toma de decisión correcta es muy tolerante a la imprecisión

con que pueda definirse esa función, aunque no debería apartarse significativamente de un determinado valor de forma, como se verá en los capítulos de Metodología. La función, por otra parte, puede provenir de nuestra intuición o del resultado de otros estudios, por ejemplo, analizando estudios realizados previamente con cada variable (que definen el perfil difuso de la misma).

Ya en 1969, Zadeh propuso la Medicina como una de las áreas posibles de aplicación de la teoría de conjuntos difusos:

“Una enfermedad humana, por ejemplo, la diabetes, puede ser considerada como un conjunto difuso en el siguiente sentido: Si X denota la colección de estados del ser humano, la diabetes es un conjunto difuso, denominémoslo D , en X , caracterizado por una función de pertenencia $\mu_D(x)$ que asocia con cada estado humano $x \in X$ su grado de pertenencia en el conjunto difuso de diabetes...” “En algunos casos puede ser más conveniente caracterizar un conjunto difuso que representa una enfermedad no por su función de pertenencia, sino por su relación con varios síntomas que son difusos por naturaleza. Por ejemplo, en el caso de la diabetes un síntoma difuso puede ser el estrechamiento de las arterias. En este conjunto difuso en X denotado mediante A , podemos hablar de la relación de inclusión difusa entre D y A y asignar un número en el intervalo $[0,1]$ para representar el “grado de contención” de A en D . En este caso, podemos proveer una caracterización parcial de D especificando los grados de contención de varios síntomas difusos A_1, \dots, A_k en D . Cuando se ubican en una tabla, los grados de contención constituyen lo que se podría denominar una tabla de contención”⁽¹⁶⁾.

Si bien inicialmente, y de forma sorprendente, estas indicaciones no fueron consideradas por las publicaciones relacionadas, generalmente tesis doctorales que, de forma directa, se centraban en la aplicación de la Lógica Difusa de L.A. Zadeh al campo de la Medicina, pronto su propiedad intelectual fue recuperada, reconociéndose su contribución fundamental en el campo.

Ya en 1980, el médico iraní-alemán y filósofo de la Medicina, Kazem Sadegh-Zadeh, analizó la naturaleza de la salud, enfermedad y entidades nosológicas concretas, definiendo dichos conceptos como “una cuestión de grado”. Así, en 1982 definió el concepto “*patienthood*” (que en el presente trabajo de investigación traducimos como “condición de paciente” al no existir ningún concepto similar en castellano)⁽¹⁶⁾ como “estar afectado por una enfermedad”, siendo el concepto de “salud” su contrapuesto, es decir, “1-condición de paciente”.

En el año 2000, Sadegh-Zadeh propuso la base de una nueva teoría, que combinaba la Lógica Difusa con los conceptos previos:

“Siendo Ω el conjunto de los estados del ser humano en un momento particular, tenemos un subconjunto difuso P de Ω , formado por los estados de un conjunto de pacientes que presentan varios grados de pertenencia a subconjuntos que pueden denominarse dolor, pérdida de autonomía,... . El grado en el que un individuo es un miembro de este subconjunto difuso P se denomina grado de “condición de paciente”. La función de pertenencia $\mu_P(x) \in [0,1]$ indica el grado de “condición de paciente” del individuo $x \in \Omega$ ”.



FIGURA 7. KAZEM SADEGH-ZADEH

La salud y la enfermedad son, según esta teoría, estados difusos particulares de salud, ya que el “estado de salud” es, en realidad, una variable lingüística, como se verá más adelante. Según la filosofía de Sadeh-Zadeh, basada en la Lógica Difusa y otros postulados ya nombrados previamente, como los de Ludwik Fleck, las enfermedades pueden ser conceptualizadas como conjuntos difusos, perteneciendo los síntomas y signos a dichas enfermedades según grados de pertenencia particulares. Así, las enfermedades se convierten en entidades multidimensionales en lugar de fenómenos de bordes claramente delimitados.

Las principales críticas contra la Lógica Difusa proceden en el momento actual de la corriente denominada “Medicina Basada en la Evidencia” (MBE), cuyo objetivo final es disminuir las dudas existentes en el proceso de toma de decisiones clínicas. Según la MBE, de forma experimental los datos extraídos mediante el análisis estadístico de poblaciones y muestras de las mismas, consistentes habitualmente en factores de riesgo de determinadas patologías y beneficios de los tratamientos, se pueden compilar en redes de decisión bayesianas, que arrojan como resultados riesgos y costes relativamente precisos. En relación con tratamientos y actuaciones concretas terapéuticas, por otra parte, las guías basadas en la MBE proveen al médico del número de pacientes a tratar (NNT) y del coste del tratamiento para prevenir un evento determinado como factores clave.

Sin embargo, la propia base de la MBE, que es el origen de las críticas a la Lógica Difusa, es igualmente bayesiana, lo que implica que sus postulados sólo son aplicables a las poblaciones estudiadas o muestras analizadas así como, por extensión mediante cálculos estadísticos, a grupos similares que presenten las mismas características que éstas. Es decir, los resultados de la MBE, siempre y cuando estén basados exclusivamente en la lógica tradicional, sólo son aplicables a una muestra A, ya que su extrapolación a una muestra A*, similar a A pero no igual, infringe precisamente las bases de dicha lógica. Del mismo modo, los resultados de una muestra A analizada mediante lógica tradicional, no son aplicables a un paciente X, dado que X es tan solo similar a A, pero no es igual que A. La única posibilidad de mantener la vigencia de la lógica tradicional en la aplicación clínica de la MBE, sin contravenir los principios de la lógica clásica que emplea, es la realización de ensayos clínicos randomizados, por ejemplo, que cubran todas las combinaciones de factores, algo totalmente imposible ya que habría que realizar infinitos estudios con infinitas muestras y combinaciones diferentes. Por tanto, la decisión sigue quedando en realidad en manos del clínico cuando se emplea la MBE en muchos de los ámbitos de la práctica clínica. En conclusión, el principal problema del uso de la lógica probabilística es que la gran mayoría de probabilidades condicionales requeridas para las reglas bayesianas no están disponibles y las estimaciones subjetivas por expertos médicos podrían ser inconsistentes e imprecisas.

El tiempo en que se dobla el conocimiento médico es actualmente inferior a 19 años, considerando que la evolución de esta cifra es logarítmica ⁽¹⁷⁾. Sin embargo, los libros disponibles por los médicos en sus puestos de trabajo suelen tener unos 10 años ⁽¹⁸⁾, por lo que en muchos casos sus contenidos han quedado obsoletos. El acceso informático a guías de práctica clínica basadas exclusivamente en los postulados bayesianos es uno de los mecanismos actuales más efectivos de formación continuada de los profesionales de la Medicina, ya que provee la información necesaria en el momento y lugar de consulta de forma integrada en el flujo de trabajo. No obstante, implica la asunción de la falacia previamente nombrada: asumir que el paciente X que estamos atendiendo es igual que la población o muestra A estudiada o que el conjunto de muestras analizadas ⁽¹⁹⁾.

Desde sus inicios con la teoría de conjuntos difusos, la Lógica Difusa se ha ido extendiendo en el ámbito de la Medicina, ocupando aquellos espacios en los cuales la lógica proposicional clásica no puede aplicarse sin contradecir sus propios principios fundamentales. Son numerosas las publicaciones al respecto, especialmente desde la década de 1990, como se puede ver en la tabla y gráfico siguientes, basados en los datos disponibles en Medline en relación a artículos con el texto “fuzzy” (difuso/a) o “membership function” (coeficiente de pertenencia), excluyendo aquéllos repetidos o partes de un mismo trabajo en base al resumen y autores (ver Tabla 1: número de artículos por año, G: Medicina en general, P: Pediatría de forma específica).

AÑO	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
G	13	2	14	24	38	66	58	76	66	68	76
P	0	0	3	5	5	6	6	4	14	24	32
AÑO	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
G	128	175	167	218	258	320	293	347	352	306	475
P	37	37	33	44	43	55	49	61	57	61	64

TABLA 1. ARTÍCULOS PUBLICADOS EN MEDLINE RELACIONADOS CON LA LÓGICA DIFUSA

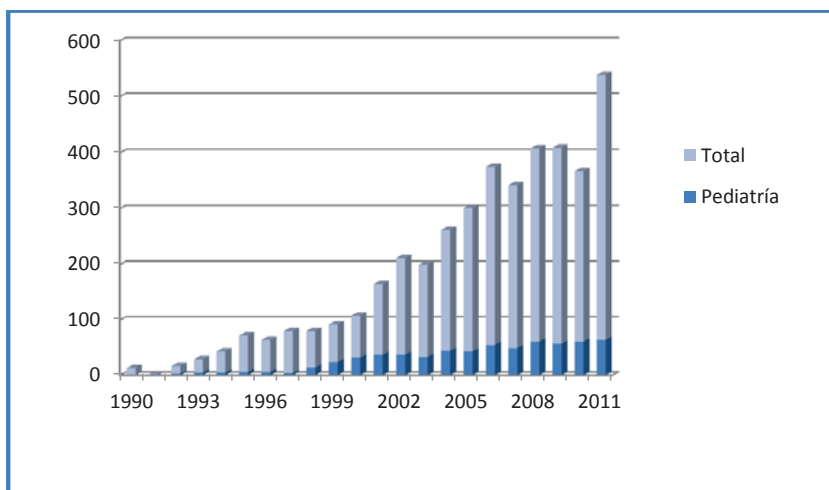


FIGURA 8. GRÁFICO ELABORADO CON LOS DATOS DE LA TABLA 1.

Por otra parte, se ha demostrado que los sistemas de soporte de decisiones deben ser inteligibles para contribuir de forma eficiente a dicha formación médica continuada, por lo que no

deben proveer acceso sólo a la decisión, sino también al conjunto de reglas clínicas de las que se deriva y, a ser posible, a la literatura que explica los principios subyacentes y la evidencia científica para las reglas de decisión. Forzar las guías de práctica clínica para que se expresen con la precisión de algoritmos informáticos es algo contrario a su naturaleza, ya que están diseñadas para ser interpretadas por el razonamiento de seres humanos inteligentes y con conocimientos clínicos. Por tanto, la lógica proposicional clásica es inadecuada igualmente para la incorporación de dichas guías en soportes informáticos. Sirvan como ejemplo los siguientes problemas, paradigma de las complicaciones a la hora de realizar la traslación de las guías a su equivalente en software, así como las soluciones “bayesiana” y “difusa” a los mismos ⁽²⁰⁻²⁶⁾:

- **Falta de información** (no disponible en el registro electrónico, o muy imprecisa):
 1. **Bayesiana**: incluir la información en el sistema a partir de ahora y perder todo lo anterior.
 2. **Difusa**: evitar su incorporación si la decisión es factible sin dicho dato. Limitar la pertenencia de salida en comparación con otros datos si su presencia es imprescindible.
- **Términos inespecíficos** (frases como “otros factores de riesgo”, por ejemplo):
 1. **Bayesiana**: que los especialistas especifiquen qué incluye y en qué medida, o bien realicen una nueva guía basándose en nuevos estudios sobre dichos factores.
 2. **Difusa**: el usuario define el grado de presencia de “otros factores de riesgo” o especifica el grado de pertenencia máximo.
- **Naturaleza probabilística de los datos de entrada y salida** (calificadores como “comúnmente” o “posiblemente”):
 1. **Bayesiana**: sensibilidad y especificidad de los tests, riesgo relativo, coste-beneficio,....
 2. **Difusa**: asignar coeficientes de pertenencia a dichos términos (incluidos los probabilísticos si se desea).
- **Vaguedad en la formulación de recomendaciones** (“se sugiere”, “se recomienda”, “se debe considerar”):
 1. **Bayesiana**: realizar nueva guía con frases explícitas.
 2. **Difusa**: los factores de riesgo, el coste y la opinión de expertos pueden tener un valor de pertenencia de salida. Decodificar las palabras escogidas (u otras respuestas del sistema) en base al nivel de pertenencia.

- **Discordancia en las recomendaciones** (conflicto entre la guía clínica y el paciente real):
 1. **Bayesiana**: buscar errores en el conjunto de condiciones necesarias para realizar las recomendaciones o en los datos del paciente.
 2. **Difusa**: agregación de las variables de salida.
 3. **Ambos**: buscar elementos alternativos que soporten o refuten la recomendación.
- **Imprecisión de signos clínicos** (subjetividad o necesidad de interpretación de las medidas tomadas):
 1. **Bayesiana**: evitar medidas subjetivas en las guías. En caso de no poseer datos suficientes, realizar los estudios pertinentes y elaborar de nuevo las guías. Emplear límites definidos estrictos cuantitativos siempre.
 2. **Difusa**: funciones de pertenencia de términos subjetivos, de forma que se alcance la mínima imprecisión posible.
 3. **Ambos**: repetir la determinación si es práctico y coste-efectivo.

1.2. SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE PACIENTES.

En el momento actual se pueden distinguir tres sistemas principales de clasificación:

- 1) **Clasificadores de gestión** (los sistemas de clasificación de pacientes propiamente dichos).
- 2) **Clasificadores clínicos** (puntuaciones diagnósticas – scores de gravedad).
- 3) **Clasificadores de prioridad** (sistemas de triaje).

Hasta ahora los Sistemas de Clasificación de Pacientes (SCP), como tales, se han basado en sistemas de reglas que permiten la agrupación de todos y cada uno de los pacientes atendidos por un proveedor asistencial en un conjunto de grupos homogéneos (en base a distintos atributos entre los que destaca el coste esperado) a partir de información básica como la edad, el sexo, los diagnósticos y los procedimientos practicados. No obstante, tras estos sistemas únicamente se encuentra una clasificación de episodios asistenciales, cuya síntesis en conjuntos manejables por categorías clínicamente homogéneas y con isoconsumo tiene utilidad desde el punto de vista de la gestión y planificación sanitarias.

Tradicionalmente se ha pensado que la caracterización de la tipología y complejidad de los episodios atendidos posibilita una medida equitativa de las necesidades de recursos y de los resultados globales para cada uno de ellos. Además, se considera que el nivel de detalle posibilita desde el punto de vista clínico identificar los potenciales de mejora en relación con otros hospitales para los mismos procesos.

Las citadas categorías de inclusión definen los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD) y se basan en un proceso de creación por parte de paneles de médicos y programas de análisis estadístico. Desde el punto de vista logístico se considera que para que un sistema de creación de GRD sea “práctico y lógico” debe tener las siguientes características:

- 1) **Información accesible:** las características del paciente utilizadas en la definición de los GRD deberían limitarse a la información recopilada de forma habitual en los informes del hospital, es decir, a las fácilmente disponibles (edad, diagnóstico principal y secundario, cirugía realizada). De lo contrario, no sería de aplicación uniforme entre hospitales.
- 2) **Número limitado de GRD:** con esto se asegura que para la mayoría de GRD cada hospital tendrá la experiencia suficiente para poder realizar análisis comparativos estadísticos significativos. De lo contrario, no se podrían establecer patrones ni comportamiento de costes.
- 3) **Patrón similar de consumo de recursos:** permite establecer relaciones entre el tipo de pacientes del hospital y el consumo de recursos del mismo. Si la intensidad de recursos es similar implica que son relativamente parecidos para todos los pacientes dentro de cada GRD, si bien siempre existe una cierta variación en esos mismos pacientes. En consecuencia, es imposible predecir el consumo de recursos de un paciente concreto por pertenecer a cierto GRD, pero se puede estimar el consumo global del grupo de pacientes de dicho GRD.
- 4) **Coherencia clínica (similitud):** la definición de cada GRD debe corresponderse en cierto modo con la clínica de los pacientes, bien sea por compartir un mismo sistema orgánico o bien una etiología común, respetando siempre que sea una misma especialidad la que atiende a dichos pacientes. Además, se deben considerar todas las características disponibles de los pacientes que pueden afectar a la intensidad de recursos médicos empleados. Como consecuencia de este requisito existen más grupos de GRD que los necesarios exclusivamente para explicar la intensidad de los recursos empleados.

Tanto los clasificadores de gestión, como los clasificadores clínicos y los de prioridad se basan hoy por hoy en la lógica bivaluada, con todas las ventajas e inconvenientes que ello conlleva. Se ha demostrado de forma fehaciente que los sistemas de triaje no permiten la identificación de ciertos grupos de pacientes, como podría ser aquellos con infección bacteriana potencialmente grave en fases precoces de la misma. Del mismo modo, los clasificadores de gestión no tienen en cuenta a los pacientes que presentan complicaciones durante el ingreso, ubicándose en base al diagnóstico final, pero sin tener en cuenta el “recorrido clínico del paciente” de forma completa. Finalmente, los sistemas clasificadores clínicos, como son las escalas diagnósticas o puntuaciones de gravedad, presentan puntos de corte estrictos que llevan a situaciones cuanto menos absurdas, como es el hecho de que una décima de grado en la temperatura axilar justifique o no un ingreso hospitalario, o que esto mismo suceda unas horas antes de que el paciente cumpla los 4 meses de edad o transcurridas dichas horas, por ejemplo.

El enfoque de dichos sistemas desde la perspectiva de la Lógica Difusa, siempre contando con el apoyo de la MBE tradicional en todos los aspectos en que esto sea posible y adecuado, supondría un gran avance en la práctica clínica. En el grupo particular de pacientes pediátricos, en el cual las investigaciones relacionadas son extremadamente escasas y prácticamente en su totalidad han sido

desarrolladas por investigadores no médicos (ingenieros principalmente), el interés es aún mayor si cabe, ya que existen numerosos aspectos tanto técnico-prácticos como filosófico-teóricos y matemáticos, propios de la aplicación de esta teoría a un ser vivo en desarrollo, que no han sido considerados, al menos de forma integrada.

1.3. EJEMPLOS DE ALGUNAS APLICACIONES RECIENTES DE LA LÓGICA DIFUSA EN LA RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS MÉDICOS.

En Medicina el control difuso es especialmente recomendable en todas aquellas situaciones que impliquen procesos muy complejos, para los que no existe un modelo matemático simple, en aquellos procesos altamente no lineales y si el procesamiento del conocimiento experto lingüísticamente formulado puede ser desempeñado.

La naturaleza imprecisa de los conceptos médicos y sus relaciones (las mejores y más precisas descripciones de las enfermedades, como hemos visto previamente, emplean términos lingüísticos imprecisos y vagos) es especialmente adecuada para el uso de la Lógica Difusa, ya que permite transformar entidades médicamente inexactas en conjuntos difusos, así como un enfoque lingüístico que puede ser trasladado posteriormente a los textos. Los propios conceptos de salud y enfermedad, que previamente eran mutuamente excluyentes, son considerados desde el punto de vista de la Lógica Difusa como procesos complementarios en un mismo *continuum*, como hemos comprobado en el apartado correspondiente a Sadegh-Zadeh en la introducción histórica ⁽²⁷⁻³²⁾:

Recientemente, por ejemplo, se ha empleado con éxito la Lógica Difusa en la evaluación del envejecimiento arterial a partir de señales de distensión de la arteria empleando registros incruentos, en la clasificación y evaluación de costos de diabéticos ingresados, en el procesamiento digital de imágenes de fondo de ojo, etc.

De forma general, las situaciones en que se ha empleado la Lógica Difusa en el ámbito médico incluyen:

- **Control y monitorización:** análisis e interpretación de datos de laboratorio, identificación mediante piezas dentarias, neuromedicina, procesamiento de imágenes y señales ⁽³³⁾, etc.
- **Técnicas de control difuso:** controladores básicos, configuraciones de bucles abiertos (oxígeno de los respiradores, dosis de insulina, administración de sedantes) y cerrados (bloqueo muscular en enfermedades neurológicas ⁽³⁴⁾, combinación de redes neurales y algoritmos genéticos, etc.
- **Análisis de datos biomédicos** ⁽³⁵⁾: técnicas diagnósticas funcionales para daño cerebral y respuesta a tratamientos, cáncer de pulmón y biomarcadores, identificación por medio de sistemas expertos, etc.

A modo de conclusión, podemos decir que la secuencia lógica del pensamiento médico permite elegir, con una valoración de riesgo-beneficio, la mejor alternativa para el paciente y el conjunto. Este

tipo de decisiones pertenecen a la Lógica Difusa. Salvo escasas excepciones, los puntos de corte y la clasificación en escalas nominales son construcciones, ya que la vida real no es binaria, sino difusa. El desarrollo de scores para el diagnóstico, clasificación y monitorización en Pediatría ha seguido hasta el momento actual el sendero marcado por la lógica binaria.

La consecución de un sistema de clasificación y monitorización de pacientes pediátricos basado en Lógica Difusa y la demostración de su funcionalidad supondría un gran cambio no sólo desde el punto de vista de la integración de la lógica multivaluada en los aspectos clínicos de la Pediatría, sino también en la propia percepción de la patología pediátrica en su globalidad, abriendo las puertas a un futuro de posibilidades hasta ahora desconocidas en su mayoría.

La combinación de la lógica binaria, empleando los descubrimientos realizados mediante la aplicación de la Medicina Basada en la Evidencia en todos aquellos aspectos en los que ésta, según la exposición previa, es plenamente aplicable (todas aquellas situaciones en las cuales los conceptos pueden ser categorizados en 2 clases, de acuerdo con los axiomas de Kolmogorov y la teoría de la probabilidad), con la Lógica Difusa, de carácter multivaluado, permitirá la obtención de nuevas herramientas y mejores resultados para los problemas actuales y futuros propios de la práctica médica. La simplificación creada con el uso exclusivo del lenguaje probabilístico induce a errores cuando análisis poblacionales son asimilados a sujetos individuales, dado que los porcentajes poblacionales son diferentes a la situación individual de pacientes concretos en un momento determinado.

Como hemos visto en la exposición previa, existen numerosos enfoques en relación a la percepción de las enfermedades o los propios estados de salud y enfermedad, cada uno de ellos con una posible integración más o menos compleja en sistemas como pueden ser las puntuaciones diagnósticas o los más complejos sistemas informáticos como pueden ser aquéllos basados en la informatización de las guías de práctica clínica. Sin embargo, cada uno de dichos enfoques tiene unos ámbitos de aplicación delimitados y permite optimizar el manejo de los pacientes de formas particulares. Ni la Medicina Basada en la Evidencia ni la Lógica Difusa resuelven por sí solas todos los problemas existentes en el complejo mundo de las guías de práctica clínica, diagnóstico de pacientes y monitorización de los mismos. Sin embargo, la colaboración estrecha de ambas metodologías puede arrojar resultados mucho más satisfactorios de los conseguidos hasta el momento actual. Por una parte, la MBE tradicional nos permite determinar el comportamiento de las enfermedades de forma precisa en poblaciones y muestras, mientras que por otro lado la Lógica Difusa nos permite extrapolar dichos datos a pacientes concretos, incluyendo aspectos cualitativos de la valoración clínica y permitiendo obviar puntos de corte ficticios, como se verá más adelante en este trabajo de investigación.

El grupo de pacientes pediátricos ha sido muy poco estudiado desde el punto de vista de la Lógica Difusa y no existen intentos de adaptación de guías de práctica clínica en la bibliografía hasta el momento actual. Considerando que la infección del tracto respiratorio inferior es muy prevalente en la edad pediátrica, el desarrollo de sistemas basados en Lógica Difusa y en la adaptación a la misma de las guías clínicas existentes para la clasificación y monitorización de estos pacientes podría resolver gran parte de los problemas expuestos, alcanzando resultados en un período relativamente breve de tiempo, dada la mayor capacidad de captación de pacientes para la comprobación de la aplicabilidad del sistema.

1.4. OBJETIVOS DE LA TESIS.

Dada la complejidad y amplitud de la temática a tratar, que abarca la totalidad de la Pediatría, se ha optado por contextualizar el desarrollo de la investigación en un segmento acotado de la misma, concretamente en la infección del tracto respiratorio inferior. De este modo, los objetivos del presente trabajo son:

- **Objetivos generales:**
 1. Desarrollar un sistema de clasificación y monitorización de pacientes pediátricos con infección del tracto respiratorio inferior basado en la Teoría de Conjuntos Difusos y Lógica Difusa.
 2. Evaluar el sistema de clasificación y monitorización de pacientes pediátricos con infección del tracto respiratorio inferior basado en la Teoría de Conjuntos Difusos y Lógica Difusa desarrollado.

- **Objetivos específicos:**
 - Fase de desarrollo del sistema:
 1. Desarrollar un sistema de inferencia difuso para la clasificación de los pacientes en función de su gravedad.
 2. Desarrollar un sistema de inferencia difuso para la clasificación de los pacientes en función de su etiología.
 3. Desarrollar un modelo hipercúbico difuso para la clasificación y monitorización de pacientes pediátricos con infección del tracto respiratorio inferior.

 - Fase de análisis y evaluación del sistema:
 1. Analizar el comportamiento dinámico de los pacientes en el contexto del modelo hipercúbico previamente desarrollado.
 2. Comparar el sistema de inferencia difusa para la clasificación y monitorización de pacientes con los modelos tradicionales.
 3. Determinar la existencia de relación entre las variables difusas generadas por el sistema y el destino final del paciente.
 4. Determinar la existencia de relación entre las variables difusas generadas por el sistema y la etiología de la infección del tracto respiratorio inferior.
 5. Determinar la existencia de relación entre las variables difusas generadas por el sistema y duración de la estancia hospitalaria.

1.5. HIPÓTESIS PLANTEADAS.

1. **Hipótesis 1:** El sistema de inferencia difuso es capaz de determinar la gravedad de los pacientes con mayor precisión que los sistemas actuales no difusos.
2. **Hipótesis 2:** El sistema de inferencia difuso es capaz de clasificar a los pacientes en función de etiología bacteriana o no bacteriana con mayor precisión que los sistemas actuales no difusos.
3. **Hipótesis 3:** El sistema de inferencia difuso es capaz de orientar el tiempo de estancia hospitalaria.
4. **Hipótesis 4:** El sistema de inferencia difuso es capaz de orientar el destino del paciente con mayor precisión que los sistemas actuales no difusos.

2. INTRODUCCIÓN (II). INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR. CONTEXTO ACTUAL.

“¿Cuál de nuestros genes determina que seamos humanos?”.

ANN GIBBONS. NATURE VOLUMEN 281, 4 DE SEPTIEMBRE DE 1998.

2.1. CONSIDERACIONES SOBRE LA INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR. PAUTAS DE ACTUACIÓN ACTUALES SEGÚN LA BIBLIOGRAFÍA:

2.1.1. ESTRUCTURA DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

Las guías de práctica clínica son proposiciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los médicos y pacientes en la toma de decisiones sobre los cuidados de salud apropiados en circunstancias clínicas específicas. Los atributos de las buenas guías clínicas incluyen validez interna y externa, reproducibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, ser resultado de un proceso multidisciplinar, basarse en la evidencia y documentación clínica adecuada ⁽³⁶⁾.

Para la elaboración del apartado actual se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed de la National Library of Medicine, identificando todas aquellas publicaciones existentes desde enero de 1980 hasta Julio de 2012 en las cuales se emitiesen recomendaciones relacionadas con la infección del tracto respiratorio inferior (términos empleados con filtro “child”: “pneumonia”, “respiratory tract infection”, “bronchiolitis”, “pneumoniae”, “Mycoplasma”, “lower respiratory tract infection”), teniendo especialmente en cuenta las indicaciones de los artículos más recientes y relevantes al respecto. Del mismo modo se han tenido en consideración los resúmenes publicados de comunicaciones a congresos internacionales relacionados (International Congress of Pediatric Pulmonology), así como las guías existentes en las diferentes instituciones internacionales implicadas (Pediatric Pulmonology and Sleep Medicine, American Academy of Pediatrics, American Thoracic Society, Pediatric Pulmonology Association, European Respiratory Society) y los informes COCHRANE relacionados existentes. Se empleó el método GRADE (Grado de Recomendación, Valoración, Desarrollo y Evaluación) para asignar las fuerzas de recomendación y nivel de la evidencia para recomendaciones habituales ⁽³⁷⁾.

Fuerza de recomendación	Balance entre efectos deseados y no deseados	Calidad metodológica de la evidencia	Implicaciones
Recomendación Fuerte			
Nivel de evidencia alto	Los efectos deseados exceden los no deseados o viceversa	Ensayos clínicos aleatorizados o excepcionalmente estudios observacionales muy consistentes	Las recomendaciones se pueden aplicar a muchos pacientes en muchas circunstancias. Nuevas investigaciones difícilmente cambiarán la actitud.
Nivel de evidencia moderado		Ensayos clínicos aleatorizados con importantes limitaciones (metodológicas, resultados inconsistentes, imprecisos), o excepcionalmente estudios observacionales muy consistentes	Las recomendaciones se pueden aplicar a muchos pacientes en muchas circunstancias. Nuevas investigaciones pueden tener un impacto importante en las estimaciones.
Nivel de evidencia bajo		La evidencia de algún aspecto esencial procede de estudios observacionales. Ensayos clínicos aleatorizados con fallos importantes o evidencia indirecta	Las recomendaciones pueden cambiar cuando evidencia de calidad superior esté disponible. Nuevas investigaciones tendrán un importante efecto sobre las recomendaciones.
Nivel de evidencia muy bajo		La evidencia de algún aspecto esencial proviene de observaciones clínicas no sistemáticas o evidencia muy indirecta	Las recomendaciones pueden cambiar cuando evidencia de calidad superior esté disponible. El efecto sobre algún aspecto esencial es muy incierto.

TABLA 2. MÉTODO GRADE EN RELACIÓN CON GRADOS DE RECOMENDACIÓN FUERTE.

Fuerza de recomendación	Balace entre efectos deseados y no deseados	Calidad metodológica de la evidencia	Implicaciones
Recomendación débil			
Nivel de evidencia alto	Los efectos deseados se solapan de forma estrecha con los no deseados.	Evidencia consistente de ensayos clínicos aleatorizados bien realizados o excepcionalmente estudios observacionales no sesgados.	La mejor acción puede variar dependiendo de las circunstancias o valores sociales o del paciente. Investigaciones futuras rara vez influirán en esta recomendación.
Nivel de evidencia moderado		Evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados con importantes limitaciones metodológicas (resultados inconsistentes, datos imprecisos) o excepcionalmente estudios observacionales no sesgados.	Existen alternativas que podrían ser mejores para determinados pacientes en determinadas circunstancias. Futuras investigaciones tendrán un importante impacto sobre la recomendación.
Nivel de evidencia bajo	No hay certeza plena en la estimación de efectos deseados y no deseados.	La evidencia de algún aspecto esencial procede de estudios observacionales. Ensayos clínicos aleatorizados con fallos importantes o evidencia indirecta	Otras alternativas son igualmente razonables. Futuras investigaciones tendrán un importante impacto sobre la recomendación.
Nivel de evidencia muy bajo	No existe ningún tipo de certeza en dicha estimación.	La evidencia de algún aspecto esencial proviene de observaciones clínicas no sistemáticas o evidencia muy indirecta	Otras alternativas son igualmente razonables. El efecto sobre algún aspecto esencial es muy incierto.

TABLA 3. MÉTODO GRADE EN RELACIÓN CON GRADOS DE RECOMENDACIÓN DÉBIL.

El capítulo actual, en base a la citada revisión (desde enero de 1980 hasta Julio de 2012), se basa en los siguientes apartados:

- Apartado 1 (puntos 2.1.2 a 2.1.17): revisión de la literatura en relación con la infección del tracto respiratorio inferior, siguiendo el método GRADE para la asignación de fuerzas de recomendación.
- Apartado 2 (punto 2.2): revisión sistemática en relación con el diagnóstico de neumonía en pacientes pediátricos de acuerdo con los postulados de la Declaración PRISMA.
- Apartado 3 (punto 2.3): particularidades de la bronquiolitis en el contexto de la infección del tracto respiratorio inferior, siguiendo el método GRADE para la asignación de fuerzas de recomendación.

2.1.2. INTRODUCCIÓN GENERAL:

Las infecciones respiratorias suponen el principal motivo de consulta por patología infecciosa en Atención Primaria, con una afectación del tracto respiratorio inferior en un 10% de los pacientes aproximadamente.

La neumonía es la principal causa de muerte en niños a nivel mundial, considerada como entidad aislada. Cada año más de 2 millones de niños menores de 5 años mueren como consecuencia de un proceso neumónico, lo que supone alrededor del 20% de las muertes en este grupo de edad⁽³⁸⁾.

En conjunto, a nivel mundial se dan 155 millones de episodios de neumonía en niños anualmente. En el mundo desarrollado, la incidencia anual es de 3-4 casos por cada 100 niños menores de 5 años, aproximadamente ^(39, 40).

En 2006, la tasa de hospitalización por neumonía en niños en EEUU (hasta los 18 años) fue de 201,1 por cada 100.000 niños, considerando los diagnósticos basados en el ICD-9-CM. Los niños menores de 1 año tuvieron la mayor tasa de hospitalización (913 por cada 100.000 niños), mientras que el grupo de 13-18 años tuvo la menor (63 por cada 100.000) ⁽⁴¹⁾. Según los datos del CDC, en dicho año murieron 525 niños menores de 15 años en EEUU como consecuencia de neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio inferior ⁽⁴²⁾.

Por otro lado, un estudio prospectivo sobre 278 niños noruegos menores de 16 años valorados en el hospital con diagnóstico de neumonía (fiebre, clínica e infiltrado en radiografía de tórax en pacientes previamente sanos) entre 2003 y 2008 mostró una incidencia de 14,7 por cada 10.000 niños, siendo la misma de 32,8 por cada 10.000 niños de 0-5 años y de 42,1 por cada 10.000 niños de 0-2 años ⁽⁴³⁾. Estudios similares en el Reino Unido en 2001-2002, mostraron una incidencia global de 14,4 por cada 10.000 niños de 0-16 años, con un máximo de 33,8 por cada 10.000 niños de 0-5 años ⁽⁴⁴⁾ y otros en Alemania en 1996-2000 una incidencia de 30 por cada 10.000 niños de 0-16 años, con un pico de 65,8 por cada 10.000 niños de 0-5 años y de 111,3 por cada 10.000 niños de 0-1 año (si bien este último estudio incluía pacientes con comorbilidades y pacientes con bronquiolitis) ^(45, 46). En España se calcula una incidencia de 36-39 casos por cada 10.000 menores de 5-6 años ^(47, 48). De forma global se considera que la incidencia en Europa de neumonía es de aproximadamente 33 por cada 10.000 pacientes de 0-5 años y de 14,5 por cada 10.000 niños de 0-16 años.

La neumonía adquirida en la comunidad en niños es definida por la AAP como la presencia de signos y síntomas de neumonía en un niño previamente sano, como consecuencia de una infección adquirida fuera del hospital ^(49, 50). Para ello se requiere que no haya sido hospitalizado en los 7-14 días previos al comienzo de los síntomas o que estos comiencen en las primeras 48 h desde su hospitalización.

Las definiciones de neumonía pueden ser muy sensibles (fiebre y tos, por ejemplo) o muy específicas (síntomas y signos clínicos asociados con una confirmación radiológica o microbiológica) ⁽⁵¹⁾, si bien esto último es muy poco frecuente al basarse la mayoría de las veces en conjuntos de signos y síntomas. La neumonía, más ampliamente considerada como infección del tracto respiratorio inferior, puede ser definida con una orientación clínica, para ayudar a los médicos en el diagnóstico y manejo de la misma. Así, incluiría a pacientes con bronquiolitis, entidad que presenta un elevado grado de solapamiento en las manifestaciones clínicas y radiológicas con la neumonía comunitaria.

Así, se asume generalmente el diagnóstico de neumonía bacteriana en aquellos pacientes con fiebre persistente o recurrente superior a 38,5°C axilar, junto con tiraje y taquipnea (en ocasiones se introducen entre los criterios el dolor torácico, las sibilancias y la tos, si bien esto suele limitarse a niños de mayor edad).

Se considera de forma general que los niños con infección del tracto respiratorio superior con sibilancias dispersas y generalizadas, así como fiebre de bajo grado, no tienen neumonía. En niños pequeños con fiebre la ausencia de taquipnea descarta la neumonía con una probabilidad del 97,4% en menores de 2 años y del 84,7% en menores de 5 años ^(52, 53).

2.1.3. ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR:

Existen muchos patógenos responsables de neumonía en niños, principalmente virus y bacterias ^(40, 54-59), con la consiguiente variedad en los tests microbiológicos para alcanzar su diagnóstico (hemocultivos, serología, detección antigénica, detección de ácidos nucleicos,...). Cada test posee una sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo diferentes, que además dependen de la prevalencia del patógeno analizado. Esto dificulta la comparación entre estudios publicados en relación con la neumonía.

Por otro lado, en muchos niños con infección del tracto respiratorio inferior se identifican 2 ó 3 patógenos simultáneamente, incluyendo combinaciones de virus y bacterias. La coinfección viral es frecuente en las neumonías en menores de 3 años y se asocian con evoluciones más tórpidas. La coinfección viral-bacteriana más frecuente es la del virus respiratorio sincitial y el neumococo.

Finalmente, los niños poseen una serie de características únicas, como son la existencia de un sistema inmune en desarrollo y exposiciones variables en función de la edad, lo que condiciona los patógenos causales. Por tanto, la incidencia de neumonía y de patógenos potenciales debe ser definida de forma separada para cada grupo de edad ⁽⁴⁰⁾.

La introducción de la vacuna heptavalente frente al neumococo ha disminuido de forma drástica la incidencia de la infección (de hecho, en el Reino Unido, las tasas de admisión hospitalaria por neumonía en niños disminuyeron un 19% entre 2006 y 2008 tras la introducción de la vacuna heptavalente en el programa nacional de vacunación) ⁽⁶⁰⁾, pero se desconocen aún de forma completa los efectos de la vacuna 13-valente. Si bien el descenso en la incidencia de neumonía tras la introducción de la vacuna heptavalente ha sido muy pronunciado, se ha evidenciado un incremento en serotipos previamente menores (reemplazo de serotipos por selección natural de los no presentes en la vacuna), por lo que en los últimos años ha ascendido de nuevo de forma lenta, alcanzando tasas de incidencia similares a las previas, situación que probablemente revierta con la vacuna 13-valente, al menos inicialmente ⁽⁶¹⁾.

La etiología viral es fundamental en menores de 2 años, abarcando el 80% de los casos, aproximadamente ⁽⁶²⁻⁶⁵⁾. Entre los patógenos virales destaca el virus respiratorio sincitial (VRS), que representa el 40% de la etiología en menores de 2 años ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Probablemente dicha etiología viral es una de las principales responsables de la estacionalidad existente en los casos de neumonía, con una marcada preponderancia de los meses invernales, especialmente Diciembre y Enero, con un pico 3-5 veces superior a Agosto ⁽⁶⁹⁾.

Desde el punto de vista clínico y/o radiológico no se ha demostrado la posibilidad de distinguir de forma fiable entre una neumonía bacteriana y una neumonía vírica, así como entre distintas etiologías dentro de cada grupo, lo que se complica por la existencia de infecciones mixtas ^(58, 70-73). No obstante, de forma clásica se considera que la neumonía neumocócica se inicia con fiebre y taquipnea, siendo más tardía la tos, dado que los alveolos tienen muy escasos receptores para la tos, dependiendo ésta de la irritación de la vía aérea por los detritus procedentes de la lisis celular. Del mismo modo, de forma clásica se considera que la neumonía por *Mycoplasma* se inicia con tos, dolor torácico y sibilancias, con una disociación síntoma-signo evidente y presencia de síntomas no respiratorios. De

forma contraria a lo que se pensaba tradicionalmente, los niños preescolares presentan con la misma frecuencia que los escolares neumonía atípica.

Algunas conclusiones importantes al respecto de la etiología son:

- La principal causa bacteriana de infección del tracto respiratorio inferior en niños es la infección por *S.pneumoniae* (produce alrededor de 1/3 de los casos de neumonía con confirmación radiológica en pacientes menores de 2 años).
- La neumonía por *Estreptococo beta hemolítico del grupo A (SBHGA)* y *S.aureus* meticilin resistente (SAMR) se complican de forma más frecuente que las producidas por otros gérmenes con empiema u otras alteraciones que requieren UCI.
- Las infecciones virales son mucho más frecuentes en menores de 1 año que en mayores de 2 años y afectan al 30-67% de los pacientes con neumonía.
- 1/3 de los casos de neumonía (8-40%) son resultado de coinfecciones virus-bacteria.
- Las infecciones por *Mycoplasma* no son infrecuentes en menores de 1-5 años.
- La edad es un buen predictor de la etiología, ya que en niños pequeños los virus suelen ser la causa en más del 50% de los casos, mientras que en niños mayores *S.pneumoniae* suele ser el germen más frecuentemente identificado, seguido de *M.pneumoniae* y *Ch.pneumoniae*.

2.1.4. DESTINO INICIAL DEL PACIENTE:

Las guías analizadas consideran el destino inicial de tratamiento de pacientes que residen en países desarrollados, con un acceso razonablemente sencillo a la atención sanitaria. Por tanto, las conclusiones siguientes hacen referencia únicamente a dicho tipo de pacientes.

Los principales determinantes del nivel de gravedad de un paciente con infección del tracto respiratorio inferior son la historia clínica, la presentación y el examen del mismo. La valoración global del paciente por el médico, así como la anticipación de su curso clínico en base a ésta son los factores principales a la hora de determinar o no el ingreso hospitalario. Sin embargo, las guías clínicas reconocen que los datos procedentes de radiografías torácicas, pulsioximetría y determinaciones analíticas influye igualmente, aunque de forma muy variable, en la toma de decisiones.

La neumonía simple se define como bronconeumonía (afectación primaria de vía aérea e intersticio circundante) o neumonía alveolar unilobar.

La neumonía complicada se define como la infección parenquimatosa pulmonar complicada con derrame pleural paraneumónico, enfermedad multilobar, abscesos o cavidades, neumonía necrotizante, empiema, neumotórax o fístula broncopleurales, así como bacteriemia asociada.

La OMS realizó una definición para neumonía aplicable a países en vías de desarrollo: “tos o dificultad respiratoria, con taquipnea según los valores correspondientes a cada edad” (2-11 meses > 50 resp/min, 1-5 años > 40 resp/min, > 5 años > 20 resp/min). Del mismo modo, realizó una definición para

neumonía grave, en la cual se considera lo anterior más uno de los siguientes: cianosis, distrés respiratorio grave, incapacidad para la ingesta de líquidos, vómitos incoercibles, letargia / inconsciencia / convulsiones. No obstante, estos patrones no han sido adecuadamente caracterizados para niños residentes en zonas más desarrolladas del mundo.

Se ha comprobado en diversos estudios una tendencia a una mayor tasa de incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior en varones en todas las edades. Por otra parte, los menores de 5 años muestran una incidencia superior, que afecta especialmente a aquéllos nacidos a las 24-28 semanas de gestación ⁽⁴⁴⁾.

En las últimas décadas se han llevado a cabo numerosos estudios, guías de consenso y reglas de toma de decisión clínica en adultos con neumonía ⁽⁷⁴⁻⁸¹⁾, desarrollando puntuaciones con capacidad predictiva de hospitalización y cuidados intensivos. Sin embargo, dichas puntuaciones no han sido validadas en niños y no tienen en cuenta condiciones comórbidas pediátricas, el estado de desarrollo o factores psicosociales. Por otra parte, existen puntuaciones con interés clínico en unidades de cuidados intensivos ⁽⁸²⁾, como el Pediatric Risk of Mortality Score y el Pediatric Index of Mortality, que no tienen valor en la consideración del nivel de gravedad en niños no críticos ⁽⁸³⁻⁸⁶⁾.

Uno de los aspectos clínicos más considerados a la hora de valorar un posible ingreso hospitalario es el distrés respiratorio, que según la OMS en niños con neumonía puede definirse como:

Taquipnea	<i>0-2 meses: > 60 rpm.</i>	<i>1-5 años: > 40 rpm.</i>
	<i>2-12 meses: > 50 rpm.</i>	<i>> 5 años: > 20 rpm.</i>
Disnea.		
Retracciones (supraesternal, intercostal o subcostal). Aleteo nasal.		
Quejido.		
Apnea.		
Alteración del nivel de consciencia.		
SatO2 < 90% con aire ambiente.		

TABLA 4. CRITERIOS DE DISTRÉS RESPIRATORIO SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.

Por otra parte, el “aspecto tóxico”, no bien definido pero representado en gran medida por los aspectos incluidos en la lista previa, es un factor universalmente aceptado como indicación de ingreso hospitalario ^(87, 88).

La hipoxemia es un factor de riesgo de mala evolución clínica, por lo que las guías clínicas y reglas de toma de decisiones de forma habitual recomiendan la pulsioximetría en cualquier paciente con neumonía. La SatO2 < 90% en la primera valoración tiene capacidad predictiva de fallo del tratamiento

ambulatorio con amoxicilina oral ⁽⁸⁹⁾. De forma general se considera indicación de ingreso una SatO₂ < 90%, si bien un gran número de recomendaciones hacen referencia a la cifra de 93% ⁽⁹⁰⁾ como límite. Existen alternativas clínicas para la valoración de la hipoxemia y la neumonía grave. Así, la valoración global del estado general y la capacidad de consuelo indican una oxigenación normal habitualmente ⁽⁹¹⁾. Una alteración del estado general moderada o grave es un factor de riesgo independiente de muerte en niños hospitalizados en países desarrollados con una infección aguda del tracto respiratorio inferior ⁽⁹²⁾. La cianosis es un indicador de hipoxemia grave, si bien tiene mayor especificidad la cianosis central ⁽⁹³⁾.

La taquipnea es un marcador de distrés respiratorio y/o hipoxemia. En numerosos estudios la “percepción de respiración acelerada por parte de la madre” se ha asociado estadísticamente con la existencia de hipoxemia ⁽⁹⁴⁾ y fallo del tratamiento ⁽⁹⁵⁾. La taquipnea puede ser secundaria igualmente a la fiebre, deshidratación o acidosis metabólica concurrente ⁽⁹⁶⁾. La importancia de la taquipnea en el diagnóstico de neumonía ha sido remarcada en algunos estudios. Así, Clark et al ⁽⁴⁴⁾ encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la frecuencia respiratoria y la SatO₂ ($r = - 28$, $p < 0,001$), con una sensibilidad del 63% y una especificidad del 89% para hipoxemia en pacientes menores de 1 año con una frecuencia respiratoria de 70 rpm. Del mismo modo, Palafox et al ⁽⁵³⁾ encontraron una sensibilidad del 74% y una especificidad del 67% para el diagnóstico de neumonía confirmada radiográficamente para los criterios de taquipnea indicados por la OMS, aunque los valores eran menos sensibles y específicos en los primeros 3 días de la enfermedad. El último autor encontró una relación aún más fuerte entre el trabajo respiratorio y el diagnóstico de neumonía que la obtenida con la valoración de la taquipnea de forma aislada.

Las retracciones, tanto intercostales como supraesternales o subcostales, y el quejido son indicadores de gravedad de la infección del tracto respiratorio inferior ^(97, 98). El aleteo nasal y cabeceo rítmico se asocian igualmente con hipoxemia.

Las retracciones torácicas y la frecuencia respiratoria superior a 50 rpm presentan un valor predictivo positivo de neumonía confirmada radiográficamente del 45% y un valor predictivo negativo del 83% ⁽⁹⁹⁾. Sin embargo, estas características clínicas pierden valor en pacientes con edad superior a los 3 años, ya que frecuencias respiratorias menores de 40 rpm pueden asociarse igualmente a neumonía ⁽¹⁰⁰⁾. En este último grupo de edad, la presencia de crepitantes y respiración bronquial presenta una sensibilidad del 75% y una especificidad del 57% ⁽¹⁰¹⁾.

La deshidratación, vómitos o incapacidad para tomar medicación oral son consideraciones adicionales para valorar el ingreso hospitalario. En estos pacientes se debe tener en cuenta que el uso de sondas nasogástricas puede comprometer la respiración, por lo que debe evitarse en pacientes con neumonía moderada-grave y en aquéllos con orificios nasales reducidos. Si su uso no puede obviarse, debe escogerse el de menor tamaño posible. Por otra parte, en caso de emplear fluidoterapia, se debe determinar de forma basal el sodio, potasio, urea y creatinina basales, con controles diarios.

Del mismo modo, en aquellos pacientes con fracaso del tratamiento oral previo o con inicio o empeoramiento del trabajo respiratorio se recomienda la hospitalización.

Finalmente, se deben valorar aspectos psicosociales que puedan influir en un adecuado cumplimiento terapéutico.

Los pacientes con SAMR tienen una mayor incidencia de neumonía necrotizante y requieren con mayor frecuencia ingreso en UCI ^(102, 103). En pacientes en que se demuestre su presencia o exista una alta sospecha se recomienda hospitalización y tratamiento parenteral, con observación estrecha, incluso si los síntomas respiratorios no son graves en el momento de la evaluación inicial. Del mismo modo, en pacientes con hipoventilación muy evidente y matidez a la percusión es muy probable la existencia de un derrame pleural, lo que es considerado criterio de ingreso en algunos estudios ⁽¹⁰⁴⁾.

La presencia de comorbilidades, como la hiperreactividad bronquial, síndromes genéticos y trastornos neurocognitivos, junto con la prematuridad ⁽⁵⁸⁾ son igualmente criterios a considerar. Otros trastornos importantes a valorar son las alteraciones hematológicas e inmunológicas, cardíacas y patología pulmonar crónica ⁽¹⁰⁵⁾. Los pacientes con comorbilidades e infección por virus influenza requieren hospitalización con mayor frecuencia ^(106, 107). No obstante, dado que las comorbilidades constituyen un campo muy amplio, no existen guías concretas al respecto ^(108, 109).

La corta edad es un factor de riesgo adicional. Así, la neumonía grave se da en 35-40 de cada 1000 niños con edad inferior a los 12 meses, en 30-35 de cada 1000 preescolares (2-5 años), en 15 de cada 1000 escolares (5-9 años) y en 6-12 de cada 1000 niños con edad superior a los 9 años ⁽¹¹⁰⁾. La edad inferior a 6 meses es uno de los factores de riesgo más significativos en países en vías de desarrollo, si bien no ha sido valorado de forma prospectiva en países desarrollados. Dado el riesgo de morbilidad, el ingreso hospitalario de los niños con edad inferior a los 6 meses con sospecha de infección del tracto respiratorio inferior de etiología bacteriana es algo prudente, según las guías clínicas ⁽¹¹¹⁾. En este grupo de edad la valoración del llanto así como de la respuesta a la estimulación por parte de los padres son criterios clínicos que pueden ser indicativos de una mayor o menor gravedad ⁽¹¹²⁾.

La malnutrición contribuye igualmente a la gravedad de la enfermedad ⁽¹¹³⁾.

Aunque no aparece en la mayor parte de las guías, Michelow apunta a la fiebre como un signo importante de neumonía en lactantes, dado que la fiebre elevada (mayor de 38,4°C) en lactantes en las primeras 72 h del ingreso se asocia con más frecuencia a etiología bacteriana o mixta, así como con un mayor nivel de gravedad, sin tener valor clínico el patrón de fiebre previo a la valoración inicial del paciente. Por otro lado, se atribuye a la ausencia de fiebre un valor predictivo negativo del 97% ⁽⁵⁸⁾. No obstante, en este grupo de pacientes, especialmente en aquéllos de menor edad, los signos clínicos de afectación del tracto respiratorio inferior obtenidos en el examen clínico, como son la taquipnea, el aleteo nasal, la disnea y las retracciones, poseen una mayor especificidad diagnóstica de infección del tracto respiratorio inferior que la fiebre y la existencia de tos.

Por grupos de edad son criterios de gravedad habitualmente aceptados los siguientes ⁽¹¹⁴⁾:

Lactantes	Preescolares y escolares
SatO ₂ < 92%, cianosis.	
Frecuencia respiratoria > 70 rpm.	Frecuencia respiratoria > 50 rpm.
Taquicardia significativa para la temperatura según percentiles ⁽¹¹⁵⁾ .	
Relleno capilar > 2 segundos.	
Dificultad respiratoria.	
Apnea intermitente, quejido.	Quejido.
Rechazo de la alimentación.	Signos de deshidratación.
Comorbilidades crónicas (cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, fibrosis quística, bronquiectasias, inmunodeficiencias).	

TABLA 5. CRITERIOS DE GRAVEDAD POR GRUPOS DE EDAD.

A modo de resumen, los criterios más comúnmente empleados para valorar la hospitalización de un paciente pediátrico con infección del tracto respiratorio inferior son:

- Edad: menores de 3 meses. Dudoso entre 3 y 6 meses (Recomentación Fuerte, Nivel de Evidencia bajo).
- Hipoxemia (SatO₂ < 90% mantenida al nivel del mar). (Recomendación Fuerte, Nivel de Evidencia alto).
- Patógeno con virulencia elevada, como SAMR comunitario. (Recomendación Fuerte, Nivel de Evidencia bajo).
- Imposibilidad de cumplir tratamiento. Imposibilidad de seguimiento. (Recomendación Fuerte, Nivel de Evidencia bajo).

2.1.5. INGRESO EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS:

La ubicación adecuada de los pacientes dentro de la estructura hospitalaria depende del nivel de gravedad. Se han postulado como dichos criterios los siguientes por parte de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana del Tórax ⁽¹¹⁶⁾:

- **Criterios mayores:**
 - Ventilación mecánica invasiva.
 - Shock refractario a fluidos.
 - Necesidad aguda de VMNI con PP.
 - Hipoxemia con requerimientos de FiO₂ superiores a la concentración inspirada o flujo disponible en el área de Urgencias (incapacidad para mantener SatO₂ > 92% con una FiO₂ > 0,6).

- **Criterios menores:**
 - Frecuencia respiratoria superior a la clasificación de la OMS para la edad.
 - Apnea recurrente o respiración lenta e irregular.
 - Incremento en trabajo respiratorio (retracciones, disnea, aleteo nasal, quejido), especialmente si existe un empeoramiento progresivo con cansancio del paciente, con o sin una elevación de PaCO₂.
 - PaO₂/FiO₂ ratio < 250.
 - Infiltrados multilobares.
 - Score PEWS > 6 (Pediatric Early Warning Score).
 - Alteración del nivel de consciencia.
 - Hipotensión.
 - Presencia de derrame.
 - Comorbilidad (drepanocitosis, inmunosupresión, inmunodeficiencia).
 - Acidosis metabólica inexplicada.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

	3 puntos	2 puntos	1 punto	0 puntos
Comportamiento	Letargia, confusión. Respuesta reducida a estímulos dolorosos.	Irritable o agitado y no consolable.	Somnolencia. Irritable y consolable.	Juega. Apropiado para la edad del paciente.
Cardiovascular	Coloración grisácea o relleno capilar > 6 segundos o taquicardia con 30 lpm sobre el límite, o bradicardia para la edad.	Relleno capilar 4 segundos o taquicardia con 20 lpm sobre el límite.	Palidez o relleno capilar 3 segundos.	Rosado. Relleno capilar 1-2 segundos.
Respiratorio	5 rpm por debajo de lo normal con retracciones y/o > 50% FiO2	> 20 rpm sobre lo normal. Uso de musculatura accesoria o 40-49% FiO2 o > 3 l/min	> 10 rpm sobre lo normal. Uso de musculatura accesoria o 24-40% FiO2 o > 2 l/min. Cualquier inicio de O2.	No retracciones. Frecuencia respiratoria normal para la edad.
Añadir 2 puntos si intervenciones frecuentes (succión, cambios posturales, cambios en O2, medicación IV frecuente).				
Puntuación > 7: control cada 30 min // 6: valoración cada hora // 5: valoración cada 1-2 horas // 0-4: valoración cada 4 horas.				

TABLA 6. PEDIATRIC EARLY WARNING SCORE (BRIGHTON).

Cabe aquí reseñar la similaridad del instrumento de valoración previo con las escalas de Yale (para niños con edad comprendida entre 3 y 36 meses) y YIOS (Young Infant Observation Scale, para menores de 3 meses), desarrolladas para identificar a los posibles pacientes con infección bacteriana potencialmente grave en Urgencias y que se basan prácticamente en los mismos parámetros clínicos⁽¹¹⁷⁾. En todos los casos se trata de valores cualitativos predominantemente y con valores predictivos positivo y negativo difícilmente comparables entre estudios en sus respectivos ámbitos de aplicación.

Parámetro clínico	1 Punto (Normal)	3 puntos (Alteración moderada)	5 puntos (Afectación grave)
Perfusión periférica	Sonrosado. Extremidades calientes.	Extremidades frías. Moteadas.	Pálido. Shock.
Estado / esfuerzo respiratorio	No deterioro. Vigoroso.	Compromiso leve-moderado (taquipnea > 60 rpm). Retracciones o quejoso.	Dificultad respiratoria grave. Esfuerzo respiratorio inadecuado. Apnea. Fallo respiratorio.
Respuesta social	Sonríe. No irritable.	Irritable, consolable.	Irritable, inconsolable.
Si puntuación ≤ 7, sensibilidad 76%, especificidad 75%, valor predictivo negativo 96% para IBPG.			

TABLA 7. ESCALA YIOS (YOUNG INFANT OBSERVATION SCALE).

Parámetro clínico	1 Punto (Normal)	3 puntos (Alteración moderada)	5 puntos (Afectación grave)
Coloración	Sonrosada	Palidez de extremidades. Acrocianosis.	Palidez. Cianosis. Color grisáceo.
Respuesta social	Sonríe. Está alerta.	Sonríe brevemente. Alerta brevemente.	No sonríe. Facies ansiosa. Facies inexpressiva. No está alerta.
Reacción al estímulo de los padres	Llora brevemente y se calma. Contento.	Llanto intermitente.	Llanto continuo. Responde con dificultad.
Calidad del llanto	Fuerte, con tono normal. Contento y sin llorar.	Lloriqueando. Sollozando.	Débil o con tono alto.
Hidratación	Piel y ojos normales. Mucosas húmedas.	Piel y ojos normales. Boca discretamente seca.	Piel pastosa con pliegue. Mucosas secas. Ojos hundidos.
Nivel de conciencia	Si está despierto, permanece despierto. Si está dormido, se despierta fácilmente con el estímulo.	Cierra brevemente los ojos o se despierta con estimulación prolongada.	Tendencia al sueño. No se despierta.
≤ 10: bajo riesgo de IBPG. 11-16: riesgo medio. ≥ 16: alto riesgo.			

TABLA 8. ESCALA YALE.

La asistencia en UCI no es habitualmente requerida por los pacientes pediátricos con neumonía.

En un estudio llevado a cabo en Dallas (Texas), el 6,5% de los niños hospitalizados, sin embargo, requirió ventilación mecánica y el 1,3% de los niños con neumonía falleció, si bien 1/3 de los mismos tenía comorbilidades. El 8,3% de los que presentaban una infección mixta vírica-bacteriana requirió ventilación mecánica, con una mortalidad del 5,6% en este subgrupo.

La hipoxemia es un elemento presente en muchos niños con neumonía y la suplementación con bajo flujo de oxígeno mediante cánula nasal o mascarilla facial es suficiente para restablecer una oxigenación adecuada. Sin embargo, el hecho de requerir una $FiO_2 > 49\%$ para mantener una $SatO_2 > 92\%$ debe ser tenido en cuenta como indicador de la necesidad de una monitorización continuada y de actuación rápida en caso de empeoramiento. Otros signos a valorar son las retracciones, aleteo nasal y uso de musculatura accesoria, las apneas recurrentes y el quejido. El quejido es un indicador de enfermedad grave y fallo respiratorio precoz ⁽¹¹⁸⁾.

La $SatO_2$ debe ser monitorizada mediante pulsioximetría de forma continua, especialmente si hay un nivel inferior de actividad o agitación ⁽¹¹⁹⁾.

La apariencia clínica general y el comportamiento tienen un valor predictivo mucho mayor de la gravedad de la enfermedad que cualquier puntuación existente hasta el momento, por lo que el uso de

forma aislada de dichas puntuaciones no proporciona al clínico datos suficientes como para determinar la necesidad o no de UCI.

La ratio PaO_2 / FiO_2 indica el grado de insuficiencia respiratoria y de alteración en la difusión de oxígeno, pero requiere una determinación de gas en sangre arterial, por lo que su uso debe limitarse a la neumonía grave.

En cierto modo la etiología influye igualmente en el ingreso en UCI, ya que los pacientes con coinfecciones virales ingresan con mayor frecuencia en UCI y presentan estancias más prolongadas en la misma⁽¹²⁰⁾. Del mismo modo, la neumonía por SAMR tiene una elevada incidencia de necrosis, uso de UCI y mortalidad^(121, 122).

Desde un punto de vista global existen en realidad dos únicas situaciones susceptibles de ingreso en UCI, a saber:

- Neumonía de gravedad suficiente para condicionar un fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica.
- Pacientes con sepsis asociada a neumonía.

A modo de resumen, los criterios valorados habitualmente a la hora de considerar un ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos son:

- Necesidad de ventilación invasiva (intubación). (Recomendación Fuerte, Nivel de Evidencia alto).
 - Ventilación con presión positiva no invasiva (CPAP por ejemplo). (Recomendación fuerte, Nivel de Evidencia muy bajo).
 - Fallo respiratorio progresivo. (Recomendación Fuerte, Nivel de Evidencia moderado).
 - Taquicardia sostenida, presión arterial inadecuada, soporte hemodinámico. (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia moderado).
 - $SatO_2 < 92\%$ con $FiO_2 > 0,5$ (Recomendación Fuerte, Nivel de Evidencia bajo).
 - Alteración del estado mental secundaria a neumonía, bien por hipercapnia o por hipoxemia. (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia bajo).
 - Los scores de enfermedad aislados no son útiles (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia bajo).

2.1.6. INDICACIÓN DE PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS:

No existe ningún test diagnóstico aislado que pueda ser considerado el estándar de referencia. Del mismo modo, ninguna prueba microbiológica está indicada inicialmente en pacientes con cuadros leves o susceptibles de tratamiento ambulatorio. No obstante, su utilidad es mayor en pacientes que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos, así como en aquéllos con complicaciones secundarias al proceso neumónico.

El objetivo de las pruebas microbiológicas es la identificación del posible agente causal, lo que redundará en un acortamiento terapéutico, la elección más adecuada del mismo y la dosificación apropiada, lo que conduce a una menor selección de resistencias, a una disminución de los efectos adversos y a una reducción de los costes.

- **Hemocultivo en pacientes no ingresados:** la mayoría de hemocultivos obtenidos en niños adecuadamente inmunizados con neumonía no grave son estériles. Además, no permiten identificar muchas causas importantes de neumonía en niños, como son el *Mycoplasma* y los virus respiratorios. Antes del uso de la vacuna neumocócica heptavalente < 2% de los cultivos eran positivos en pacientes ambulatorios con neumonía ⁽¹²³⁻¹²⁷⁾. Tras la introducción de la vacuna dicho porcentaje ha disminuido a menos del 1% ⁽¹²⁸⁾. La tasa de verdaderos positivos (bacteriemia) en niños con neumonía manejados ambulatoriamente es menor que la tasa de falsos positivos (1-8,2%) ⁽¹²⁹⁾, así como que la tasa de hemocultivos positivos realizados en la valoración de pacientes pediátricos febriles en Urgencias (1,2-2,8%) ⁽¹³⁰⁻¹³³⁾.
- **Hemocultivo en pacientes ingresados:** la positividad es más frecuente que en el caso anterior: 1,4-3,4% ⁽¹³⁴⁾. Estudios realizados en EEUU, sin embargo, encontraron un 11,4% de hemocultivos positivos ⁽¹³⁵⁾, siendo la mitad de ellos *S.pneumoniae* serotipo 1 (no incluido en la vacuna heptavalente pero sí en la 13-valente). No obstante, estos datos se deben a una sobreestimación ya que existía una desproporción en sentido favorable hacia los pacientes con mayor gravedad. Entre los pacientes con derrame paraneumónico la bacteriemia oscila entre un 13 y un 26,5% ⁽¹³⁶⁻¹³⁹⁾. La prevalencia de bacteriemia ante cualquier complicación de la neumonía, incluyendo la sepsis y la disfunción orgánica es del 7,8% ⁽¹²⁹⁾. La selección de antibióticos en base a cultivos puede asociarse con mejorías clínicas significativas sólo en una minoría de pacientes pediátricos ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾ y su impacto en realidad es menor dada la baja prevalencia de bacteriemia. El coste-efectividad de los hemocultivos en niños hospitalizados es desconocido.
- **Tinción de gram del esputo y cultivo:** rara vez se realizan en niños dado que la obtención de las muestras es muy dificultosa, salvo en niños mayores y adolescentes con enfermedad más grave.
- **Antígeno de *S.pneumoniae* urinario:** se detecta positividad en un 15% de los niños con fiebre sin evidencia de enfermedad neumocócica invasiva. La colonización nasofaríngea neumocócica o los resultados verdaderos positivos en el contexto de enfermedad pulmonar precoz sin hallazgos radiográficos son difíciles de distinguir ⁽¹⁴³⁾. De hecho, no se han encontrado diferencias significativas en dicha prueba entre pacientes con neumonía comparados con otras patologías no respiratorias, por lo que se atribuye su positividad con frecuencia a la

colonización bacteriana, habitual en más de un 15% de los niños ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾. Existe igualmente información insuficiente acerca del valor predictivo negativo de esta prueba.

- **Pruebas para detección de virus:** el riesgo de infección bacteriana grave es bajo en niños con infección viral confirmada ⁽¹⁴⁷⁻¹⁵³⁾. Sin embargo, la inflamación difusa del tracto respiratorio inferior producida por las infecciones virales predispone a la sobreinfección bacteriana. La coinfección bacteriana-vírica se detecta en un 23% de los niños con neumonía ⁽⁵⁸⁾. Ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos ⁽¹⁴⁹⁻¹⁵⁴⁾ de tests rápidos frente a gripe han demostrado una reducción significativa en la realización de pruebas complementarias y el uso de antibióticos en niños valorados en Urgencias durante la temporada epidémica gripal (7,3% de prescripción de antibióticos frente al 24,5%). Aunque la sensibilidad y la especificidad de los tests rápidos virales no son del 100% y existen falsos positivos y negativos, éstos varían en función de cada test y en función de la muestra tomada, así como en relación con la cepa viral circulante ⁽¹⁵⁵⁾. La existencia de tests negativos frente a gripe en pacientes con neumonía y síntomas compatibles con gripe durante la época epidémica puede reflejar falsos negativos del test, más que excluir el virus como coinfectante. En niños con gripe el resultado inicial de las muestras nasofaríngeas puede ser negativo, incluso con técnicas de PCR, dado que las muestras pueden ser de baja calidad, se toman del tracto respiratorio superior en lugar del inferior y puede transcurrir demasiado tiempo entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra. Por tanto, el clínico no debe esperar a iniciar el tratamiento antiviral empírico hasta obtener las muestras respiratorias ^(156, 157). Por otra parte, la evidencia de neumonía bacteriana en niños de bajo riesgo con VRS que se presentan con fallo respiratorio es superior al 20%, por lo que el uso de antibioterapia empírica en estos pacientes durante 24-48 h hasta la obtención de los resultados de cultivo puede estar justificada ⁽¹⁵⁸⁾. Sin embargo, en caso de ausencia de fallo respiratorio ni otros signos que sugieran coinfección la positividad del test permite evitar el inicio de la antibioterapia.
- **Pruebas para la identificación de bacterias atípicas:** el papel de los tests y el tratamiento para la neumonía por *M.pneumoniae* en niños no está bien definido. En niños de menor edad esto es aún más complejo, dado que existen dudas acerca de la incidencia del diagnóstico y tratamiento de este microorganismo en la evolución clínica. De hecho, es importante minimizar la prescripción innecesaria de macrólidos, que son inadecuados para el tratamiento de *S.pneumoniae*. El test frente a *M.pneumoniae* es más útil cuando la probabilidad pretest de infección es intermedia o alta. El diagnóstico en niños pequeños se está incrementando debido a la existencia de tests serológicos ^(58, 159-165), pero en caso de existencia de síntomas aislados de infección respiratoria superior no está indicada su realización, porque pueden darse falsos positivos. En niños de edad escolar y adolescentes con hallazgos consistentes pero no clásicos frente a *M.pneumoniae* está indicada su realización, dado que un test positivo garantiza el tratamiento. Actualmente ningún test serológico ofrece la sensibilidad y especificidad adecuadas en un período de tiempo clínicamente breve, por lo que el clínico debe conocer dichos datos en relación a los tests locales.

- **Intradermorreacción de Mantoux:** se debe realizar ante una neumonía que no se resuelve o cuando exista sospecha clínica o epidemiológica de exposición a tuberculosis ⁽¹⁶⁶⁾. No se indica de forma rutinaria ante cualquier neumonía. Se deben tener en cuenta además de los ambientes marginales los viajes a zonas con alta prevalencia de tuberculosis y los posibles contactos.

A modo de resumen, las indicaciones de pruebas microbiológicas habitualmente aceptadas son las siguientes:

- Hemocultivo en no ingresados: si no mejoría clínica o si empeoramiento clínico tras el inicio de antibioterapia (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia moderado).
- Hemocultivo en ingresados: si neumonía moderada-grave, especialmente si neumonía complicada (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia moderado). En pacientes con criterios de alta, un hemocultivo positivo no es criterio para permanecer ingresado si se asegura un seguimiento adecuado (Recomendación Débil, Nivel de evidencia bajo).
- Hemocultivos seriados: si bacteriemia por *S. aureus*, independientemente de su estado clínico (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia bajo).
- Tinción de gram del esputo y cultivo: en todos aquellos ingresados capaces de esputar (Recomendación Débil, Nivel de evidencia bajo).
- Ag en orina: no recomendado. Falsos positivos son comunes (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia alto).
- Tests virales: dependen de los tests disponibles y la epidemiología local.
- Tests frente a *Mycoplasma pneumoniae*: indicado si sospecha por signos – síntomas (Recomendación Débil, Nivel de evidencia moderado). No indicado para *Chlamydia* (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia alto).

2.1.7. USO DE BIOMARCADORES:

Hasta el momento actual, el diagnóstico de las infecciones respiratorias en Pediatría se ha basado de forma prácticamente exclusiva en el uso de indicadores clínicos aislados y/o agrupados en scores. No obstante, dada la escasa especificidad y sensibilidad de la inmensa mayoría de estos indicadores, son muchos los investigadores que han tratado de encontrar marcadores biológicos que permitan alcanzar un diagnóstico más preciso.

Los biomarcadores de infección respiratoria bacteriana deberían, de forma ideal:

- Estar presentes en caso de infección bacteriana y ausentes en condiciones basales (capacidad diagnóstica).
- Mostrar una correlación con la gravedad del proceso (capacidad pronóstica).
- Estar ausentes en caso de ausencia de inflamación, relacionándose su descenso con la resolución del proceso (guía terapéutica).

La distinción entre la etiología bacteriana o vírica en pacientes con clínica respiratoria permitiría no sólo descartar el uso de antibióticos en casos innecesarios, sino también evitar las posibles complicaciones de las infecciones bacterianas infradiagnosticadas, en aquellos casos en los que el biomarcador tuviese correlación con la gravedad de cada caso concreto.

Así, aquellos biomarcadores que permitan no sólo alcanzar un diagnóstico más precoz y certero (el “Gold Standard” continúa siendo el examen histopatológico y el cultivo de tejido pulmonar, ambas técnicas invasivas y, por tanto, inadmisibles, y otras técnicas no son lo suficientemente sensibles y específicas, como hemos visto), sino que también constituyan una herramienta de monitorización (inicio de antibioterapia, reducción de su duración, ajuste de dosis, cambio de antibióticos) para individualizar los tratamientos sin afectar al curso clínico del paciente de forma negativa, serán los de elección. En adultos el uso de biomarcadores para la optimización del manejo de la neumonía es hoy en día una realidad reciente, como consecuencia de ensayos clínicos randomizados cuya principal medida de eficacia es la evolución clínica. En pacientes pediátricos dicho manejo está dando sus primeros pasos.

Aunque existen discrepancias en cuanto al carácter inflamatorio o antiinflamatorio de la respuesta del huésped a la invasión por el agente patógeno ^(167, 168), existe unanimidad a la hora de considerar el importante papel de la activación de las células inmunes y citoquinas, así como en el peor pronóstico que conlleva el bloqueo de estos mediadores, que deben mantenerse en un estrecho equilibrio, capaz de mantener la inflamación sin presentar una respuesta exacerbada que podría conducir a la muerte del paciente ⁽¹⁶⁹⁾. La intensidad de la respuesta, además, depende de otros factores, como los polimorfismos genéticos en los genes de las citoquinas, especialmente del factor de necrosis tumoral (TNF) ⁽¹⁷⁰⁾, así como de los receptores tipo Toll, la lectina fijadora de manosa y el antígeno CD-14 ⁽¹⁷¹⁾, y la edad del paciente (cambios en los receptores de los linfocitos B, diferenciación distinta de linfocitos T, menor memoria inmunológica) ⁽¹⁷²⁾.

Tras la entrada del patógeno en el organismo, la primera respuesta inmune que participa en la defensa del huésped es el sistema inmune nativo o innato, de carácter inespecífico y constituido por las barreras físicas (epitelio cutáneo y mucoso, β -defensina), las células fagocíticas circulantes y del sistema retículo-endotelial (células de Kupfer hepáticas, macrófagos alveolares, fagocitos del bazo, riñones, ganglios linfáticos y encéfalo), los eosinófilos plasmáticos y tisulares, los linfocitos Natural Killer (NK) y algunas moléculas transportadoras del plasma.

Tanto los monocitos circulantes, como los macrófagos y células epiteliales, entre otras células, expresan una familia de receptores, similares al receptor de *Drosophila*, que recibe el nombre de de Toll (TLR) y que median con elementos intracitoplasmáticos de transcripción para desencadenar la respuesta inmune tras entrar en contacto con estructuras microbianas como el lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas, las lipoproteínas bacterianas y ácidos lipoteicoicos de las grampositivas, el peptidoglicano de la pared bacteriana, etc. Tras el contacto se produce una translocación del factor nuclear KB, que activa los promotores de los genes de un gran número de citoquinas y moléculas proinflamatorias, como son la IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa. El déficit de estos receptores lleva asociada una mayor tasa de colonización bacteriana, y su sobreexpresión da lugar a respuestas autoinmunes ⁽¹⁷³⁻¹⁷⁵⁾.

Dentro de la respuesta inmune innata debe considerarse también al receptor nuclear hepático X (LXR), que presenta actividad antiinflamatoria mediante la regulación de la expresión génica de

proteínas proinflamatorias y el mantenimiento de la integridad y función mitocondrial de los macrófagos ⁽¹⁷⁶⁾.

El contacto con los antígenos bacterianos conduce, a su vez, a la activación de la respuesta inmune específica o adquirida, constituida por la respuesta inmune humoral y la respuesta inmune celular.

La respuesta inmune humoral se basa fundamentalmente en la producción de las inmunoglobulinas circulantes, glucoproteínas complejas que actúan sobre patógenos extracelulares, especialmente bacterias encapsuladas, y que son producidas por los linfocitos B maduros. Las inmunoglobulinas se localizan en líquidos orgánicos (IgM, IgE, IgE) o en superficies mucosas (IgA) y actúan neutralizando antígenos directamente o facilitando su eliminación mediante células fagocíticas. Por otra parte, estimulan la citotoxicidad dependiente de anticuerpos por linfocitos T y favorecen el depósito de componentes del complemento en la superficie bacteriana.

La respuesta inmune celular está mediada por macrófagos y linfocitos T, fundamentalmente, que actúan sobre patógenos intracelulares. Los linfocitos T son activados mediante la presentación de antígenos por el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de los macrófagos y linfocitos B. Una vez activados, los linfocitos T pueden actuar de diversos modos: las células T citotóxicas lisan directamente las células del huésped que presentan los antígenos extraños y las células T helper estimulan la producción de inmunoglobulinas y la proliferación de linfocitos B. Por otro lado, pueden producir citoquinas.

Los biomarcadores de infección respiratoria más empleados hasta el momento actual son:

- **Recuento leucocitario:** de forma tradicional, si bien este supuesto sigue recogido en muchos de los algoritmos diagnósticos, se ha considerado la leucocitosis $> 15.000 / \text{mm}^3$, como un indicador de etiología bacteriana en pacientes con neumonía, especialmente si se acompaña de desviación izquierda. No obstante, se ha comprobado que estas cifras son muy inespecíficas, pudiendo superarse en neumonías víricas y estar ausentes en algunas de etiología bacteriana. Por tanto, no se recomienda su empleo como biomarcador. Del mismo modo, el empleo del recuento de neutrófilos adolece de los mismos problemas, alcanzando un valor diagnóstico únicamente en caso de valores muy elevados, lo que limita su uso.

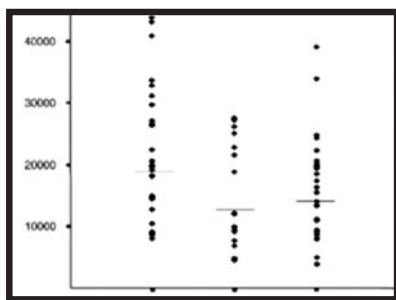


FIGURA 9. COMPARACIÓN DEL RECuento LEUCOCITARIO EN PACIENTES CON ETIOLOGÍA NEUMOCÓCICA (PRIMERA COLUMNA), BACTERIAS ATÍPICAS (SEGUNDA COLUMNA) Y VIRUS RESPIRATORIOS (TERCERA COLUMNA).

En caso de infección existe una migración de neutrófilos al foco inflamatorio, con una alteración cuantitativa y cualitativa en los mismos, de características dinámicas. Cuantitativamente tiene lugar neutrofilia (aumento del número de neutrófilos) por la mayor producción y movilización de estas células por estímulo citoquinético, principalmente. En ocasiones, sin embargo, existe neutropenia (disminución en el número de neutrófilos), con linfocitosis asociada. Estas variaciones cuantitativas dan lugar al empleo del valor absoluto de neutrófilos como indicador de infección ⁽¹⁷⁷⁾. Desde el punto de vista cualitativo es habitual la presencia de desviación izquierda (presencia de células inmaduras en sangre periférica, como cayados y metamielocitos), así como de gránulos citoplasmáticos (cuerpos de Dohle). El recuento de este tipo de células se emplea en algunos casos como comarcador de sepsis, aunque no es totalmente directa la relación entre reacciones leucemoides e infección, entre otros factores. El uso concomitante del número de neutrófilos totales y el índice de inmadurez presenta una curva ROC para el diagnóstico de infección bacteriana con una sensibilidad del 89% (el empleo únicamente del número de neutrófilos presenta una sensibilidad del 78%), aunque se deben tener en cuenta las variaciones interobservador y las debidas a la distribución no homogénea de los leucocitos en la extensión ^(178,179).

El recuento total de leucocitos ha sido empleado como marcador de infección, tomando un punto de corte mayor o igual de 15.000, pero se ha demostrado que con esta medida se administra tratamiento antibiótico en un 95% más de casos de los necesarios. Resultados similares se aprecian cuando se considera el número de neutrófilos.

La observación aislada de parámetros hematológicos por observadores cualificados no permite la diferenciación de una reacción de fase aguda sin infección de un proceso infeccioso.

- **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** El aumento de VSG se relaciona con la velocidad de agregación y sedimentación de los hematíes y se debe a la disminución del volumen corpuscular medio (VCM) y número de hematíes, al aumento del fibrinógeno y de otras globulinas plasmáticas. Su aumento se produce tanto en infecciones agudas y crónicas como en neoplasias, enfermedades hematológicas y otros trastornos inflamatorios. Por tanto, su carácter es muy inespecífico, si bien valores muy altos excluyen normalidad. La VSG se considera especialmente útil en el control evolutivo de una enfermedad, dado que su alteración se equipara a la ausencia de reversión completa del proceso. Dado su lento incremento y la reducida sensibilidad y especificidad (que impide tener en consideración valores inferiores a 100 mm 1ª hora), es un mal marcador de infección respiratoria bacteriana en fase aguda. Su lento descenso lo convierte igualmente en un mal marcador para realizar un control evolutivo de los pacientes con infección bacteriana.
- **Proteína C reactiva (PCR):** La proteína de fase aguda con un uso más extendido en la práctica clínica es la PCR ⁽¹⁸⁰⁾, que fue identificada en 1930 por el Dr. Oswald Avery en el contexto de pacientes infectados por *S.pneumoniae*, por su capacidad para precipitar el polisacárido C de la pared celular de la bacteria.

La PCR está constituida por un pentámero de cinco polipéptidos no glicosilados (pentraxina) de 21 kD, dispuestos de forma simétrica alrededor de un poro central. Su síntesis está mediada

principalmente por la IL-6 y la IL-1 β y se da a nivel hepático fundamentalmente, así como en monocitos, linfocitos, placas de ateroma y neuronas ^(181, 182).

En pacientes pediátricos sanos la media de concentración sérica es de 0,8 mg/L, incrementándose poco a poco y de forma discreta sus valores con la edad, pero en fase aguda puede incrementarse hasta 1000 veces el valor basal, aumentando desde las 6 horas del estímulo inflamatorio inicial y alcanzando el pico a las 48 horas. El nivel basal es hereditario, con una variabilidad intraindividual del 45% e interindividual del 65% ⁽¹⁸³⁾.

La PCR tiene actividad bivalente, por un lado antiinflamatoria (inducción de la expresión del antagonista del receptor de la IL-1, inhibición de la síntesis de IFN-gamma y aumento de liberación de IL-10, principalmente), por lo que evita reacciones inflamatorias exacerbadas, y por otro lado proinflamatoria (activación del complemento, inhibición de la expresión endotelial de la iNOs en las células endoteliales aórticas, aumento de expresión de moléculas de adhesión de las células endoteliales, estimulación de la liberación de IL-8, aumento de expresión y actividad del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno y aumento de liberación de IL-18, IL-6, IL-1 y TNF-alfa) ⁽¹⁸⁴⁾.

Su actividad sobre el complemento se produce por la interacción con el factor H, con formación posterior de C5 convertasas y activación de C1-C4, estimulando la fagocitosis y la unión a receptores de inmunoglobulinas.

Se ha postulado que la PCR es útil como marcador de infección ⁽¹⁸⁵⁾, pero no con una determinación aislada, sino mediante monitorización de sus niveles, lo que permite reconocer el inicio de la infección y la respuesta al tratamiento. Estos mismos autores señalan que tomando como punto de corte los niveles séricos de 8,7 mg/L y la variación de más de 4,1 mg/L con respecto al control previo el área bajo la curva (AUC) es de 0,86, con una sensibilidad del 92,1% y la especificidad del 71,4%. En cambio, considerando incrementos de 5 mg/L la sensibilidad disminuye al 81,6% y la especificidad se incrementa al 89,3%. Otros estudios han demostrado un AUC de 0,905 para la PCR frente a 0,805 para el recuento de neutrófilos y 0,761 para el recuento leucocitario total ^(186, 187), con un valor predictivo negativo del 98% para PCR menor de 5 mg/L y un valor predictivo positivo del 67% con un punto de corte de 9 mg/L. Por tanto, la PCR es más sensible y específica que el número de neutrófilos y el recuento leucocitario total, aunque esto sólo sucede con una duración de la fiebre superior a 12 horas ⁽¹⁸⁸⁾ (ver figura siguiente).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

	Bacterial marker		Sensitivity (%) (95%CI)	Specificity (%) (95%CI)	LHR (95%CI)
≤12 h	CRP (mg/dL)	3	67 (24-94)	74 (58-86)	2.6 (1-5.2)
		5	50 (14-86)	92 (78-98)	6.5 (1.7-22.3)
		7	33 (6-76)	97 (85-100)	13 (1.8-88.4)
	WBC (1000/mm ³)	10	50 (14-86)	33 (20-50)	0.8 (0.3-1.3)
		15	17 (1-63)	67 (50-80)	0.5 (0.1-1.9)
		17.5	17 (1-63)	74 (58-86)	0.7 (0.1-2.6)
	ANC (1000/mm ³)	10	17 (1-63)	77 (60-88)	0.7 (0.1-3)
		11	17 (1-63)	82 (66-92)	0.9 (0.2-4.1)
		12	17 (1-63)	85 (69-94)	1.1 (0.2-4.9)
	>12 h	CRP (mg/dL)	3	100 (72-100)	63 (50-75)
5			82 (48-97)	79 (67-88)	4 (2.1-6.9)
7			73 (40-93)	81 (69-89)	3.8 (1.9-7)
WBC (1000/mm ³)		10	100 (72-100)	47 (34-60)	1.9 (1.2-2.4)
		15	82 (48-97)	69 (56-80)	2.7 (1.5-4.2)
		17.5	73 (40-93)	79 (67-88)	3.5 (1.8-6.2)
ANC (1000/mm ³)		10	64 (32-88)	81 (68-89)	3.3 (1.6-6.2)
		11	55 (25-82)	81 (68-89)	2.8 (1.3-5.6)
		12	55 (25-82)	84 (72-92)	3.4 (1.5-7)

ANC, absolute neutrophil count; CI, confidence interval; CRP, C-reactive protein; LHR, likelihood ratio; WBC, white blood cell count.

FIGURA 10. COMPARACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA CON EL RECuento LEUCOCITARIO TOTAL Y EL RECuento DE NEUTRÓFILOS EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE EVOLUCIÓN EN HORAS (REFERENCIA 188).

Existen determinados países, como Suiza y los países escandinavos, donde se considera la PCR en el protocolo diagnóstico de las infecciones de vías respiratorias inferiores ⁽¹⁸⁹⁾. En dichos protocolos se considera un valor máximo de 8 mg/L, con un pico máximo a los 2-4 días, para las infecciones víricas, aunque en el caso de virus influenza y adenovirus pueden presentarse valores que exceden ligeramente los 100 mg/L. A partir de los 4 días los niveles descienden de forma rápida y alcanzan una concentración menor de 10 mg/L a los 10 días, salvo sobreinfección bacteriana. Valores superiores a 50 mg/L se asocian con neumonía por *S.pneumoniae* (AUC 0,8), si bien concentraciones menores no excluyen el diagnóstico en las fases precoces de la enfermedad. No obstante, la PCR aislada no permite inferir el inicio de tratamiento antibiótico ni su suspensión ⁽¹⁹⁰⁾.

Dada su estabilidad, fácil determinación, estandarización y disponibilidad, se recomienda su uso en el laboratorio de urgencias, si bien no debe emplearse de forma aislada de la clínica y otros datos de laboratorio ⁽¹⁹¹⁻¹⁹³⁾.

Dado su carácter inespecífico, con elevación dependiente de inflamación pero independiente de la etiología, su valor en el diagnóstico etiológico de la neumonía es limitado. Considerando diferentes puntos de corte, una PCR superior a 40 mg/L presenta un valor predictivo positivo del 64%, según se ha demostrado en metaanálisis, lo que indica una posible utilidad de la misma en la clasificación etiológica, aunque muy limitada. Si se incrementa el punto de corte a 60 mg/L, la sensibilidad se encuentra en el 88%, pero la especificidad continúa siendo limitada (44%). Otros estudios indican una sensibilidad del 52% para el diagnóstico de etiología bacteriana en caso de considerar la cifra de 80 mg/L como punto de corte, con una especificidad del 72% (estudio de Virkki realizado en Finlandia). Como se puede apreciar en la siguiente imagen, la PCR presenta resultados solapados en muchos casos entre neumonía neumocócica y atípica, situación que es especialmente evidente cuando se comparan los valores alcanzados en infecciones por microorganismos atípicos e infecciones virales.

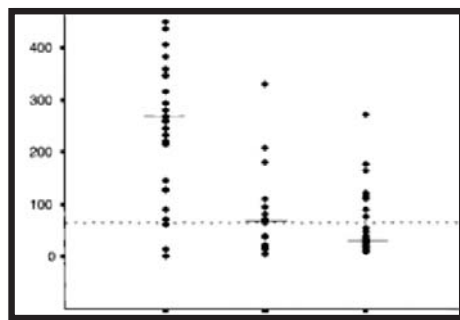


FIGURA 11. COMPARACIÓN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA CON LA ETIOLOGÍA NEUMOCÓCICA (PRIMERA COLUMNA), BACTERIAS ATÍPICAS (SEGUNDA COLUMNA) Y VIRUS RESPIRATORIOS (TERCERA COLUMNA).

Dadas las discrepancias presentadas entre los diferentes estudios, así como las limitaciones evidenciadas en las revisiones sistemáticas – metaanálisis, se puede concluir que la PCR no tiene suficiente especificidad ni sensibilidad para orientar la etiología de la infección respiratoria. En cualquier caso, si se empleara como marcador, existe un mayor consenso en considerar la cifra de 60 mg/L como punto de corte óptimo. Por otra parte, como ya se ha comentado previamente, su lenta cinética, que le lleva a alcanzar sus valores máximos alrededor de las 48 h del inicio de su elevación, duplicando hasta entonces su valor en intervalos de 8 horas aproximadamente, impide su recomendación como biomarcador precoz. Aunque puede tener utilidad para el diagnóstico de sobreinfecciones bacterianas en pacientes ingresados, ya que elevaciones de un 25% de la concentración con respecto al día previo son sugestivas de infección bacteriana, su aplicación en el seguimiento terapéutico es limitada, dado que la concentración plasmática permanece elevada incluso tras la desaparición del estímulo infeccioso. Finalmente, en relación con la neumonía asociada a ventilación mecánica, autores como Póvoa han indicado que la PCR tiene una sensibilidad y especificidad aceptables (87 y 88% respectivamente) para su diagnóstico, tomando como punto de corte la cifra de 9,6 mg/dL. No obstante, dadas las limitaciones de su cinética, no permite diagnósticos precoces.

- **Interleucina 6 (IL-6):** La IL-6 se sintetiza de forma muy precoz y tiene un interés particular dado que su concentración es proporcional a la intensidad del daño que ha inducido su síntesis, así como al número y gravedad de las complicaciones. Por ende, es indicadora de mortalidad. Desde el punto de vista bioquímico induce la síntesis hepática de proteínas de fase aguda y regula el desarrollo de células hematopoyéticas ⁽¹⁹⁴⁾. Desde el punto de vista clínico destaca por ser un potente pirógeno y asociarse a hemorragias. Dado que permanece durante más tiempo en plasma que otras citoquinas, como el TNF, se ha empleado como marcador de sepsis, especialmente en neonatos ^(195, 196). Es la única interleucina que presenta una asociación estadísticamente significativa con el incremento leucocitario, la presencia de infiltrados en la radiografía torácica y el incremento de procalcitonina, según el estudio de Michelow en el que, no obstante, no se encontró ninguna correlación etiológica (es más: situaciones clínicas variadas, como pueden ser la cirugía mayor o determinadas patologías autoinmunes, pueden

inducir su producción). Por otra parte, Toikka llevó a cabo un estudio en pacientes pediátricos hospitalizados por neumonía comunitaria, encontrando elevaciones significativas de PCR y PCT en pacientes con etiología bacteriana en relación con la etiología viral, pero no de IL-6. Su principal interés radica en la capacidad pronóstica, dado que en estudios realizados en adultos con shock séptico o neumonía que requiere ingreso en unidades de cuidados intensivos muestra concentraciones significativamente más elevadas en caso de mortalidad y/o complicaciones como la insuficiencia renal aguda (concentraciones superiores a 1000 pg/mL se correlacionan con un riesgo relativo de mortalidad de 2). Dadas las dudas existentes en el momento actual acerca de su posible elevación o no en relación con la etiología de la neumonía, la existencia de factores genéticos que influyen en fluctuaciones individuales de la respuesta inflamatoria, así como la accesibilidad limitada de este biomarcador y su reducida vida media (que impide detectar elevaciones importantes si la extracción se realiza en el momento adecuado), no se puede recomendar su uso en pacientes con infecciones respiratorias.

- **Procalcitonina (PCT):** es un marcador prometedor, si bien el uso adecuado de los puntos de corte es en ocasiones complejo. La procalcitonina ha supuesto una auténtica revolución, aunque con matices, en el diagnóstico precoz de la patología infecciosa en urgencias. Existen numerosos estudios que demuestran su incremento en caso de sepsis e infección bacteriana especialmente, con valores superiores a 0,5 ng/mL⁽¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾, así como su valor pronóstico, dado que sus niveles plasmáticos se correlacionan de forma bastante estrecha con la gravedad de la infección. Por otra parte, su monitorización permite determinar la respuesta al tratamiento y la evolución del paciente⁽²⁰⁰⁻²⁰⁵⁾.

La PCT es el propéptido de la hormona calcitonina y es una glicoproteína de 116 aminoácidos que se codifica en el brazo corto del cromosoma 11 por el gen CAL-I. Su principal actividad es la limitación de la síntesis del TNF-alfa inducido por el lipopolisacárido, así como limitar la respuesta inflamatoria sistémica exacerbada^(206, 207). En pacientes sanos su concentración sérica es indetectable, mientras que puede llegar a elevarse por encima de los 100 ng/mL en pacientes sépticos.

En caso de infección su síntesis se induce en tejidos extratiroideos, lo que no implica alteraciones en la calcitonina ni en el calcio sérico. En ciertos pacientes que presentan hipocalcemia con una relación inversa a la concentración de PCT, ésta no es responsable, sino la propia infección^(208, 209).

Su papel en la respuesta primaria a la infección es muy limitado, ya que no modula la síntesis de citoquinas ni incrementa la expresión de receptores inflamatorios en la superficie celular⁽²¹⁰⁻²¹²⁾. No obstante, el incremento de concentración producido a las 2 horas del estímulo inflamatorio influye en la expresión del gen de la iNOs, inhibiendo la síntesis de NO a las 10 horas de dicho estímulo, por lo que disminuye la hipotensión grave asociada al shock séptico. Este comportamiento en relación al NO es bifásico, no existiendo inhibición en caso de concentraciones superiores a los 1000 ng/mL^(213, 214).

La farmacocinética de la PCT tiene una gran relevancia desde el punto de vista de la precocidad diagnóstica, puesto que se eleva a las 2-6 horas del comienzo del estímulo, alcanza la concentración máxima a las 12 horas y su vida media es de 25-30 horas ⁽²¹⁵⁻²¹⁷⁾.

Su determinación puede llevarse a cabo de forma semicuantitativa (método inmunocromatográfico) y cuantitativo (inmunoluminometría y TRACE), métodos que no presentan alteraciones por hemólisis, bilirrubinemia o lipemia, especialmente en el último caso ^(218, 219).

Existen estudios en pacientes con enfermedades autoinmunes con infecciones asociadas en los cuales la PCT ha demostrado una sensibilidad cercana al 100% con una especificidad próxima al 84% frente a una especificidad inferior al 15% en el caso de la IL-6, PCR y neopterin, dada la posibilidad de solapamiento de valores en estos últimos marcadores en brotes de la enfermedad basal y casos infecciosos ⁽²²⁰⁾. A pesar de esto se recomienda emplear el punto de corte de 1 ng/mL en lugar del clásico 0,5 ng/mL y se han descrito resultados falsos negativos en casos de infección fúngica y falsos positivos en adultos con debut de enfermedad de Still ⁽²²¹⁻²²⁴⁾.

En pacientes con enfermedad de Kawasaki se ha descrito en fase aguda un incremento de procalcitonina ($2,3 \pm 3$ ng/mL), probablemente por la existencia de una respuesta inmune anómala frente al agente infeccioso inductor. El punto de corte de 3 ng/mL se ha postulado como indicador de aneurismas coronarios ^(225, 226).

Otras situaciones en las que se produce un incremento de PCT son las quemaduras extensas, si bien los niveles disminuyen tras la fase aguda en los pacientes no infectados, mientras que la PCR y el recuento leucocitario no sufren modificaciones con el tratamiento adecuado hasta la 2ª semana ⁽²²⁷⁾. Los niveles de PCT se correlacionan con la superficie quemada durante la primera semana, así como con la evolución, pronóstico y probabilidad de supervivencia del paciente ^(228, 229).

Otras entidades en las cuales se producen incrementos de PCT son la pancreatitis aguda, la peritonitis secundaria a apendicitis perforada, la malaria y las fases iniciales post-transplante, injerto o bypass (empleando en estos casos puntos de corte entre 0,75 y 5 ng/mL).

En pacientes inmunodeprimidos ha demostrado una gran utilidad en la diferenciación de procesos inflamatorios e infecciosos bacterianos. Así, en pacientes VIH los niveles aumentan en caso de sobreinfección bacteriana y no en otras infecciones parasitarias, fúngicas, víricas o por micobacterias (empleando en este último caso el punto de corte de 3 ng/mL) ^(230, 231). Por otra parte, en pacientes oncológicos neutropénicos la PCT presenta una AUC de 0,92, frente a la ausencia de capacidad discriminativa de la PCR e IL-8 ⁽²³²⁻²⁴⁰⁾.

En el caso de la meningitis la PCT ha demostrado una elevada sensibilidad y especificidad (95% y 81% respectivamente), empleando el punto de corte de 0,2 ng/mL, frente al recuento de polimorfonucleares, la PCR y el ratio glucosa del LCR / glucosa sérica ⁽²⁴¹⁾. En pacientes pediátricos el nivel de corte de 5 ng/mL presenta una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%, capacidad discriminativa que no presentan la PCR y la IL-6 ^(242, 243). Además, los niveles de PCT disminuyen en las primeras 48 h de tratamiento antibiótico adecuado, a diferencia de la PCR, que lo hace a partir de las 72 h ⁽²⁴⁴⁾.

Con respecto al síndrome de distrés respiratorio agudo, la PCT permite diferenciar la etiología infecciosa de la no infecciosa en fases precoces con una sensibilidad del 80%, sin valores de solapamiento, a diferencia de la PCR o IL-6⁽²⁴⁵⁻²⁴⁸⁾.

Finalmente, en pacientes con sepsis Vs cuadro inflamatorio, la PCT presenta una sensibilidad del 89%, una especificidad del 94%, con un AUC de 0,82 para el diagnóstico de infección bacteriana, frente a una AUC de 0,76 para PCR y 0,75 para la IL-6⁽²⁴⁹⁻²⁵²⁾. Si se valoran exclusivamente los pacientes pediátricos, en los cuales los signos y síntomas son poco específicos, la PCT presenta una AUC de 0,96 en menores de 3 meses, de 0,97 entre los 3-36 meses y de 0,92 para mayores de 36 meses, como marcador de shock séptico^(253, 254). El hecho de que la PCT presente valores superiores con mayores extensiones de tejido lesionado y con el mayor grado de hipovolemia del paciente, le otorga un carácter indicador de gravedad y pronóstico, en relación a la predicción de fracaso multiorgánico y muerte⁽²⁵⁵⁻²⁵⁹⁾. Por otro lado, este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de valorar pacientes quirúrgicos, en los cuales los valores de PCT son superiores sin asociar infección, por lo que se recomienda 1 ng/mL como punto de corte^(260, 261). Dado que el descenso de la PCT se produce a las 24-48 h de la resolución de la patología y la PCR presenta valores elevados incluso a las 2 semanas después, su uso puede extenderse a la valoración de la idoneidad del tratamiento antibiótico iniciado y a la indicación de su retirada precoz para disminuir resistencias^(262, 263).

Finalmente, se ha observado que en pacientes pediátricos con fiebre sin foco, la PCT muestra una AUC de 0,95 (punto de corte > 0,4 ng/mL) para la diferenciación entre infección vírica y bacteriana, frente a la PCR y la IL-6 (AUC 0,81 y 0,78 respectivamente)^(264, 265).

En relación ya con el caso que nos ocupa, la infección del tracto respiratorio inferior, la PCT ha demostrado capacidad diferenciadora entre una neumonía vírica y una neumonía bacteriana en fases iniciales de la enfermedad, con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 80% (AUC 0,75, frente a 0,59 para PCR). Por otra parte, los niveles de PCT disminuyen antes que la PCR tras el inicio de un tratamiento antibiótico adecuado, y el título es un indicador de gravedad y pronóstico⁽²⁶⁶⁻²⁶⁹⁾. La inclusión de la PCT en modelos multivariante que incluyen signos, síntomas y resultados de pruebas de laboratorio, la AUC asciende a 0,92⁽²⁷⁰⁾, si bien en el caso de la neumonía bacteriana atípica el incremento es sustancialmente menor y su valor, por tanto, también^(271, 272), como en el caso de las coinfecciones bacteria-virus⁽²⁷³⁻²⁷⁵⁾. La combinación de PCR con PCT y/o IL-6 no ha demostrado mejorar la sensibilidad diagnóstica, por lo que se proponen distintos puntos de corte en función de la patología sospechada, con diferentes sensibilidades y especificidades en cada caso.

Dado que infecciones virales pueden producir elevaciones superiores al punto de corte tradicional de infección bacteriana, considerado en 0,5 ng/mL, se ha considerado un punto de corte de 0,7 ng/mL como óptimo. Ya en 1999 se llevó a cabo un estudio en Francia comparando el empleo de PCT, IL-6, PCR e interferón alfa en el diagnóstico de infecciones víricas y bacterianas, mostrando la PCT los mejores resultados en relación al diagnóstico de neumonía bacteriana. Posteriormente, estudios realizados en Italia mostraron resultados similares, en los cuales se indicaba el punto de corte de 1 ng/mL para el diagnóstico de neumonía bacteriana en niños con edad superior a 5 años. Estos resultados son igualmente aplicables a la neumonía por Legionella, según el estudio de Franzin y Cabodi, confirmado posteriormente por Haeuptle. En

el caso concreto de las infecciones respiratorias, se ha comprobado que aquellos pacientes con niveles inferiores a 0,5 ng/mL presentan mayoritariamente una etiología no bacteriana, mientras que en caso de etiología bacteriana las cifras se encuentran generalmente por encima de 2 ng/mL, con una buena sensibilidad y especificidad (80%) en ambas situaciones. En caso de cifras situadas entre 1 y 2 ng/mL la PCT no muestra una clara distinción entre la neumonía producida por neumococo y la ocasionada por gérmenes atípicos. No obstante y pese a esta limitación, es un mejor biomarcador que los precedentes en el diagnóstico de neumonía bacteriana. Por otra parte, la evolución temporal del marcador es un mejor indicador de infección bacteriana y de gravedad (especialmente sepsis) que las cifras absolutas, dada su cinética de elevación rápida y su elevación persistente mientras se mantenga el estímulo inductor (de hecho, algunos autores han indicado un incremento en la mortalidad en caso de no existir un descenso en 4 días de la PCT con respecto al ingreso en pacientes adultos ingresados en unidades de cuidados intensivos). La PCT presenta, además, capacidad pronóstica, correlacionándose los valores superiores de PCT con una mayor gravedad del proceso neumónico, especialmente en aquellos casos con bacteriemia asociada.

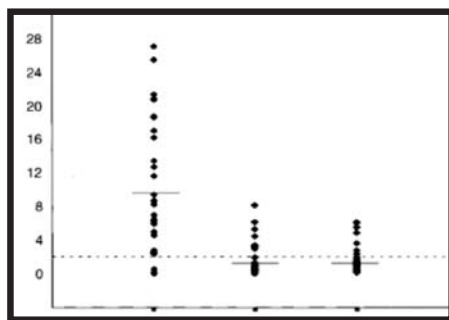


FIGURA 12. COMPARACIÓN DE LA PROCALCITONINA CON LA ETIOLOGÍA NEUMOCÓCICA (PRIMERA COLUMNA), BACTERIAS ATÍPICAS (SEGUNDA COLUMNA) Y VIRUS RESPIRATORIOS (TERCERA COLUMNA).

En pacientes inmunocomprometidos se ha demostrado que los signos y síntomas no son útiles en el diagnóstico diferencial, mientras que la PCT, con un punto de corte de 0,5 ng/mL tiene capacidad discriminativa, siendo ésta superior a la propia de la PCR (para la misma sensibilidad la especificidad es del 48%). Del mismo modo, en pacientes VIH positivos el estudio de Schleicher indicó que la PCT permite diferenciar entre tuberculosis y neumonía bacteriana, empleando un nivel de corte de 3 ng/mL. En este mismo estudio la PCR mostró igualmente utilidad, con un punto de corte de 246 mg/L. Si bien el uso de la PCT se ha extendido en los últimos años, existen muchos clínicos contrarios a su empleo, ya que consideran que la PCR no ha quedado obsoleta y el coste de la PCT es muy superior. Si atendemos a los numerosos estudios que comparan PCT y PCR en la práctica clínica, tan solo la PCT ha mostrado una verdadera capacidad discriminativa en pacientes con clínica respiratoria e infiltrados en la radiografía torácica, aunque el uso conjunto de ambos marcadores podría mejorar aún más el diagnóstico, según la publicación al respecto realizada por Müller. Metaanálisis recientes han confirmado una sensibilidad y especificidad muy superiores de la PCT en el diagnóstico de

neumonía con respecto a la PCR, con una utilidad especialmente evidente en la diferenciación entre neumonía típica y atípica, lo que justificaría plenamente el empleo de PCT sobre el de PCR.

Desde el año 2004 se han llevado a cabo estudios en adultos en relación al uso de la PCT como biomarcador orientativo con respecto al inicio de antibioterapia en pacientes con neumonía. Así, el estudio de Christ-Crain en Lancet (2004) establece una serie de puntos de corte e interpretaciones para los mismos en pacientes adultos (entre los cuales el punto de corte de 0,25 ng/mL sería el más importante a considerar):

PCT (ng/mL)	Infección bacteriana	Uso de antibióticos
< 0,1	Ausente	Muy desaconsejado
0,1-0,25	Improbable	Desaconsejado
0,25-0,5	Posible	Aconsejable inicio
>0,5	Presente	Muy recomendado

TABLA 9. RECOMENDACIÓN DE ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA (AÑO 2004).

Por otra parte, en el año 2010, también en Lancet aunque esta vez por parte del equipo de Lila Bouadma, se publicó el estudio PRORATA, basado en el análisis de la antibioterapia guiada por PCT en pacientes adultos ingresados en unidades de cuidados intensivos. En este interesante estudio se evidenció una menor mortalidad en los pacientes con antibioterapia guiada mediante PCT, si bien los puntos de corte fueron algo diferentes a los considerados inicialmente por Christ-Crain.

PCT (ng/mL)	Infección bacteriana	Inicio de antibióticos
< 0,25	Ausente	Muy desaconsejado
0,25-0,5	Improbable	Desaconsejado
0,5-1	Posible	Aconsejable inicio
>1	Presente	Muy recomendado

TABLA 10. RECOMENDACIÓN DE ANTIBIOTERAPIA EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA (AÑO 2010).

En Pediatría la situación es muy diferente a los adultos, por lo que los puntos de corte no deben ser considerados de forma automática del mismo modo, a diferencia de otras situaciones como podría ser la sepsis. Así, las bronquitis agudas, bronquiolitis, exacerbaciones de asma y la

neumonía adquirida en la comunidad, son diagnósticos muy frecuentes en los pacientes pediátricos y suponen una gran parte de la morbilidad y consumo de recursos a nivel general. Gran parte de la antibioterapia prescrita va dirigida a procesos respiratorios agudos, a pesar de su etiología predominantemente vírica, situación que constituye una de las causas principales de la diseminación de microorganismos multirresistentes en los últimos años.

Estudios en los cuales se ha realizado una búsqueda sistemática de microorganismos, tanto virus como bacterias, en relación con las cifras de PCT han demostrado tasas similares de infección viral en pacientes pediátricos con PCT inferior a 0,1 ng/mL y superior a 0,25 ng/mL (66 % Vs 63% respectivamente), con aislamiento bacteriano en hemocultivo en tan solo un 3% de los pacientes con PCT > 0,25 ng/mL. Por tanto, ¿se trata de infecciones virales agresivas y no hay infección bacteriana? ¿Existe una coinfección? La respuesta a estas cuestiones depende básicamente del sentido común: como ya se ha comentado en el capítulo precedente, existen estímulos inflamatorios no bacterianos capaces de elevar la PCT y, además, cabe la posibilidad de que se solapen infecciones víricas y bacterianas, como es el caso de las infecciones por adenovirus o por el virus gripal, actuando el IFN como inhibidor para la liberación de PCT. No obstante, la elección de puntos de corte superiores a 0,7 ng/mL conlleva un incremento en el número de falsos negativos hoy por hoy, por lo que no se puede recomendar otra cifra (a pesar de que la inmensa mayoría de neumonías neumocócicas asocian cifras superiores a 2 ng/mL) salvo que estudios posteriores demuestren su factibilidad.

El “gold standard” para el diagnóstico de neumonía, basado en criterios tradicionales, como son los signos clínicos, PCR, leucocitosis, cultivo y respuesta favorable tras el inicio de antibioterapia (situación que se da igualmente en las infecciones víricas, por otra parte), ha quedado totalmente obsoleto. En el momento actual, basándonos en la extrapolación de datos de los estudios previamente descritos, si un paciente pediátrico muestra infiltrados pulmonares en la RX de tórax, junto a clínica respiratoria, pero los niveles de PCT son bajos, podría considerarse una actitud expectante o una retirada de la antibioterapia de forma precoz si no se producen incrementos ulteriores, así como valorar otros diagnósticos, como son la neumonía vírica, atelectasias, etc.

La duración óptima de la antibioterapia en la neumonía no está establecida, variando entre pacientes, entre centros y según la gravedad del cuadro clínico, el microorganismo implicado, etc, si bien generalmente se considera entre 7 y 14 días en la mayoría de las guías clínicas, que por otra parte presentan un grado de adherencia variable por parte de los profesionales, que tienden a prolongar los tratamientos en muchos casos. Dado que la duración de la antibioterapia depende en muchos casos de factores clínicos no estandarizados y con una gran variabilidad interobservador, y que los cultivos microbiológicos son negativos en muchos casos, la suspensión precoz de la antibioterapia es un hecho excepcional en el momento actual.

Precisamente en el estudio de Bouadma se añadían nuevas recomendaciones con respecto al seguimiento, indicando que en caso de haber tomado la muestra inicial en fases muy precoces de la clínica es recomendable realizar una segunda determinación a las 6-12 h de la primera, así como la actitud a tomar en función de la evolución de la PCT a lo largo del ingreso.

PCT (ng/mL)	Manejo de antibióticos
< 0,25	Finalización de antibioterapia muy recomendada
Descenso > 80% con respecto al pico, o concentración 0,25-0,5	Finalización de antibioterapia aconsejada
Descenso < 80% con respecto al pico y concentración > 0,5	Se recomienda mantener la antibioterapia
Incremento en la concentración comparada con el pico y concentración > 0,5.	Se recomienda el cambio de antibioterapia

TABLA 11. GUÍA PARA EL MANEJO DE ANTIOTERAPIA EN PACIENTES ADULTOS CON NEUMONÍA (AÑO 2004).

Tanto en el estudio de Christ-Crain como en el de Bouadma se demostró una menor frecuencia de antibioterapia en el grupo de pacientes con infiltrados pulmonares guiado por PCT, así como una significativa reducción en el número de días de tratamiento con respecto al grupo control con un NNT de 3 aproximadamente.

Por tanto, tanto a nivel de urgencias como a nivel de hospitalización, la antibioterapia guiada por PCT conduce a un uso mucho más adecuado de la antibioterapia en pacientes adultos con infecciones del tracto respiratorio inferior, disminuyendo la prescripción de antibióticos innecesarios y permitiendo su suspensión más precoz según la evolución presentada. No obstante, son precisos estudios adicionales para confirmar la posible influencia de la PCT en la duración del tratamiento antibiótico en pacientes pediátricos con neumonía.

- **Adrenomedulina (ADM):** la dinámica de la PCT tiene valor pronóstico, dado que la elevación persistente se asocia con una peor evolución, mientras que el descenso precoz es favorable e indicativo de respuesta terapéutica. En adultos, según determinó Jensen, tanto la PCT como el incremento diario de la misma (especialmente esta última) eran predictores independientes de mortalidad a 90 días, con un riesgo relativo en caso de incremento durante 1 día de 1,8, durante 2 días de 2,2 y durante 3 días de 2,8. Los incrementos en PCR o recuento leucocitario no resultaron predictores de mortalidad ni de otras complicaciones. Sin embargo, existe un amplio solapamiento de valores de PCT en los distintos niveles de gravedad de la neumonía, con pequeñas diferencias en los niveles entre pacientes con éxito o sin él, lo que impide su uso como biomarcador pronóstico adecuado (si bien es excelente a la hora del manejo de antibioterapia).

La ADM es una hormona conformada por 52 aminoácidos, que presenta diversas funciones a nivel de diferentes órganos y sistemas, en respuesta a estímulos como son la isquemia, la hipoxia y el estrés celular. Así, a nivel pulmonar produce broncodilatación, a nivel cardíaco un incremento de la contractilidad y un descenso del gasto cardíaco, a nivel vascular vasodilatación, angiogénesis y disminución del daño oxidativo, a nivel hipofisario mayor liberación de oxitocina y prolactina y menor de ACTH, a nivel renal diuresis y natriuresis y a nivel cutáneo presenta acción antibacteriana, entre otras funciones. La adrenomedulina, miembro de la familia del gen CALC, es una de las sustancias vasodilatadoras más potentes conocidas.

Dadas todas estas funciones, su vida media y su estabilidad son muy limitadas (22 min), por lo que a nivel de laboratorio es mucho más interesante la proadrenomedulina medio-regional (MR-proADM), sin función conocida y, en consecuencia, con una mayor estabilidad (dado que sólo las sustancias bioactivas están sujetas a regulación sistémica estricta). La MR-proADM es estable a temperatura ambiente durante 3 días, a -4°C durante 2 semanas y a -20°C durante 12 meses.

Smith JG ⁽²⁷⁶⁾, encontró relación en los modelos de regresión logística entre la ADM y la edad, sexo, obesidad, estímulo inflamatorio y función renal, determinando los valores de referencia mediante tecnología TRACE en el intervalo 0,23-0,64 nmol/L. Los niveles de ADM se incrementan en pacientes con sepsis, así como en pacientes con neumonía. De hecho, estudios llevados a cabo por Christ-Crain han demostrado la elevación de la MR-proADM, correlacionándose su título con la gravedad y evolución posterior del proceso neumónico (capacidad pronóstica similar al PSI y mejor que el resto de parámetros clínicos y/o de laboratorio actuales).

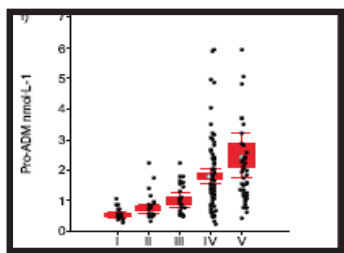


FIGURA 13. COMPARACIÓN DE PSI CON PROADM.

Entre los años 2009 y 2012 llevamos a cabo un estudio en el Hospital La Fe de Valencia, pendiente de publicación (fecha actual Mayo 2013), denominado ADM&CHARI (*MR-proADM in children with acute lower respiratory tract infections*), en el cual realizaban una determinación de MR-proADM en Urgencias a pacientes pediátricos con clínica de infección de tracto respiratorio inferior y realizaban un seguimiento del paciente durante 6 meses. Los autores encontraron diferencias significativas en el título de MR-proADM entre pacientes con neumonía (media 0,8 nmol/L, 95% IC 0,64-0,95) o sin ella (media 0,3, 95% IC 0,23-0,34).

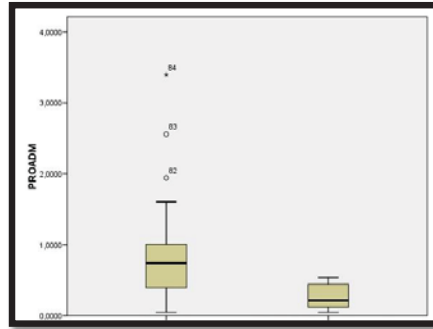


FIGURA 14. COMPARACIÓN DE PROADM EN PACIENTES CON NEUMONÍA BACTERIANA (IZQUIERDA) Y VIRAL (DERECHA).

Del mismo modo, analizando los pacientes con bronquiolitis aislada, encontraron diferencias significativas entre los pacientes con sibilancias en los 6 meses posteriores (media 0,53, 95% IC 0,4-0,66) o sin ellas (en la imagen se muestra en verde la recurrencia).

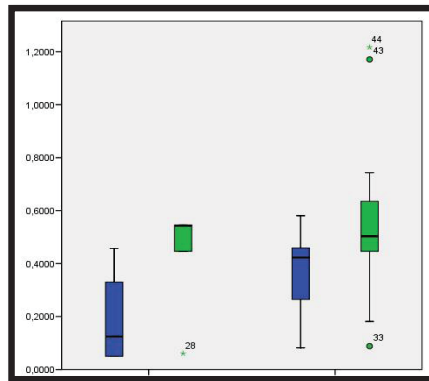


FIGURA 15. COMPARACIÓN DE PROADM EN PACIENTES CON PUNTUACIÓN EN EL SCORE SANT JOAN DE DEU DE BRONQUIOLITIS LEVE (IZQUIERDA) Y MODERADA-GRAVE (DERECHA). LAS COLUMNAS AZULES INDICAN LA AUSENCIA DE SIBILANCIAS RECURRENTES EN UN PERÍODO DE 6 MESES DE SEGUIMIENTO. LAS COLUMNAS VERDES INDICAN LA EXISTENCIA DE RECURRENCIAS.

Dentro del grupo de pacientes con neumonía bacteriana, los valores superiores correspondieron a pacientes con derrame pleural.

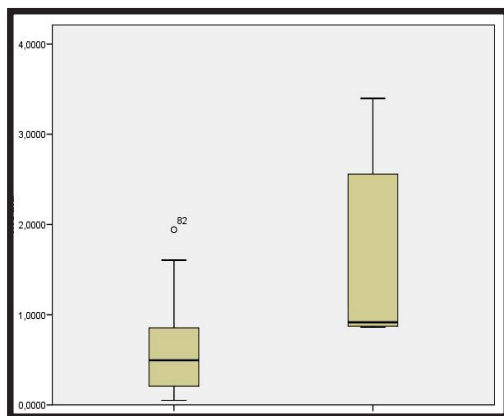


FIGURA 16. COMPARACIÓN DE PROADM EN PACIENTES CON DERRAME PLEURAL QUE NO REQUIRIÓ DRENAJE (IZQUIERDA) O QUE LO REQUIRIÓ (DERECHA).

- **Copeptina y propéptido atrial natriurético mediorregional (MR-PROANP):** la copeptina es un péptido glicosilado de 39 aminoácidos. Fisiológicamente contribuye a la formación adecuada de la estructura de AVP (hormona antidiurética arginina vasopresina) previa a su liberación al plasma, pero es mucho más estable y rápido y fácil de medir que la segunda. La medición de los niveles de copeptina ha demostrado utilidad en la monitorización de patologías cardiovasculares, así como en la sepsis y en la diabetes insípida. En adultos no se han encontrado variaciones en relación con la edad, oscilando su valor entre 1 y 13,8 pmol/L. No obstante, los valores son superiores en hombres que en mujeres y dependen del ejercicio y agua corporal total. En relación con la patología respiratoria, los niveles se incrementan en relación con la gravedad de la infección, siendo superiores en los pacientes con neumonía. De forma similar, los valores de MR-proANP han sido analizados como posible marcador pronóstico en pacientes adultos con neumonía. De hecho, el estudio multicéntrico internacional Bach analizó el uso conjunto de este marcador y PCT como herramienta para el diagnóstico diferencial entre la insuficiencia cardíaca congestiva y la neumonía. Del mismo modo, el estudio CAPNETZ, publicado en Thorax y en American Journal of Respiratory Critical Care in Medicine en 2010 muestra la posible utilidad de MR-proANP y copeptina como predictores a corto plazo y para la estratificación de riesgo a largo plazo de pacientes con neumonía, así como de MR-proADM como predictor de mortalidad a los 28 y 180 días.

- **Endotoxina y cortisol:** la cuantificación de endotoxina en el lavado broncoalveolar de pacientes que reciben ventilación mecánica (4 primeros días) es un buen predictor de neumonía asociada al respirador, según estudios realizados en adultos, al existir una estrecha relación entre dicha concentración y la cantidad de bacilos gram negativos. Por otra parte, Christ-Crain llevó a cabo un estudio en pacientes adultos con neumonía, en el cual los niveles de cortisol (tanto libre como total) mostraron una buena correlación con la gravedad y pronóstico del proceso infeccioso, así como con el PSI y otros parámetros de laboratorio, como la MR-proADM.
- **Conclusiones sobre los biomarcadores en pacientes pediátricos con infección del tracto respiratorio inferior:** la generalización en el uso de biomarcadores en los últimos años está permitiendo realizar diagnósticos cada vez más precoces y certeros en diversos ámbitos, así como optimizar el seguimiento de los pacientes. Con respecto a la neumonía, cada año se identifican nuevos marcadores prometedores para la estratificación de riesgo y pronóstico, entre los que destacan la PCT, principalmente, así como la MR-proADM, que actualmente presenta investigaciones más limitadas en el ámbito pediátrico, aunque muy prometedoras. La principal limitación en el uso de biomarcadores para el diagnóstico y monitorización de los pacientes con infecciones respiratorias es su coste. No obstante, el desarrollo de estrategias que valoren de forma global el riesgo-beneficio centrado en el paciente, así como la responsabilidad en su manejo en base a protocolos claros y consensuados, permitirá en un futuro próximo anular este factor, optimizando el manejo de este tipo de pacientes.

En las guías clínicas más recientes se recoge la escasa especificidad del recuento leucocitario en niños con neumonía, si bien se aconseja su determinación asociada a la detección de una posible anemia y/o trombocitopenia, que pueden guiar las intervenciones posteriores y servir para la identificación del síndrome hemolítico-urémico, rara complicación de la neumonía neumocócica ⁽²⁷⁷⁻²⁸⁰⁾. Independientemente de este último aspecto, se remarca la incapacidad de la elevación de los leucocitos para diferenciar entre infecciones virales y bacterianas ⁽²⁸¹⁾, así como de la existencia de infiltrados pulmonares radiológicos en pacientes con fiebre y leucocitosis sin signos clínicos de infección del tracto respiratorio inferior, que no puede atribuirse completamente a “neumonía oculta” ⁽²⁸²⁻²⁸⁴⁾. Aunque se reconoce el valor de la PCT como marcador, se indica su valor limitado en la diferenciación entre infección por bacterias inductoras de procesos menos graves e infecciones víricas, dada la amplia distribución de sus valores. No obstante, se apunta a la posible existencia de coinfecciones en pacientes con infecciones virales y PCT elevada ⁽²⁸⁵⁻²⁹⁰⁾ y al valor predictivo negativo elevado de neumonía con bacteriemia en caso de valores reducidos de la misma ⁽²⁹¹⁾.

En conclusión, algunas de las indicaciones generales que se pueden extraer son las siguientes:

- Hemograma: no indicado de rutina en todos los casos. Sólo en pacientes graves. (Recomendación Débil, Nivel de evidencia bajo).
- Reactantes de fase aguda: No deben usarse de forma aislada para diferenciar virus-bacterias (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia alto) y no están indicados de entrada en no ingresados. En casos más graves son útiles para el manejo clínico (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia bajo). Indicados en ingresados en conjunción con respuesta clínica para valorar respuesta terapéutica (Recomendación Débil, Nivel de evidencia bajo).

2.1.8. INDICACIÓN DE PRUEBAS RADIOLÓGICAS:

Las pruebas radiológicas no permiten diferenciar la neumonía bacteriana y la vírica y tampoco entre los diferentes patógenos existentes, por lo que no tienen un impacto significativo en la evolución clínica ⁽²⁹²⁻²⁹⁴⁾. Así, influyen en el tratamiento de aproximadamente un 25% de los pacientes valorados en Urgencias, pero no influyen en la decisión de hospitalización ^(295, 296). De hecho, aún son menos útiles cuando los datos de la anamnesis y el examen clínico son consistentes con el diagnóstico de neumonía ⁽²⁹⁷⁾.

Se ha descrito la existencia de infiltrados radiológicos en un 5-19% de los niños con fiebre en ausencia de taquipnea, hipoxemia, distrés respiratorio y otros signos de infección del tracto respiratorio inferior, lo que se ha denominado en muchos estudios “neumonía oculta”. Tras la vacunación heptavalente dicho fenómeno disminuyó de un 15% a un 9% en menores de 5 años ^(284, 298, 299). Su presencia es más frecuente en caso de tos, fiebre > 5 días, fiebre > 39°C axilar y leucocitosis (> 20.000 leucocitos/mL).

La tasa de confirmación radiológica de neumonía en pacientes con sibilancias es baja (5%), especialmente en ausencia de fiebre (2%). En caso de fiebre y sibilancias, se detectan infiltrados en el 7% de los pacientes sin hipoxemia y en el 20,6% de los pacientes con hipoxemia (definida como pulsioximetría < 92%) ⁽³⁰⁰⁾. No se recomienda por tanto la realización de radiografías para el diagnóstico de neumonía de forma rutinaria en pacientes con sibilancias y ausencia de fiebre o hipoxemia.

El dolor abdominal es en ocasiones el síntoma predominante en niños con neumonía, especialmente en menores de 5 años. En aquéllos con dolor abdominal inexplicado, especialmente si existe taquipnea, tos o fiebre se puede considerar la realización de radiografías de tórax ⁽³⁰¹⁾.

La valoración de las radiografías de tórax es subjetiva, con gran variación entre los expertos en relación con la presencia o no de características compatibles con neumonía ⁽³⁰²⁻³⁰⁷⁾. Existe un mayor consenso en cuando a la existencia de consolidación alveolar ^(308, 309). La identificación de infiltrados en la radiografía por clínicos comparado con su valoración por radiólogos no aporta diferencias significativas desde el punto de vista del manejo posterior ⁽³¹⁰⁾.

Las radiografías laterales de tórax no están indicadas de forma rutinaria en pacientes pediátricos.

Las radiografías de control no están indicadas en niños que se recuperan sin incidencias de un proceso neumónico, ya que las anomalías pueden persistir durante mucho tiempo. De hecho, en un 10-30% de los pacientes persisten a las 3-6 semanas de la radiografía inicial ⁽³¹¹⁻³¹⁵⁾ y dichas imágenes no alteran el manejo clínico subsiguiente. Los hallazgos persistentes más comunes son los infiltrados intersticiales y las atelectasias. Sin embargo, el colapso lobar o la neumonía recurrente del mismo lóbulo pueden beneficiarse de controles seriados, ya que pueden relacionarse con procesos obstructivos u otras anomalías anatómicas ⁽³¹⁶⁾.

En relación a las pruebas radiológicas, por tanto, algunas conclusiones que se pueden extraer son:

- No ingresados: no indicadas de entrada (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia alto). Indicadas posteroanterior y lateral si hipoxemia o distrés respiratorio significativo, así como en caso de fallo de antibioterapia inicial para verificar presencia o ausencia de complicaciones (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia moderado).
- Ingresados: posteroanterior y lateral en todos los pacientes (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia moderado).
- Seguimiento: no indicados los controles de rutina (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia moderado). Indicados en caso de no mejoría clínica, persistencia de fiebre o empeoramiento progresivo 48-72 h tras el inicio de antibioterapia (Recomendación Fuerte, Nivel de evidencia moderado).

2.1.9. INDICACIÓN Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO:

Todos los pacientes con un diagnóstico clínico claro de neumonía deben recibir tratamiento antibiótico, dado que es imposible diferenciar la etiología viral de la bacteriana. No obstante, en pacientes menores de 2 años con síntomas leves de infección del tracto respiratorio inferior puede obviarse su administración, siempre y cuando se realice un control estricto de la clínica (lo que requiere un seguimiento por un pediatra con conocimiento adecuado del paciente y valoración continuada) y se revise esta actitud en caso de empeoramiento o persistencia de los síntomas (esta actitud es aún más procedente en pacientes que han recibido la vacunación antineumocócica) ⁽³¹⁷⁾.

El fármaco de primera elección es la penicilina o la amoxicilina. La prevalencia de cepas resistentes varía ampliamente entre países. Así, en el Reino Unido el neumococo resistente incrementó su presencia hasta alcanzar el 6,7% en el año 2000, con un descenso posterior hasta el 4% en el año 2007. En contraste, las tasas de prevalencia en Francia y España suelen ser del 25-50%, aunque en este último país la tasa de resistencias ha disminuido en la última década por el uso racional de antibióticos y la introducción del la vacuna heptavalente. De hecho, en el estudio multicéntrico nacional SAUCE se aprecia un marcado descenso de la resistencia, que ha pasado del 20% en 2001-2002 al 0,9% en 2006-2007 ⁽³¹⁸⁾, si bien se han incrementado recientemente algunos serotipos no incluidos en la vacuna, que no son susceptibles a penicilinas ^(319, 320).

Alternativas a la amoxicilina con el amoxi-clavulánico y las cefalosporinas. Los macrólidos suelen reservarse para los pacientes con sospecha de *Mycoplasma* / *Chlamydia*, de forma combinada en pacientes graves y/o en pacientes de cualquier edad que no han respondido al tratamiento empírico inicial. En pacientes con gripe asociada se recomienda el uso de amoxi-clavulánico ⁽³²¹⁻³⁶¹⁾.

Aunque no parece haber diferencias en la respuesta a las pautas tradicionales de antibioterapia en pacientes con cepas de neumococo resistente a penicilina, los estudios están limitados, ya que la mayoría de ellos incluyen pacientes que no han recibido betalactámicos orales de forma exclusiva.

Dado que la resistencia no depende de la producción de betalactamasas, la asociación de ácido clavulánico no supone ningún beneficio añadido. Las cepas parcialmente sensibles pueden tratarse con amoxicilina a 80-100 mg/kg/día o cefotaxima-ceftriaxona a dosis estándar. Las cepas con alta resistencia requieren cefotaxima-ceftriaxona o altas dosis de vancomicina (o una fluorquinolona). El cefaclor y la cefixima no son adecuadas.

Por otra parte, la resistencia del neumococo ante la eritromicina es elevada, aunque ha disminuido del 42,7% en 2001 al 26,6% en 2008. En España el fenotipo predominante es el MLSB (90% de cepas resistentes), que afecta a todos los macrólidos y es independiente de los incrementos de dosis. La resistencia es aún mayor si se acompaña de resistencia a penicilina.

Los estudios realizados al respecto de la duración de la antibioterapia se basan en las pruebas terapéuticas llevadas a cabo previamente a la comercialización de nuevos antibióticos, con un régimen estándar de 10 días, habitualmente ⁽³⁶²⁾. Los estudios comparativos de pautas breves con determinación etiológica exhaustiva son inexistentes en países desarrollados.

De forma general se considera que el tratamiento oral es seguro y efectivo incluso en pacientes con neumonía grave. El tratamiento intravenoso se indica en pacientes que no pueden tolerar la antibioterapia oral (vómitos, por ejemplo) o que presentan sepsis o neumonía complicada. Los tratamientos parenterales incluyen la ampicilina, el amoxi-clavulánico, la cefuroxima y la cefotaxima o ceftriaxona.

La duración del tratamiento parenteral antes del paso a oral se basa en la gravedad de la presentación inicial y la rapidez de la mejoría clínica. La mayoría de los clínicos se basan en la mejoría de la fiebre, tos, taquipnea, requerimientos de O₂, actividad general y apetito, así como en la reducción del recuento leucocitario, PCR u otros biomarcadores.

En ausencia de bacteriemia y de focos secundarios el paso a antibioterapia oral puede realizarse si no hay incidencias asociadas a los 2-3 días del inicio del tratamiento parenteral ⁽³⁶³⁾.

Las infecciones por SAMR requieren tratamientos más prolongados ⁽³⁶⁴⁾. Las infecciones complicadas con derrame, empiema o absceso pulmonar requieren igualmente pautas superiores a 10 días, aunque aquí existen mayores discrepancias, ya que algunos autores tratan durante 7-10 días adicionales a la resolución de la fiebre los empiemas o derrames adecuadamente drenados, mientras que otros recomiendan pautas de 4-6 semanas. En el caso de los abscesos pulmonares no hay pautas concretas.

2.1.10. ELEMENTOS A CONSIDERAR COMO SIGNO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO (ver punto 2.1.15 para aspectos más detallados):

Signos síntomas y clínicos como la fiebre (persistente o con reaparición con temperatura muy elevada), frecuencia respiratoria – esfuerzo respiratorio, requerimientos de O₂ y pulsioximetría deben demostrar mejoría a las 48-72 horas ⁽³⁶⁵⁾. Una frecuencia respiratoria adecuada pero asociada a un elevado disconfort y agitación son indicativos de mala evolución e hipoxia (efecto respiratorio). Estos hallazgos clínicos deben acompañarse de mejoría en los marcadores de laboratorio, como la PCR y/o PCT, con las limitaciones previamente indicadas ⁽³⁶⁶⁾.

2.1.11. DIAGNÓSTICO DE DERRAME PLEURAL:

El derrame pleural es una colección de líquido en el espacio pleural, asociada a una neumonía subyacente. El empiema paraneumónico es una colección de pus en el espacio pleural, asociado a una neumonía subyacente ⁽³⁶⁷⁾. LA incidencia de derrame pleural es del 2-12% ⁽³⁶⁸⁻³⁷⁰⁾ en algunas series, mientras que en otras se estima que entre el 0,6 y el 2% de las neumonías progresan a empiema pleural, con desarrollo de derrame pleural paraneumónico hasta en el 40% de los pacientes ingresados ⁽³⁷¹⁻³⁷⁴⁾. En relación a la etiología, otros autores apuntan que puede darse en el 20% de las neumonías por *M.pneumoniae* y en el 10% de las neumonías virales ^(58, 375), si bien por sus características no suele requerir drenaje en estos casos. La incidencia en la neumonía bacteriana es del 50% aproximadamente.

Los derrames pleurales se sospechan en base a la anamnesis y examen clínico, con fiebre prolongada, dolor torácico y dolor abdominal ^(376, 377). Cuando hay derrame pleural suele asociar un empeoramiento del estado general, con un incremento en la frecuencia de dolor pleurítico, que afecta a la movilidad del hemitórax afectado. El examen clínico puede mostrar signos de líquido pleural, incluyendo matidez a la percusión, disminución del murmullo vesicular y cambios en la cualidad de los sonidos y la transmisión de la voz a través del fluido.

La radiografía de tórax, incluyendo la proyección en decúbito lateral debe realizarse para confirmar la presencia de líquido pleural en niños con neumonía. Si existen dudas en el diagnóstico diferencial entre opacificación pulmonar y derrame pleural se puede realizar ecografía torácica o TAC, siendo preferible la primera opción al evitar radiación ionizante.

2.1.12. DETERMINACIÓN DE NECESIDAD DE DRENAJE PLEURAL:

Si existen dudas acerca de la naturaleza del derrame, debe realizarse toracocentesis con examen citológico. Si se trata de un empiema, suele requerir drenaje.

El drenaje del derrame produce descenso de la fiebre, de la inflamación y de la estancia hospitalaria ^(378, 379).

El tamaño del derrame y el grado de compromiso respiratorio son los factores fundamentales que determinan el manejo. Los derrames pequeños suelen responder al tratamiento antibiótico, mientras que los derrames moderados y grandes suelen requerir drenaje.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Aunque la clasificación del tamaño del derrame es cualitativa y arbitraria, se asumen prácticamente los mismos valores que en el paciente adulto ⁽³⁸⁰⁻³⁸³⁾.

En ausencia de desplazamiento mediastínico, sólo el 27% de los pacientes con derrame pleural moderado requieren drenaje.

La aspiración simple y el drenaje suelen ser insuficientes en aquellos casos en que ocupa > 40% del hemitórax ⁽³⁸⁴⁾.

Existen datos escasos en pacientes con derrame pleural moderado manejado sin drenaje.

En derrames de gran tamaño, la presencia de líquido con loculaciones u organizado indica la necesidad de tratamiento coadyuvante y se asocia con evoluciones más tórpidas. El estudio de imagen de elección para valorar la posible existencia de loculaciones es la ecografía torácica. En pacientes con loculaciones el uso de antibióticos aislados, con o sin colocación de tubo de drenaje, se asocia con estancias más prolongadas y complicaciones que en pacientes con ausencia de loculaciones ⁽³⁸⁵⁾, requiriendo en un mayor número de ocasiones toracostomía ⁽³⁸⁶⁾. No obstante otros autores no han encontrado relación entre la existencia de loculación y la necesidad de drenaje ⁽³⁸⁷⁾.

Anatomía del espacio pleural	Bacteriología del líquido pleural	pH del líquido pleural	Categoría	Riesgo de mala evolución	Necesidad de drenaje
Mínimo derrame libre de < 1 cm (vista lateral)	Desconocido	Desconocido	1	Muy bajo	No
Derrame moderado libre (>1 cm y <50% del hemitórax)	Negativo	Mayor de 7,2	2	Bajo	No
Derrame grande (>50% del hemitórax) o compartimentado	Gram o cultivo positivos	Menor de 7,2	3	Moderado	Sí
Irrelevante	Pus	Irrelevante	4	Alto	Sí

TABLA 12. CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON DERRAME PLEURAL ⁽³⁸⁸⁾.

2.1.13. PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL LÍQUIDO PLEURAL:

La única determinación que ha demostrado asociarse con cambios en la evolución es el pH del líquido pleural. Así, en pacientes con $\text{pH} < 7,2$ es más frecuente la necesidad de drenaje⁽³⁸⁹⁾. El resto de determinaciones bioquímicas en niños con derrames paraneumónicos no son necesarias.

En caso de sospecha de otras etiologías, como tuberculosis o neoplasias, se realizará recuento celular y citología^(390, 391).

2.1.14. MÉTODO DE DRENAJE:

Depende de la experiencia local. En principio en derrames no loculados el drenaje inicial con tubo torácico es una buena opción, aunque puede asociarse terapia adyuvante.

Los derrames loculados requieren terapia adyuvante, con instilación de agentes fibrinolíticos y/o VATS, sin existir diferencias claras entre ambos métodos actualmente⁽³⁹²⁻³⁹⁷⁾.

En caso de persistencia de derrames grandes o moderados y compromiso respiratorio creciente a pesar de 2-3 días de manejo con tubo torácico y fibrinolíticos está indicada la resiliación de VATS, toracotomía o decorticación.

La fiebre aislada no es indicación de fallo terapéutico.

Son criterios para la retirada del drenaje la ausencia de pérdidas aéreas y el drenaje inferior a 1 mL/kg/24 h, calculado en base a las últimas 12 horas, o 25-60 mL totales en un período de 24 horas^(398, 399).

2.1.15. MANEJO DEL PACIENTE QUE NO RESPONDE AL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA:

La decisión de considerar a un paciente como no respondedor al tratamiento de una neumonía vírica o bacteriana se basa en la interpretación por el clínico del curso del paciente y, en ocasiones, de datos de laboratorio comparados con los adquiridos al inicio del tratamiento.

En pacientes con infección del tracto respiratorio inferior de etiología bacteriana no complicada el 90% de los pacientes queda afebril a las 48 horas de iniciar el tratamiento antibiótico y tan solo un pequeño porcentaje requiere ingreso hospitalario⁽⁴⁰⁰⁾. Por tanto, se recomienda una valoración clínica por parte del pediatra a las 48 horas⁽⁴⁰¹⁾.

Se considera habitualmente como no respondedor a qué que no presenta mejoría en las primeras 48-72 h (sin claro empeoramiento) o asocia un empeoramiento clínico significativo en cualquier momento desde el inicio del tratamiento.

La frecuencia de no respuesta no se ha descrito con precisión, aunque se suele atribuir un 5-15% en niños hospitalizados⁽⁴⁰²⁾.

El juicio clínico es clave en la definición de no respuesta, pero se ve influido por hallazgos de laboratorio y/o radiológicos. Los pesos relativos de estos factores en la decisión de considerar un paciente como no respondedor varían con la edad, el lugar de tratamiento (ambulatorio, sala general, UCI), la gravedad de la presentación clínica y finalmente la tasa de deterioro clínico o duración de la falta de mejoría.

Los siguientes factores influyen en la decisión de considerar como no respondedor un paciente a las 48-72 horas:

- **Signos vitales y SatO₂ (45):**
 - Persistencia o incremento en el patrón de fiebre.
 - Incremento de frecuencia respiratoria, quejido, retracciones torácicas, cianosis.
 - Persistencia de taquicardia.
 - SatO₂ menor del 90% con FiO₂ 0,21. Necesidad de O₂ suplementario o ventilación.

- **Signos y síntomas sistémicos:**
 - Aspecto “tóxico” basado en el examen clínico o alteración del nivel de consciencia.
 - Dolor torácico.
 - Incapacidad para la tolerancia oral e hidratación.
 - Extensión de la alteración auscultatoria o ausencia de ruidos respiratorios o matidez a la percusión.

- **Hallazgos de laboratorio y/o radiológicos:**
 - Recuento leucocitario, considerando el porcentaje de neutrófilos inmaduros.
 - Niveles de PCT y/o PCR.
 - Aislamiento de un germen patógeno en cultivo (la no respuesta puede deberse a resistencia al antibiótico, exposición inadecuada al fármaco en el tejido infectado, drenaje inadecuado de empiema o absceso, o duración inadecuada del tratamiento).
 - Incremento en la afectación parenquimatosa, presencia o incremento de líquido pleural, desarrollo de absceso pulmonar o desarrollo de neumonía necrotizante documentada mediante radiografía torácica, ecografía o TAC.

En caso de ausencia de respuesta se debe valorar nuevamente la gravedad clínica para determinar el nivel de atención necesario. La monitorización debe incluir la fiebre, frecuencia respiratoria, distrés respiratorio (retracciones, quejido) y la hipoxemia (pulsioximetría). Se debe valorar igualmente la respuesta global en términos de actividad, apetito e hidratación.

Es fundamental considerar la idoneidad del tratamiento inicial, así como su dosificación y la realidad de su administración.

Los pacientes tratados inicialmente mediante antibioterapia oral ambulatoria pueden estar infectados por gérmenes no susceptibles a dicho tratamiento, pudiendo requerir alternativas o tratamientos bactericidas o antivirales adicionales.

En caso de niños no respondedores con neumonía moderada o grave se debe realizar una radiografía torácica, especialmente si hay evidencia clínica de esfuerzo respiratorio importante, incremento en la superficie de auscultación alterada o matidez a la percusión en áreas donde no estaba presente previamente. En caso de pacientes ambulatorios se realizará una radiografía lateral y posteroanterior. Si se sospecha derrame pleural moderado o de gran tamaño está indicada la realización de ecografía torácica. Si se sospecha una masa pulmonar, absceso pulmonar o neumonía necrotizante se debe realizar TAC.

En caso de derrame sin respuesta se debe realizar cultivo del líquido, Gram y PCR si está disponible ^(403, 404).

El fallo del tratamiento inicial debe hacer incrementar la cobertura antibiótica. Así, los tratados inicialmente con ampicilina pueden recibir cobertura con clindamicina adicional (si clínica moderada) o vancomicina (si clínica grave o amenazante para la vida). En caso de pacientes con SAMR tratados con vancomicina, se incrementará la dosis ⁽⁴⁰⁵⁾.

En caso de sospecha de coinfección viral su determinación puede ser beneficiosa. En caso de pacientes con virus gripal y ausencia de respuesta al oseltamivir, se debe iniciar un tratamiento alternativo, como el zanamivir.

Existe preocupación de forma general acerca de la posible influencia de las cepas de neumococo resistente a penicilina en la mala respuesta al tratamiento. Sin embargo, hay estudios en los cuales no se han encontrado diferencias en el porcentaje de niños tratados a nivel hospitalario con penicilina o ampicilina cuando el neumococo era susceptible o resistente a penicilina, dado que la concentración de penicilina o amoxicilina alcanzada con las dosis habituales intravenosas es mucho mayor que la concentración mínima inhibitoria para la inmensa mayoría de cepas resistentes ⁽⁴⁰⁶⁾.

Las principales complicaciones de la neumonía son:

- Derrame pleural y empiema (ver apartados previos).
- Neumonía necrotizante: complicación actualmente en aumento ⁽⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹⁾. Predisponen a ella la presencia de quistes congénitos, secuestro pulmonar, bronquiectasias, trastornos neurológicos e inmunodeficiencias.
- Sepsis o infección metastásica (como consecuencia de la bacteriemia secundaria al proceso neumónico). En pacientes con infección por S.aureus se deben considerar especialmente la osteomielitis y la artritis séptica.
- Síndrome hemolítico urémico: sospechar en caso de palidez, anemia marcada y anuria, en pacientes con neumonía neumocócica ⁽⁴¹⁰⁾.
- Secuelas a largo plazo: en pacientes con neumonía grave, empiema y absceso pulmonar se pueden dar áreas de fibrosis o bronquiectasias, por lo que debe realizarse un seguimiento estrecho.
- Neumatoceles con neumotórax asociado: en pacientes con neumonía por S. aureus, aunque la evolución suele ser buena, con función pulmonar normal. La neumonía por S. aureus obliga a descartar posibles inmunodeficiencias subyacentes.

2.1.16. MANEJO DE ASPECTOS ADICIONALES TERAPÉUTICOS:

En pacientes que no pueden recibir alimentación por vía oral de forma normal, se debe tener en cuenta que la presencia de una sonda nasogástrica aumenta el compromiso respiratorio ^(411, 412) tanto en lactantes como en niños de mayor edad (si bien en estos últimos el compromiso será menor dado el mayor calibre nasal). Por tanto, aunque la sonda nasogástrica ofrece beneficios nutricionales para los pacientes en comparación con la fluidoterapia, su uso debe limitarse en pacientes más graves.

En pacientes con neumonía que reciben fluidoterapia, se deben valorar el sodio, potasio, urea y creatinina basales, así como realizar controles periódicos, dado que los niveles de sodio pueden ser bajos en pacientes con neumonía, debido o bien a una secreción inadecuada de hormona antidiurética o bien a una depleción de sodio ⁽⁴¹³⁾.

La fisioterapia es contraproducente en pacientes con infección del tracto respiratorio inferior, asociándose incluso a una mayor duración de la fiebre que en pacientes control ⁽⁴¹⁴⁾ sin mejorar otros aspectos evolutivos del proceso neumónico. Sin embargo, la posición semiincorporada permite expandir mejor los pulmones y mejorar el distrés respiratorio.

2.1.17. CRITERIOS DE ALTA HOSPITALARIA:

Los siguientes criterios son los más comunmente empleados:

- Descenso de la fiebre (afebril en las últimas 24 horas).
- No necesidad de O₂ suplementario en las últimas 24 horas.
- Adecuada ingesta oral y de líquidos en las últimas 24 horas.
- Retirada de drenaje pleural y ausencia de fugas aéreas en las últimas 24 h tras la retirada del tubo.

No obstante, los criterios de estabilidad en el curso del tratamiento no están bien definidos.

Así, la fiebre puede persistir muchos días a pesar del tratamiento adecuado, especialmente en niños con neumonía complicada ^(415, 416).

La disminución del umbral para el cual se considera “estable” la temperatura no altera el tiempo de alta hospitalaria ⁽⁴¹⁷⁾. No obstante, dado que es un signo de buena evolución de la neumonía bacteriana, puede usarse para documentar la misma en ausencia de microorganismos identificados.

Existe una gran variabilidad en lo que se considera una SatO₂ adecuada para alta hospitalaria. El uso de un punto de corte de 90% se recomienda para las infecciones virales ⁽⁴¹⁸⁾, dado que caídas bajo esta cifra implican un descenso rápido en la oxigenación, según la curva de disociación de la hemoglobina.

En el caso de los niños se debe comprobar la tolerancia oral al antibiótico ^(419, 420), dado que muchos de ellos lo vomitan por su sabor desagradable.

2.2 REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA EN RELACIÓN A LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE ETIOLOGÍA BACTERIANA EN BASE A LOS POSTULADOS DE LA DECLARACIÓN PRISMA.

En Julio de 2009 se publicó la Declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis), actualización de la Declaración QUORUM (Quality Of Reporting Of Meta-analysis) de 1999, que fue diseñada inicialmente para mejorar la calidad de la presentación de los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Ambas declaraciones consisten en una lista de comprobación estructurada, compuesta en la más antigua de 18 ítems y en la declaración PRISMA de 27 ítems, que los autores de metaanálisis y los editores de las revistas que los publicasen deberían considerar, sintetizando el proceso en un diagrama de flujo. A pesar de que las evidencias acerca de su impacto en la mejoría de la calidad de los metaanálisis es muy reducida, el hecho de que se lleven a cabo revisiones y actualizaciones periódicas remarca la importancia que se otorga a estos aspectos por parte de las editoriales y los propios investigadores.

En la Declaración PRISMA, a diferencia de QUORUM, el texto se acompaña de un documento donde se detalla y justifica la importancia de cada uno de los ítems propuestos, así como el proceso seguido para la elaboración del conjunto de éstos, texto que sirve igualmente de orientación sobre los pasos a seguir para realizar una adecuada revisión sistemática (terminología, formulación de la pregunta de investigación, identificación de los estudios, extracción de los datos, calidad de los estudios y, finalmente, riesgo de sesgo).

A continuación se detallan los ítems de la Declaración PRISMA, así como el diagrama de flujo a seguir. Finalmente, se añaden los resultados de una revisión sistemática en relación a los parámetros diagnósticos de infección del tracto respiratorio inferior de etiología bacteriana en niños, basados en la aplicación de las indicaciones de la citada Declaración PRISMA ⁽⁴²¹⁻⁴²³⁾.

Apartado	Nº	ítem
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.
Resumen estructurado	2	Antecedentes, objetivos, fuente de los datos, criterios de elegibilidad, participantes, intervención, evaluación, métodos de síntesis, resultados, limitaciones, conclusiones, implicaciones y número de registro de la revisión.
Justificación	3	En el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.
Objetivos	4	Pregunta explícita a contestar (PICOS: Participants, Intervention, Comparisons, Outcomes, Study design).
Protocolo y registro	5	Dirección web y disponibilidad. Número de registro.
Criterios de elegibilidad	6	Características de los estudios (PICOS, duración del seguimiento) y otras características.
Fuentes de información	7	Bases de datos, períodos de búsqueda, estudios adicionales, fecha de realización.
Búsqueda	8	Estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, con límites temporales.

TABLA 13. ÍTEMS 1 A 8 DE LA DECLARACIÓN PRISMA.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Apartado	Nº	ítem
Selección de los estudios	9	Proceso de selección (cribado y elegibilidad).
Proceso de extracción de datos	10	Formularios pilotados, por duplicado y de forma independiente, etc.
Lista de datos	11	Todas las variables para las que se buscaron datos (PICOS, financiación). Simplificaciones realizadas.
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Métodos empleados a nivel de los estudios o de los resultados.
Medidas de resumen	13	Razón de riesgos, diferencia de medias.
Síntesis de resultados	14	Métodos de manejo de datos y combinación de resultados, con medidas de consistencia si es posible.
Riesgo de sesgo entre estudios	15	Cualquier evaluación de riesgo de sesgo que pueda afectar a la evidencia acumulativa (sesgo de publicación o comunicación selectiva).
Análisis adicionales	16	Descripción de los mismos (análisis de sensibilidad, metarregresión, etc).
Selección de estudios	17	Diagrama de flujo.
Características estudios	18	Tamaño, PICOS, duración del seguimiento, citas bibliográficas.
Riesgo de sesgo en estudios	19	Datos de cada estudio y, si disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados.
Resultados de estudios individuales	20	Para cada resultado de cada estudio dato resumen para cada grupo de intervención y estimación del efecto con intervalo de confianza, idealmente mediante diagrama de bosque.
Síntesis de resultados	21	Resultados de todos los metaanálisis realizados, con intervalos de confianza y medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre estudios	22	Resultados de cualquier evaluación del riesgo (ver 15).
Análisis adicionales	23	Resultados de cualquier análisis adicional (sensibilidad, de subgrupos, ec) (ver 16).
Resumen de la evidencia	24	Resumen de hallazgos principales. Fortaleza de las evidencias. Relevancia para grupos clave.
Limitaciones	25	Limitaciones de los estudios y resultados. Limitaciones de la revisión.
Conclusiones	26	Interpretación general de resultados en el contexto de otras evidencias. Implicaciones futuras investigaciones.
Financiación	27	Fuentes de financiación de la revisión sistemática y otros apoyos.

TABLA 14. ÍTEMS 9 A 27 DE LA DECLARACIÓN PRISMA.

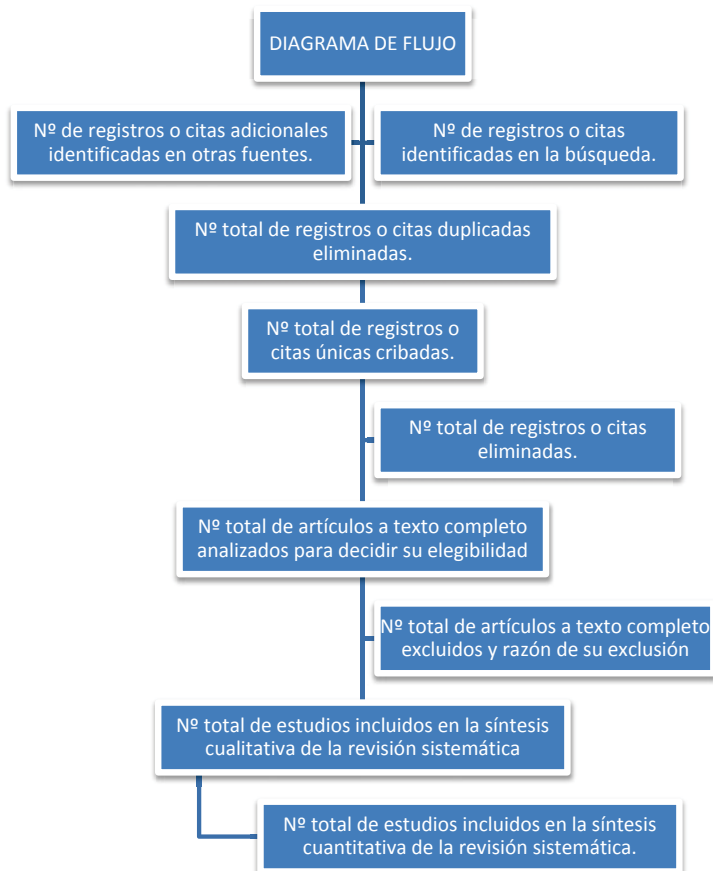


FIGURA 17. ALGORITMO DE LA DECLARACIÓN PRISMA.

En el año 2010, Tim Lynch y su equipo en Canadá realizaron una revisión sistemática acerca de los parámetros diagnósticos de neumonía bacteriana en la edad pediátrica ⁽⁴²⁴⁾. En la introducción a la misma se especifica que es difícil determinar si la etiología de la neumonía en un paciente determinado es bacteriana o no ^(425, 426) dado que, aunque los síntomas y signos clásicos de uno u otro tipo pueden ser útiles, son habitualmente subjetivos e imprecisos, lo que no garantiza un adecuado uso de los antibióticos ⁽⁵⁸⁾, lo que coincide plenamente con la extensa revisión bibliográfica reseñada previamente. Del mismo modo, los autores indican que no existe un gold standard clínicamente aceptable para el diagnóstico de neumonía bacteriana, pese a lo cual la inmensa mayoría de los diagnósticos radican en la observación de signos físicos y evidencias radiológicas. Dado que el marcador ideal de neumonía bacteriana debería ser preciso, mínimamente invasivo y rápidamente disponible, no existe hasta la fecha ningún gold standard aislado en el que el médico pueda basarse de forma exclusiva para diagnosticar y, en

consecuencia, tratar, la neumonía bacteriana. Tampoco las combinaciones de signos físicos y radiológicos son útiles como gold standard.

Los objetivos de la revisión sistemática fueron:

- 1) Identificar y categorizar los estudios que emplean un único test o múltiples tests como gold standard para determinar la precisión de otros tests.
- 2) Según el gold standard empleado, determinar la precisión de los otros tests para el diagnóstico de neumonía bacteriana en Pediatría.

La revisión se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA ya reseñados, adquiriendo los datos a través de trabajos previamente publicados, sin emplear datos de pacientes u hospitalarios y se emplearon como criterios de búsqueda las combinaciones de los siguientes términos (desde el inicio de cada una de las bases de datos electrónicas hasta mayo de 2008): “pneumonia”, “bacteria”, “community acquired pneumonia”, “lower respiratory tract infection”, “pneumococcal”, “diagnosis”, “accuracy”, “sensitivity”, “reliability”, “specificity”, “false/true positive/negative”, “predictive value”, “observer variation”, “likelihood functions/ ratios”, “ROC curve”, “receiver operating characteristic”, “child”, “adolescent”, “infant”, “minors”, “pediatrics”, “nurseries”, “youth”, “nursery”, “nurseries”, “toddler”, “clinical trials”, “cohort studies”, “case-control studies”, “comparative”, “evaluation studies”, “prospective”, “retrospective” y “follow up”. No hubo restricciones de idioma. Se realizó la búsqueda igualmente en otros enlaces, correspondientes a las páginas web de las organizaciones profesionales y científicas relacionadas, junto con las bases de datos analizadas que se muestran a continuación.

Dos revisores realizaron de forma independiente la búsqueda y valoraron su idoneidad, considerando para su inclusión aquéllos documentos que cumpliesen los siguientes 3 criterios:

- Pacientes con edad comprendida entre 1 mes y 18 años de edad.
- Capacidad de construir una tabla 2x2.
- Valoración de neumonía típica y atípica mediante gold standard radiográfico, hematológico, inmunológico, microbiológico y/o clínico (signos y síntomas).

Dada la ausencia de gold standard definido que pudiese diferenciar de forma adecuada entre neumonía bacteriana o no bacteriana, todas las combinaciones de tests fueron incluidas y se valoró como variable de salida principal la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, con sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Para cada estudio individual construyeron una tabla de 2x2 y si existían múltiples estudios con la misma prueba diagnóstica se indicaron los pesos de cada uno de ellos en la sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Los autores identificaron 5989 referencias, a las cuales aplicaron el diagrama de flujo PRISMA, según se indica a continuación.

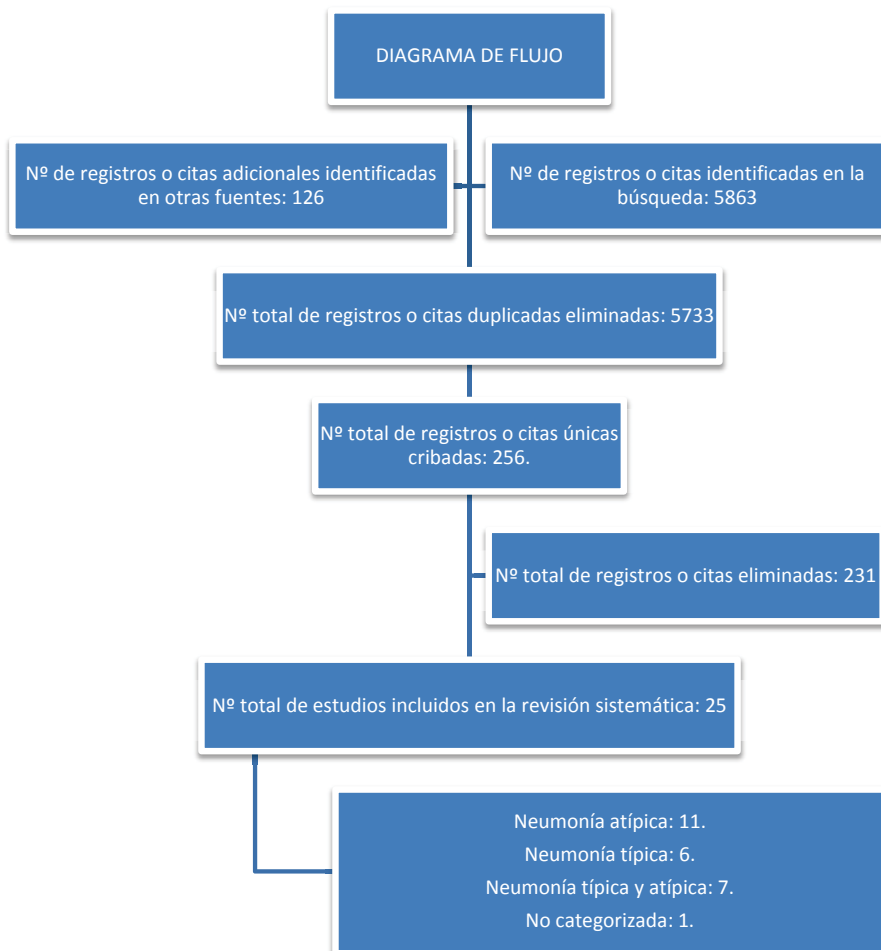


FIGURA 18. ALGORITMO DE LA DECLARACIÓN PRISMA APLICADO POR LYNCH.

231 citas fueron eliminadas: 55 por no centrarse en la neumonía bacteriana, 85 por no comparar tests diagnósticos, 21 por el diseño del estudio, 32 por incluir tanto adultos como pacientes pediátricos, 6 por presentar trastornos subyacentes, 12 por no incorporar suficientes datos acerca de los parámetros de resultado, 5 por ser publicaciones duplicadas y 14 por imposibilidad de lectura de las mismas.

Fuente	Intervalo
MEDLINE	1950 – Abril 2008
Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations	Hasta abril de 2008
COCHRANE	
DARE	
EMBASE	
CINAHL	1988 – Abril 2008
HealthSTAR	1937 – Abril 2008
Global Health	1966 – Abril 2008
Pascal	1987 – Abril 2008
BIOSIS Previews	1987 – Abril 2008
SCI Expanded y SCC Index	1969 – Abril 2008
PubMed	1900 – Abril 2008
Controlled Trials	1966 – Octubre 2006.
National Research Register / Update-software	Hasta abril de 2008
CRISP	
MEDION	
NLM Gateway, BioMed Central, OCLC	

TABLA 15. FUENTES PRINCIPALES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

En conjunto las publicaciones analizadas abarcaban 14 países (Argentina, Australia, Bangladesh, Brasil, China / Taiwan, España, Estados Unidos, Finlandia, Francia, Italia, Japón, Reino Unido y Suiza).

Para el presente trabajo de investigación se llevó a cabo el mismo procedimiento incluyendo únicamente el intervalo temporal no analizado en el estudio de Lynch, e incorporando para el intervalo completo las bases de datos LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) y SciELO (Scientific Electronic Libray Online), no analizadas por el autor de la revisión sistemática anterior, encontrando 1533 estudios iniciales (1497 procedentes de bases de datos), de los cuales únicamente 291 fueron metodológicamente comparables a los aportados en la revisión sistemática de Lynch. A su

vez, de éstos se eliminaron 290 por tratarse de estudios que incorporaban pacientes con edad adulta, pacientes con comorbilidades significativas o inmunodeficiencias, pruebas diagnósticas no estandarizadas y/o resultados no significativos.

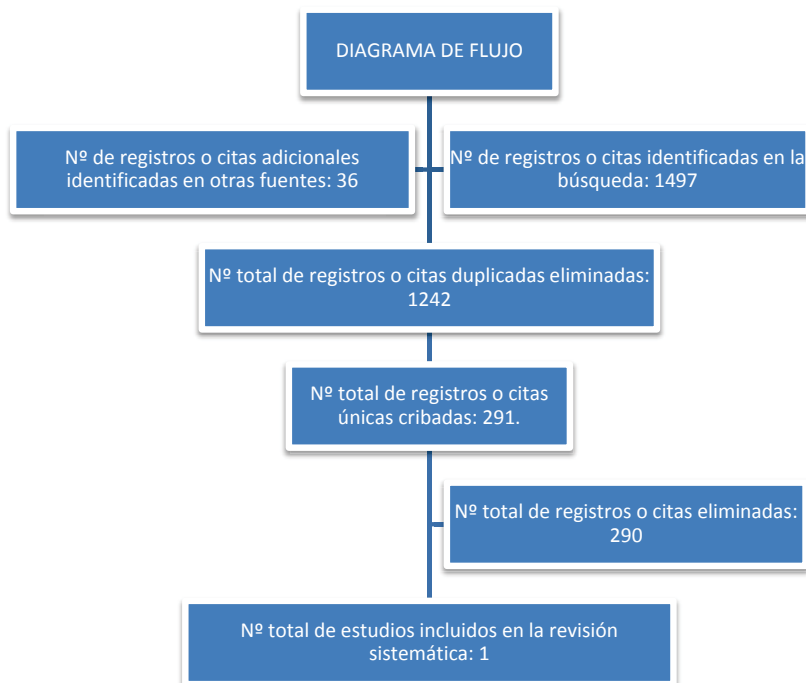


FIGURA 19. AMPLIACIÓN DEL ALGORITMO DE LA DECLARACIÓN PRISMA APLICADO POR LYNCH.

En conclusión, incorporamos el estudio resultante ⁽²⁹¹⁾ a la revisión sistemática efectuada inicialmente por Lynch.

Los pacientes considerados presentaron una edad entre 1 mes y 18 años (media 6 años y medio), siendo el 53% de ellos varones.

Del total de 26 estudios analizados, se aislaron 24 combinaciones diferentes de parámetros, por lo que la combinación de estudios y la aplicación de pesos relativos no fueron posibles. Por tanto, únicamente fue posible un análisis cualitativo de los resultados.

Se identificaron 12 gold standards en los 26 estudios. El más común fue el hemocultivo, empleado en 6 estudios ^(274, 427-431), que comparaban 9 tests diferentes, a saber: signos y síntomas, RX de tórax, PCR, PCT, nPCR, aglutinación con látex, inmunocromatografía, aspirado pulmonar y hemograma. En relación con el hemocultivo, la sensibilidad osciló entre el 100% de la aglutinación con látex para *Haemophilus influenzae* y el 10% del aspirado pulmonar, con una sensibilidad del 63% para la RX de tórax y del 100% para la nPCR.

4 estudios emplearon la RX de tórax como gold standard ⁽⁴³²⁻⁴³⁵⁾ o como parámetro aislado, para determinar la capacidad diagnóstica de PCT, recuento leucocitario, PCR, serología, aglutinación con látex y nPCR. Con esta referencia, la sensibilidad osciló entre el 78% de la PCT con punto de corte 0,5 ng/mL y el 14% (RX de tórax aislada con atrapamiento aéreo) y la especificidad osciló entre el 100% (nPCR y el 25% (PCT 0,5 ng/mL). Otros gold standards empleados incluyeron parámetros hematológicos ⁽⁴³⁶⁾, microbiológicos ⁽⁴³⁷⁻⁴⁴¹⁾, inmunológicos ^(273, 442-445), serológicos ^(288, 446) y clínicos ⁽⁴⁴⁷⁾.

En relación a tests particulares, la PCT fue el marcador más empleado, con diferentes gold standards de comparación y puntos de corte variados. La sensibilidad osciló desde el 40% (punto de corte 0,5 ng/mL) hasta el 96% (con puntos de corte superiores y hemocultivo como gold standard). El segundo marcador más empleado fue la PCR, con una sensibilidad que osciló entre el 36% (fijación del complemento) al 96% (serología de *Mycoplasma*). Todos los marcadores individuales mostraron un rango muy amplio de especificidades y valores predictivos en relación con los diferentes puntos de corte empleados. La sensibilidad de los estudios radiológicos osciló entre el 0% y el 75% dependiendo de los diferentes criterios empleados. El recuento leucocitario total mostró una sensibilidad del 20-65%, con una especificidad del 53-70% para cifras superiores a 15000 por milímetro cúbico. Otros tests empleados fueron la IL-6 y el interferón alfa.

Considerando los estudios de Lynch junto con la publicación añadida siguiendo los criterios PRISMA, ninguno de los tests diagnósticos empleados en la neumonía en edad pediátrica ha sido realmente validado, por lo que no existen evidencias acerca de cuál debe ser empleado como gold standard. Por tanto, es difícil recomendar cualquiera de los valorados en la presente revisión como “mejor método disponible”. Este problema se retroalimenta de la variedad de criterios existentes para definir la neumonía en la edad pediátrica, así como en la variedad de patógenos inductores de neumonía bacteriana existentes, principalmente *Streptococcus pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

La radiografía de tórax fue el parámetro más comparado, junto con el hemocultivo, en los estudios analizados. No obstante, existe una gran variabilidad en su interpretación entre los investigadores, así como en la consideración del valor de la misma como prueba de referencia o como elemento adicional. Dado que la RX de tórax es empleada en muchos centros universitarios / formativos ante todo paciente con diagnóstico de sospecha de neumonía, o en caso de ingreso hospitalario (en este caso atendiendo a las guías clínicas de referencia internacionales), se tiende a emplear como gold standard. No obstante, en base a las últimas guías clínicas ya comentadas, así como a la práctica clínica en centros de menor tamaño o no relacionados con la docencia, su uso es más limitado. Por otro lado, el hemocultivo es invasivo y sus resultados no están disponibles de forma rápida, con una sensibilidad muy baja, como ya se ha comentado previamente.

Finalmente, desde el punto de vista analítico PCR y PCT fueron los marcadores con valores predictivos más elevados, de forma aislada o en combinación. No obstante, el estudio de Don empleó como gold standard la RX de tórax, no concluyente en el 34% de los pacientes, por lo que concluyó erróneamente que ésta no era capaz de distinguir la neumonía bacteriana de la no bacteriana, a diferencia del resto de estudios en los que era analizado este marcador.

En el estudio incorporado a la revisión de Lynch se analiza la utilidad de la PCT y el interferón alfa en la diferenciación de la neumonía bacteriana y no bacteriana, analizando 159 pacientes pediátricos en los cuales la neumonía se diagnosticó mediante la existencia de clínica compatible y cualquier infiltrado radiológico. Se estudiaron 9 virus, 4 bacterias atípicas y 2 típicas. 8 pacientes mostraron infección bacteriémica, 38 no bacteriémica y 19 infección bacteriana atípica. 57 pacientes presentaron etiología viral y 34 etiología desconocida. Se excluyeron 3 pacientes. La presencia de interferón alfa se asoció con una PCT menor de 2 ng/mL. El valor predictivo negativo para diferenciación

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

con respecto a neumonía con bacteriemia de la PCT > 2 ng/mL fue de 95% (IC 95%: 89-100%) en caso de viriasis, de 89% en caso de neumonía atípica (IC 95%: 78-100%) y de 93% (IC 95%: 85-100%) en caso de neumonía no bacteriémica. El valor predictivo positivo fue del 58% (IC 95%: 49-68%) para la diferenciación entre infección bacteriana y vírica. Los autores concluyeron que la principal utilidad de PCT es actuar como marcador de gravedad – bacteriemia en pacientes con neumonía.

De acuerdo con la iniciativa STARD ⁽⁴⁴⁸⁾ el desarrollo de un gold standard ideal debe considerar combinaciones de pruebas de imagen, pruebas de laboratorio y características clínicas, no sólo en la primera valoración, sino también en el seguimiento. El problema radica en la determinación del peso relativo de cada parámetro con respecto a los otros, dada la variabilidad de resultados de los estudios realizados, que imposibilita su determinación mediante métodos estadísticos. De forma alternativa, un panel de expertos podría asignar los pesos relativos ^(449, 450), con los sesgos que podrían derivarse. Uno de los objetivos del estudio, pues, añade una posibilidad adicional para la resolución de este hecho, dado que la Lógica Difusa podría eliminar en parte la necesidad de un algoritmo clásico para determinar los pesos relativos de las diferentes determinaciones y elementos clínicos, al ser éstos incorporados en base al conocimiento existente y procedente de las guías clínicas aceptadas.

Autor; Año; País; Financiación; Puntuación QUADAS	Diseño del estudio (orden); lugar; método de reclutamiento	Gold Standard; Categoría: Descripción del estándar	Test índice; Categoría: Descripción del Test
Bettney, 1988; Australia; NR; 9	Cohorte retrospectiva (test índice seguido de gold standard); Children's hospital (ingresados y externos); NI	Microbiología: hemograma completo y PCR; hemocultivo aerobios y anaerobios, aspirado nasofaríngeo para inmunofluorescencia, cultivo viral, Mycoplasma, Chlamydia, Bordetella, Haemophilus y neumococo. Serol VRS.	Síntomas y Hematológico: Diagnóstico clínico basado en guías de Swischuk y Hayden para neumonía bacteriana y vírica (duración de síntomas, fiebre, leucocitos totales, respuesta a antibióticos); RX tórax revisadas por dos radiólogos usando el esquema de Swischuk y Hayden para distinguir entre neumonía bacteriana y vírica.
Blackmore, 1995; Australia; NR; 11	Cohorte prospectiva (test índice seguido de gold standard); Hospital; NI	Hematológico: Test de aglutinación para M.pneumoniae. Un título estable de $\leq 1:80$ durante 10 días se considera negativo; un título aislado $\leq 1:80$ indeterminado; y un título aislado $\geq 1:160$ o un incremento x3 en el título como positivo.	Inmunológico: PCR M.pneumoniae. Límite de detección ≥ 10 -20 UFC por tubo de reacción en el kit MPN , y 30-40 UFC para el kit P1 de primers.
Castriota-Scandenberg, 1995; Italia; NR; 10	Cohorte retrospectiva (test índice seguido de gold standard); Hospital; NI	Microbiológico: 2 muestras de suero frente a Mycoplasma (anticuerpos).	RX de tórax: Bilateral paralela; Lobar or segmentaria con o sin derrame pleural; infiltrado nodular unilateral; infiltrado periférico y difuso.
Doni, 2007; Italia; NR; 14	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); Departamento de Pediatría; Consecutivo	RX de tórax: 3 radiólogos expertos, cegados para la etiología y la interpretación inicial de las radiografías, valoraron de forma independiente cada radiografía y el diagnóstico final fue considerado cuando dos informes coincidieron.	Inmunológico: PCT al ingreso, medida mediante 2 anticuerpos monoclonales.

TABLA 16. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (1).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año; País; Financiación; Puntuación QUADAS	Diseño del estudio (orden); lugar; método de reclutamiento	Gold Standard; Categoría: Descripción del estándar	Test índice; Categoría: Descripción del Test
Esposito; 2002; Italia; Industria; 12	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); Departamento de Pediatría; NI	Hematológico e Inmunológico: se diagnosticó infección neumocócica aguda si incremento ≥ 3 en la concentración de anticuerpos específicos anticapsulares IgG ≥ 1 de los 9 serotipos testados en comparación con muestras pareadas. La infección aguda por M. y/o C. pneumoniae se diagnosticó mediante muestras serológicas, determinando la prevalencia de la infección mediante estudios epidemiológicos.	RX de tórax: (hiperinflación, engrosamiento peribronquial, opacidades lineales perihiliares, infiltrado reticulonodular, consolidación segmentaria o lobar), consolidaciones bilaterales); Signos y Síntomas: tos, taquipnea, fiebre, crepitantes, sibilancias.
Esteban; 1995; España; NR; 10	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice);	Signos y Síntomas / RX de tórax: diagnóstico clínico de infección respiratoria superior, laringitis, bronquitis, bronquiolitis o neumonía	Microbiológico: serología por test CF en 42 pacientes mayores de 6 meses; aspirados nasofaríngeos para cultivo celular en 87 pacientes.
Gambert; 1993; Francia; NR; 10	Cohorte retrospectiva (test índice seguido de gold standard); Hospital; Aleatorio / Randomizado	Serología: 2 técnicas (CF y aglutinación de partículas).	Signos y Síntomas incluidos: 1) Malestar general; 2) Síntomas abdominales: dolor, diarrea, vómitos; 3) Goteo postnasal; 4) Otitis Media; 5) Sinusitis; 6) Amigdalitis; 7) Síntomas cutáneos; 8) Tos; 9) Disnea (acortamiento respiratorio); 10) Dolor torácico; 11) Signos auscultorios
Gendrel; 2002; Francia; NR; 9	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); Emergency	Microbiológico: infección bacteriana probable con más de 25 PMN y menor de 10 células escamosas epiteliales por mL. En el Gram, con culivos conteniendo 1 único microorganismo con más de 10^6 UFC/mL.	Inmunológico: muestras de sangre en EDTA. Recuento leucocitario medido automáticamente en laboratorio y PCR en suero por nefelometría. PCT mediante inmunoluminiscencia.
Hardy; 2003; EEUU; NR; 9	Cohorte prospectiva (test índice seguido de gold standard); Children's	Inmunológico: niños diagnosticados de M. pneumoniae por IgM y/o IgG ELISA con muestras agudas o convalecientes.	Microbiológico: frotis nasofaríngeos y orofaríngeos, congelados a -80°C .
Jimenez; 1997; España; NR; 9	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); hospitalización pediátrica;	Signos y Síntomas: fiebre, tos, vómitos, retracciones, taquipnea, sibilancias, crepitantes, exantema, cornaje; RX de tórax: condensación local, condensación difusa, atrapamiento aéreo, refuerzo perihiliar; Hematológico: hemograma.	Microbiológico: Serología con un título $\geq 1/64$ por CF.

TABLA 17. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (2).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año; País; Financiación; Puntuación QUADAS	Diseño del estudio (orden); lugar; método de reclutamiento	Gold Standard; Categoría: Descripción del estándar	Test índice; Categoría: Descripción del Test
Liu, 2007; Taiwan; NR; 11	Cohorte prospectiva (test índice seguido de gold standard); Departamento de Pediatría; NI	Inmunológico: aglutinación de micropartículas comercial para título de anticuerpos (IgG e IgM) contra M. pneumoniae. ELISA para detección semicuantitativa de anticuerpos IgM específicos frente a M. pneumoniae en suero humano.	Microbiológico: PCR mediante el P1 Primer Set Kit.
Mayorali, 2005; Argentina; NR; 10	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); Hospital; NI	Microbiológico, Grupo A: muestras de suero en el curso de la enfermedad cuando se aisló Streptococcus pneumoniae en hemocultivo; RX de tórax, Grupo B: RX de tórax con condensación segmentaria, lobar o multilobar en todos los casos.	Microbiológico: nPCR: 2 tandas de PCR analizadas mediante electroforesis en buffers de gel de agarosa 2% / 1 X TAE observados bajo luz UV; Grupo A y B: 100 µl de suero diluidos con un volumen igual de buffer Hcl 0,1 M - Tris pH 8.0. Mezcla incubada a 100°C durante 14 min, centrifugado a 10.000 G durante 5 min y sobrenadante almacenado a 4°C hasta PCR.
Moulin, 2001; Francia; Otro (hospital); 12	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); Departamento de Urgencias; NI	Hematológico: muestras de sangre en EDTA por venopunción, tomadas para serología, con realización al ingreso y repetición a las 2-3 semanas. Muestras de esputo o aspirado faríngeo en menores de 5 años, tomados en todos los pacientes para detección de virus y bacterias, según los procedimientos habituales.	Hematológico e Inmunológico: en total se realizaron 7 tests índices empleando todo el plasma obtenido de las muestras sanguíneas. Las muestras resultantes tras la PCR y recuento leucocitario se congelaron para determinar con posterioridad la PCT. El recuento leucocitario se determinó automáticamente y la PCR por nefelometría. La IL-6 se determinó en el plasma restante tras PCT. La PCT se determinó mediante inmunoluminometría y la IL-6 mediante ELISA.
Nadal, 1999; Suiza; NR; 10	Cohorte prospectiva (igno referido); Otro (hospital);	Inmunológico: seroconversión de M. pneumoniae en sueros apareados mediante CF o detección de IgM e IgG específicas por ELISA.	Microbiológico: secreciones nasofaríngeas y frotis faríngeos con PCR.
Nagayama, 1988; Japón; NR; 10	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); hospitalización pediátrica;	Microbiológico: aislamiento de M. pneumoniae en frotis faríngeo e identificación mediante inhibición del crecimiento con anticuerpos específicos de conejo.	Inmunológico: 1) Hemaglutinación indirecta para detectar anticuerpos frente a M. pneumoniae usando microtécnicas estándar (Serodia Myco®); 2). Test CF para detectar anticuerpos frente a M. pneumoniae usando microtécnicas estándar (MP Antigen Eiken®)

TABLA 18. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (3).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año; País; Financiación; Puntuación QUADAS	Diseño del estudio (orden); lugar; método de reclutamiento	Gold Standard; Categoría: Descripción del estándar	Test índice; Categoría: Descripción del Test
Nunes, 2004; Brasil; Gobierno; 13	Cohorte prospectiva (test índice seguido de gold standard); NI ; NI	Diagnóstico de referencia con la presencia de las siguientes alteraciones en todos los "casos": ; Signos y Síntomas – fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, frecuencia respiratoria > 40 rpm más retracciones, de acuerdo con los criterios OMS; Hematol/ Inmunológico – $\geq 15,000$ leucocitos/mm ³ con $> 70\%$ PMN y cayados $\geq 500/\text{mm}^3$ y PCR ≥ 40 mg/l; Radiológico – Khamapirad y Glezen ≥ 2 , indicando una alta probabilidad diagnóstica de neumonía bacteriana.	Microbiológico: LPAT en muestras concentradas de orina obtenidas por micción espontánea en bolsas estériles e inmediatamente procesadas. Las muestras se sometieron a concentración fisicoquímica añadiendo una solución 1:1 de etanol-acetona en un volumen igual al de la muestra de orina. El líquido resultante se mezcló, centrifugó y las impurezas se retiraron. Los resultados se leyeron en 2 minutos tras la adición del reactante, con ojo desnudo ayudado por luz artificial.
Prat; 2003; España; NR; 10	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); Urgencias Pediátricas; NI	Microbiológico: hemocultivos; aspirados nasofaríngeos para estudios virales; anticuerpos séricos; detección de antígeno urinario; cultivo de líquido pleural en caso de derrame. En caso de neumonía neumocócica (n=31), aislamiento en hemocultivo (5 pacientes) y en líquido pleural (2 pacientes). EL resto diagnosticados mediante detección de antígeno en orina mediante contrainmuno electroforesis. En el grupo de neumonía atípica (n=20) se incluyeron 18 diagnosticados con partículas de aglutinación de gelatina sensibilizadas con componentes celulares de M.pneumoniae y 2 con Chlamydia pneumoniae mediante microinmunofluorescencia.	Inmunológico: 1) PCT: muestras de suero congeladas a -20°C . Punto de corte de 2 ng/mL. 2) PCR: muestra de suero al ingreso y seguimiento rutinario. Punto de corte de 65 mg/L.
Requejo; 2007; Brasil; NR; 8	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); NI; NI	Microbiológico: cultivos de líquido pleural.	Inmunológico y Microbiológico: Contrainmuno electroforesis, LPAT, Dot-ELISA. Un total de 9 tests. Realizados en líquido pleural, plasma y orina.
Saha; 2006; Bangladesh; NR; 9	Prospectivo (gold standard seguido de test índice); Children's	Microbiológico: hemocultivos.	Microbiológico: LPAT en orina.

TABLA 19. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (4).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año; País; Financiación; Puntuación QUADAS	Diseño del estudio (orden); lugar; método de reclutamiento	Gold Standard; Categoría: Descripción del estándar	Test índice; Categoría: Descripción del Test
Swischuk; 1986; EEUU; NR; 11	Cohorte prospectiva (test índice seguido de gold standard; Hospital; Consecutivo	<p>Signos y Síntomas: 1) duración de la enfermedad y grado de fiebre (inicio brusco y fiebre elevada considerado bacteriano); 2)</p> <p>respuesta a antibioterapia (respuesta precoz y constante considerada consistente con infección bacteriana, fallo de la respuesta consistente con vírica o M.pneumoniae);</p> <p>Hematológico: 3) recuento leucocitario total y diferencial</p> <p>(linfocitosis considerada vírica, elevado recuento de neutrófilos y cayados bacteriano); 4)</p> <p>aglutininas frías consideradas M.pneumoniae; 2 ó más de los parámetros superiores positivos necesarios para el diagnóstico de neumonía bacteriana.</p>	<p>RX de tórax: 1)</p> <p>infiltrado peribronquial perihiliar con o sin atelectasias (vírico o M.pneumoniae); 2) condensación lobar, homogénea o difusa (bacteriano o M.pneumoniae); 3) infiltrado reticulonodular restringido a 1 lóbulo (M. pneumoniae); 4) infiltrados difusos bilaterales extendidos a la periferia pulmonar (bacteriano). 5) Infiltrado peribronquial perihiliar con consolidación periférica (vírico con sobreinfección bacteriana); 6) Infiltrados indeterminados.</p>
Toikka; 2000; Finlandia; Fundación; 13	Cohorte prospectiva (test índice seguido de gold standard; Hospital universitario; NI	<p>Inmunológico y Viroológico: Diagnóstico de neumonía bacteriana basado en valores aislados elevados o incremento significativo en el título de anticuerpos entre suero agudo y convaleciente, detección de inmunocomplejos en suero o detección de ácidos nucleicos o M.pneumoniae vivo en aspirados nasofaríngeos.</p>	<p>Inmunológico: en total se usaron 6 tests índice en muestras de suero al ingreso o en la primera mañana. PCR mediante método inmunoturbidimétrico con aparato Hitachi 717: 1) PCR > 80 mg/l; 2) PCR > 150</p> <p>mg/l. PCT mediante inmunoluminometría con el kit LUMitest PCT: 3) PCT > 2.0 ng/ml; 4)</p> <p>PCT > 7.0 ng/ml. Concentraciones de IL-6 cuantificadas mediante enzimoensayo: 5) IL-6 > 40 pg/ml; 6) IL-6 > 100 pg/ml.</p>

TABLA 20. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (5).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año; País; Financiación; Puntuación QUADAS	Diseño del estudio (orden); lugar; método de reclutamiento	Gold Standard; Categoría: Descripción del estándar	Test índice; Categoría: Descripción del Test
Tsai; 2004; Taiwan; NR; 10	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); Children's hospital; Consecutivo	Microbiológico: detección de antígeno y serología. Detección de antígeno en esputo mediante IFA, respuesta serológica (anticuerpos) mediante MIF. Los criterios fueron bien antígeno positivo en esputo, incremento de 4 veces el título de IgG o superior, IgM positiva aislada en suero o título IgG $\geq 1: 640$	Signos y Síntomas: signos clínicos y síntomas al ingreso; Hematológico: recuento plaquetar y leucocitario; Inmunológico: PCR.
Tzeng; 2005; Taiwan; NR; 10	Cohorte retrospectiva (gold standard seguido de test índice); Hospital de veteranos (terciario); NI	Microbiológico: hemocultivo o cultivo de líquido pleural positivo para <i>S. pneumoniae</i> .	Inmunológico: inmunocromatografía en orina concentrada con anticuerpos de conejo frente a <i>S. pneumoniae</i> para enlazarse con cualquier antígeno soluble neumocócico, formando complejos Ag-Ac capturados por anticuerpos anti-sP inmovilizados formando la línea de muestra.
Virkki; 2002; Finlandia; Académica y Fundación; 10	Cohorte prospectiva (gold standard seguido de test índice); Hospital; Consecutivo	RX de tórax posteroanterior y lateral obtenidas al ingreso y revisadas retrospectivamente y por separado por 3 radiólogos pediátricos, clasificando los hallazgos como neumonía alveolar y/o intersticial, hiperinsuflación, engrosamiento hilar, atelectasias, derrame pleural, localización en 1 pulmón o en ambos.	Hematológico: recuentos leucocitario y VSG; Inmunológico: PCR sérica.
Vuori-Holopainen; 2002; Finlandia; Industria; 11	Cohorte prospectiva (test índice seguido de gold standard); Children's hospital; NI	Hematológico: hemocultivo de aislamientos neumocócicos serotipados mediante contraímmunolectroforesis y LPAT; Microbiológico: aislamiento de ácidos nucleicos mediante PCR para recuperar anto ADN como ARN de las muestras, aislado con un kit QIAamp; Inmunológico: hibridación de ADN-ARN para neumococo (RNA-hyb)	Microbiológico: muestra de aspirado pulmonar para pruebas bacteriológicas estándar, cultivadas en medio de crecimiento de tioglicolato usando tinción de naranja de acridina. Si se detectaban bacterias, tinción de Gram. Los fluidos de aspiración se consideraban representativos si se apreciaban leucocitos al microscopio.

TABLA 21. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS (6).

LEYENDA TABLAS 16-21:

CF: FIJACIÓN DEL COMPLEMENTO; EDTA:ÁCIDO ETILENODIAMINOTETRAACÉTICO; ELISA: ENZIMOINMUNOABSORBENCIA; LPAT: TEST DE AGUTINACIÓN EN PARTÍCULAS DE LÁTEX; NI: NO INDICADO; PCR: REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA / PROTEÍNA C REACTIVA; QUADAS: "QUALITY ASSESSMENT OF STUDIES OF DIAGNOSTIC ACCURACY INCLUDED IN SYSTEMATIC REVIEWS".

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.**

Autor; Año	Nº total de participantes: reclutados / analizados	Edad (Media ± DS) [Media; Rango]; Varones: Nº (%)	Definición de neumonía	Criterios de inclusión
Bettenay; 1988	107 revisados; 58 con información completa.	NI ; NI	Atípica (Mycoplasma) y típica (Streptococcus)	Niños previamente sanos mayores de 100 días con evidencia clínica fuerte de neumonía.
Blackmore; 1995	203 admitidos; 99 incorporados al estudio; 46 niños	Menores de 16 años; NI	Atypica (Mycoplasma)	Pacientes ingresados, investigación serológica para infección por M. pneumoniae.
Castriota-Scanderberg; 1995	120 historias revisadas (clínica y radiología); 76 niños / adolescentes; M. pneumoniae = 38; Vírica = 22; Bacteriana = 13; Mixta = 3.	Media: 10,4; DS 1,3; Rango: 4,2-16,4 años. Varones: 42 (55,2%)	Atípica (Mycoplasma)	Niños y adolescentes con diagnóstico RX de neumonía (infiltrado pulmonar).
Don; 2007	125 evaluados (25 excluidos: muestras de suero o radiografías no disponibles; no diagnóstico de neumonía); 100incluidos	Mediana: 3,7 años; Varones: 49 (49%)	Atípica (Mycoplasma; Chlamydia) y típica (Streptococcus)	Niños previamente sanos, sospecha clínica de neumonía.
Eposito; 2002	Reclutados = 196; Analizados = 110	Media ± DS: 3,707 ± 0,870 años; Varones: 50,5%	Típica (Streptococcus) y atípica o mixta.	Niños de 2-5 años previamente sanos con signos y síntomas y hallazgos RX compatibles con neumonía adquirida en la comunidad, no enfermedad concomitantes, infección nosocomial o antibioterapia en las 48 h previas.
Esteban; 1995	87 pacientes reclutados; infección vía aérea superior 19; Laringitis 3; Bronquitis 18; Bronquiolitis 18; Neumonía 29	Media: 2 años; Rango: 1 mes a 14 años; Varones: 64%	Atípica (Mycoplasma)	Diagnóstico de infección del tracto respiratoria aguda sin patología basal, diagnóstico basado en signos y síntomas en Urgencias y RX de tórax.
Gambert; 1993	M. pneumoniae 19; otros tipos de neumonía 21; NI; NI	Mediana: 6 años; Rango: 3-12 años; Varones: 8 (42,1%)	Atípica (Mycoplasma)	Niños con diagnóstico de neumonía por Mycoplasma pneumoniae; criterios serológicos.

TABLA 22. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (1).

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.**

Autor; Año	Nº total de participantes: reclutados / analizados	Edad (Media ± DS) [Media; Rango]; Varones: Nº (%)	Definición de neumonía	Criterios de inclusión
Gendrel; 2002	Reclutados = 88; Analizados = 72	Rango: 2 meses – 13 años; NI	Neumonía bacteriana	Niños sin patologías crónicas, sin antibioterapia en las 2 semanas previas al ingreso; totod con fiebre superior a 38,5°C y RX de tórax con infiltrado alveolar.
Hardy; 2003	Reclutados = 154; 2 tests realizados = 62	NI; NI	Atípica (Mycoplasma)	Niños inmunocompetentes con neumonía adquirida en la comunidad de confirmación radiológica.
Jimenez; 1997	56 pacientes reclutados y diagnosticados de neumonía; Vírica =20; Bacteriana = 16; Desconocida = 20	Media: 3 años; Rango: 2 meses – 14 años; Varones: 54%; NI	Atípica (Mycoplasma; Chlamydia) y típica (Streptococcus; H influenzae; M. tuberculosis)	Historia clínica.
Liu; 2007	307 pacientes disponibles; 256 incluidos; tests serológicos en 140	Rango: 3 meses - 16 años (307 disponibles); Varones: 130 (50.8%) (256 incluidos)	Atípica (Mycoplasma)	Niños ingresados con infección del tracto respiratorio.
Mayoral; 2005	Grupo A = 24; Grupo B = 75	Rango: 3 meses – 5 años; NI	Típica (Streptococcus)	Pacientes pediátricos de 3 meses a 5 años; Grupo A: niños con diagnóstico definitivo de neumonía neumocócica confirmada por hemocultivo; Grupo B: niños con evidencia clínica y radiológica de neumonía bacteriana.
Moulin; 2001	Ingresos por neumonía adquirida en la comunidad = 88; Excluidos por no identificación de germen = 16; Analizados para virus o bacterias = 72	S. pneumoniae (n=10): Media 1,9 años; Rango 0,4-5 años; neumonía bacteriana (n=15): Media 3,9 años; Rango 0,5-14 años; neumonía vírica (n=29): Media 1,7 años; Rango 0,5-7 años; vírica por serología (n=8): Media 1,3 años; Rango 0,5-5 años; M. pneumoniae (n=10): Media 6,2 años; Rango 3-10 años	Atípica (Mycoplasma; Chlamydia)	Niños inmunocompetentes sin enfermedades crónicas pulmonares de otra naturaleza; no antibioterapia en los 10 días previos al ingreso.

TABLA 23. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (2).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	Nº total de participantes: reclutados / analizados	Edad (Media ± DS) [Media; Rango]; Varones: Nº (%)	Definición de neumonía	Criterios de inclusión
Nadal; 1999	Reclutados = 168; Analizados = 108	Media: 4,2 años; Rango: 0,2-14,9 años; NI	Atípica (Mycoplasma)	Confirmación radiológica de neumonía adquirida en la comunidad.
Nagayama; 1988	1485 muestras testadas para <i>M. pneumoniae</i>	Rango: 0 – 14 años; NI	Atípica (Mycoplasma)	Niños menores de 14 años con clínica de infección del tracto respiratorio inferior.
Nunes; 2004	Casos = 45; Controles = 62	Rango completo: 2-12 años; Casos: Media ± DS: 4,9 ± 2,9 años Varones = 25 (56%) ; Controles: Media ± DS: 5,6 ± 2,5 años Varones = 27 (44%)	Ag polisacárido capsular de neumonía típica (<i>Streptococcus</i> ; <i>H influenzae</i>)	Exclusión en caso de derrame pleural, absceso pulmonar, enfermedades crónicas pulmonares concomitantes o infección del tracto urinario; y signos clínicos o radiológicos sugestivos de neumonía viral o atípica, como infiltrado intersticial o reticulonodular.
Prat; 2003	Diagnosticados de infección del tracto respiratorio inferior clínicamente, radiológicamente y mediante microbiología = 85; Neumonía neumocócica = 31; neumonía atípica = 20; neumonía vírica o bronquiolitis = 34; Controles = 38	Rango entre 6 meses y 10 años; NI	Típica (<i>Pneumococcus</i> ; <i>Streptococcus</i>) y atípica (<i>Mycoplasma</i> ; <i>Chlamydia</i>)	Niños con signos clínicos de infección del tracto respiratorio inferior (fiebre, dificultad respiratoria o infiltrado neumónico en la RX de tórax).
Requejo; 2007	Niños incluidos = 550	NI; NI	Típica (<i>Pneumococcus</i> ; <i>Streptococcus</i>)	Diagnóstico clínico de neumonía bacteriana.
Saha; 2006	Niños sanos = 201; Neumonía = 974; Meningitis = 127	Media: 9,5 meses (grupo neumonía / meningitis).	<i>Haemophilus influenzae</i> b	Definición de la OMS de infección del tracto respiratorio inferior (frecuencia respiratoria de al menos 50 rpm en niños de 2-12 meses y 40 rpm de 12-23 meses, con retracciones torácicas).

TABLA 24. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (3).

**DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.**

Autor; Año	Nº total de participantes: reclutados / analizados	Edad (Media ± DS) [Media; Rango]; Varones: Nº (%)	Definición de neumonía	Criterios de inclusión
Swischuk; 1986	Reclutados = 110; Excluidos por infecciones concurrentes y falta de datos en la historia =26; Analizados = 84	Rango: 2 meses – 15 años;	Atípica (Mycoplasma)	Infiltrados pulmonares en radiología.
Toikka; 2000	Reclutados = 254; Incluidos por suero disponible = 126	Mediana: 2,6 años; Rango: 1 mes a 17 años; Varones: 52%	Atípica (Mycoplasma; Chlamydia) y típica (Streptococcus; Moraxella Catarrhalis; H. influenzae; S. pyogenes)	Muestras séricas, signos y síntomas, RX de tórax, no inmunocompromiso. Diagnóstico de neumonía basado en hallazgo simultáneo de fiebre y/o síntomas respiratorios e infiltrados compatibles con neumonía en RX.
Tsai; 2004	Reclutados = 209; Chlamydia = 26	Rango: 12 meses -14 años y 4 meses ; Mediana: 3,5 años; Varones: 14 (54%)	Atípica (Chlamydia)	Niños de 3 meses a 18 años, previamente sanos, ingresados por neumonía adquirida en la comunidad.
Tzeng; 2005	Reclutados = 1334; Niños = 91	Menores de 15 años; NI	Típica (Streptococcus)	Infección del tracto respiratorio: Fiebre >38°C y una de las siguientes condiciones: tos, odinofagia, otalgia, radiología compatible.
Virkki; 2002	Reclutados iniciales= 296; Reclutados finales = 254; Analizados = 215	37 = < 1 año; 71 = 1-2 años; 84 = 2- 5 años; 62 = ≥ 5 años; NI; NI	Atípica (Mycoplasma; Chlamydia) y Típica (Streptococcus; Moraxella Catarrhalis; H influenzae).	Hallazgo simultáneo de infiltrado radiológico y fiebre ≥ 37,5°C y/o síntomas respiratorios.
Vuori-Holopainen; 2002	47 valorados; 13 rechazaron; Muestra por aspiración en 26 pacientes; análisis realizados en 34 niños.	34 niños con neumonía; Media: 5,1 años (rango 0,8-14); Varones: 20 (59%)	Típica (Streptococcus)	Niños ingresados con neumonía (síntomas y signos de infección respiratoria con historia de fiebre y consolidación en la RX al ingreso); Pacientes no inmunodeprimidos, no postoperados, sin diátesis hemorrágica, sin tratamiento en intensivos ni oncológicos.

TABLA 25. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA - CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (4).

LEYENDA TABLAS 21-25:

NI: NO INDICADO; DS, DESVIACIÓN ESTÁNDAR.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	Ref. Estándar; / Test índice	Verd Pos	Fal Neg	Fal Pos	Verd Neg	Sens; (IC 95%)	Esp; (IC 95%)
Bettanay; 1988	Microbiología / Síntomas & Hematológico	3	8	14	33	27.3% (6.0 – 61.0%) _S	70.2% (55.1 – 82.7%) _S
	Microbiología / RX de tórax	6	2	14	24	75.0% (34.9 – 96.8%) _S	63.2% (46.0 – 78.2%) _S
Blackmore; 1995	Hematológico / MP-PCR (intermedio combinado con título negativo)	22	1	3	20	95.7% (78.1 – 99.9%) _S	87.0% (66.4 – 97.2%) _S
Castriota- Scanderberg;	Microbiología / Bilateral paralelo	10	28	19	19	26.3% (13.4 – 43.1%) _S	50.0% (34.1 – 65.9%)*
	Microbiología / Lobular o segmentario con o sin derrame pleural	6	32	18	20	15.8% (6.0 – 31.3%) _S	52.6% (36.8 – 68.5%)*
	Microbiología / Nodular unilateral	22	16	0	38	57.9% (42.2 – 73.6%)*	100.0% (90.8 - 100%) _S
	Microbiología / Periférico y difuso	0	38	1	38	0% (0 – 9.3%) _S	97.4% (86.5 – 99.9%) _S
Don; 2007	S. pneumoniae;; RX / PCT>0.5 ng/ml	14	4	15	8	77.8% (52.4 – 93.6%) _S	34.8% (16.4 – 57.3%) _S
	S. pneumoniae;; RX / PCT>1.0 ng/ml	10	8	9	14	55.6% (30.8 – 78.5%) _S	60.9% (38.5 – 80.3%) _S
	S. pneumoniae;; RX / PCT>2.0 ng/ml	8	10	6	17	44.4% (21.5 – 69.2%) _S	73.9% (51.6 – 89.8%) _S
	M y C. pneumoniae;; RX / PCT>0.5 ng/ml	18	7	15	8	72.0% (50.6 – 87.9%) _S	34.8% (16.4 – 57.3%) _S
	M y C. pneumoniae;; RX / PCT>1.0 ng/ml	16	9	9	14	64.0% (42.5 – 82.0%) _S	60.9% (38.5 – 80.3%) _S
	M y C. pneumoniae;; RX / PCT>0.5 ng/ml	10	15	6	17	40.0% (21.1 – 61.3%) _S	73.9% (51.6 – 89.8%) _S

TABLA 26. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – CRITERIOS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA BACTERIANA (1).

*DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.*

Autor; Año	Ref. Estándar; / Test índice	Verd Pos	Fal Neg	Fal Pos	Verd Neg	Sens; (IC 95%)	Esp; (IC 95%)
Esposito; 2002	Hematológico e Inmunológico / Hiperinsuflación	13	97	11	75	11.8% (6.5 – 19.4%)§	87.2% (78.3 – 93.4%)§
	Hematológico e Inmunológico / Engrosamiento peribronquial	8	102	7	79	7.3% (3.2 – 13.8%)§	91.9% (84.0 – 96.7%)§
	Hematológico e Inmunológico / opacidades perihiliares	44	66	39	47	40.0% (30.8 – 49.2%)*	54.7% (44.1 – 65.2%)*
	Hematológico e Inmunológico / Retículonodular	39	71	31	55	35.5% (26.5 – 44.4%)*	64.0% (53.8 – 74.1%)*
	Hematológico e Inmunológico / segmentario o lobar	35	75	27	59	31.8% (23.1 – 40.5%)*	68.6% (58.8 – 78.4%)*
	Hematológico e Inmunológico / consolidación bilateral	13	97	10	76	11.8% (6.5 – 19.4%)§	88.4% (79.7 – 94.3%)§
	Hematológico e Inmunológico / derrame pleural	7	103	6	80	6.4% (2.6 – 12.7%)§	93.0% (85.4 – 97.4%)§
	Hematológico e Inmunológico / Tos	75	35	60	26	68.2% (59.5 – 76.9%)*	30.2% (20.5 – 39.9%)*
	Hematológico e Inmunológico / Taquipnea	27	83	21	65	24.6% (16.5 – 32.6%)*	75.6% (66.5 – 84.7%)*
	Hematológico e Inmunológico / Fiebre ≥ 37,8°C	95	15	73	13	86.4% (80.0 – 92.8%)*	15.1% (8.3 – 24.5%)§
	Hematológico e Inmunológico / Crepitantes	101	9	79	7	91.8% (85.0 – 96.2%)§	8.1% (3.3 – 16.1%)§
	Hematológico e Inmunológico / Sibilancias	15	95	11	75	13.6% (7.3 – 20.1%)*	87.2% (78.3 – 93.4%)§
Estéban; 1995	Clínico / Microbiológico	16	5	9	12	76.2% (52.8 – 91.8%)§	57.1% (34.0 – 78.2%)§
	Clínico / Viroológico	10	19	22	36	34.5% (17.9 – 54.3%)§	62.1% (49.6 – 74.6%)*

TABLA 27. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – CRITERIOS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA BACTERIANA (2).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	Ref. Estándar; / Test índice	Verd Pos	Fal Neg	Fal Pos	Verd Neg	Sens; (IC 95%)	Esp; (IC 95%)
Gambert; 1993	Serología / Malestar general	12	7	15	6	63.2% (38.4 - 83.7%) _S	28.6% (11.3 - 52.2%) _S
	Serología/ Síntomas abdominales	9	10	9	12	47.4% (24.5 - 71.1%) _S	57.1% (34.0 - 78.2%) _S
	Serología/ goteo postnasal	15	4	12	9	79.0% (54.4 - 94.0%) _S	42.9% (21.8 - 66.0%) _S
	Serología / Otitis media	4	15	4	17	21.1% (6.1 - 45.6%) _S	81.0% (58.1 - 94.6%) _S
	Serología / Sinusitis	2	17	0	21	10.5% (1.3 - 33.1%) _S	100% (83.9 - 100%)
	Serología / Amigdalitis	2	17	3	18	10.5% (1.3 - 33.1%) _S	85.7% (63.7 - 97.0%) _S
	Serología / Síntomas cutáneos	5	14	3	18	26.3% (9.2 - 51.2%) _S	85.7% (63.7 - 97.0%) _S
	Serología / Tos	4	15	2	19	21.1% (6.1 - 45.6%) _S	90.5% (69.6 - 98.8%) _S
	Serología / Disnea	1	18	1	20	5.3% (0.1 - 26.0%) _S	95.2% (76.2 - 99.9%) _S
	Serología / Dolor torácico	2	17	2	19	10.5% (1.3 - 33.1%) _S	90.5% (69.6 - 98.8%) _S
	Serología / Auscultación patológica	17	2	16	5	89.5% (66.9 - 98.7%) _S	23.8% (8.2 - 47.2%) _S
Gendrel; 2002	Microbiológico / PCT > 0.5 ug/L	41	2	10	19	95.4% (84.2 - 99.4%) _S	65.5% (45.7 - 82.1%) _S
	Microbiológico / PCT >1	37	6	4	25	86.1% (72.1 - 94.7%) _S	86.2% (68.3 - 96.1%) _S
	Microbiológico / PCT>2	27	16	1	28	62.8% (48.3 - 77.2%) _S	96.6% (82.2 - 99.9%) _S
	Microbiológico / CRP >20 mg/L	38	5	15	14	88.4% (74.9 - 96.1%) _S	48.3% (29.5 - 67.5%) _S
	Microbiológico / CRP >60	30	13	7	22	69.8% (53.9 - 82.8%) _S	75.9% (56.5 - 89.7%) _S
	Microbiológico / IL6 >100pg/mL	12	8	2	10	60.0% (36.1 - 80.9%) _S	83.3% (51.6 - 97.9%) _S
	Microbiológico / Leucocytes >15000	28	15	6	23	65.1% (49.1 - 79.0%) _S	79.3% (60.2 - 92.0%) _S
	Microbiológico / Inf-alpha <2 U/mL	30	6	4	22	83.3% (67.2 - 93.6%) _S	84.6% (65.1 - 95.6%) _S

TABLA 28. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – CRITERIOS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA BACTERIANA (3).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	Ref. Estándar; / Test índice	Verd Pos	Fal Neg	Fal Pos	Verd Neg	Sens; (IC 95%)	Esp; (IC 95%)
Hardy, 2003	ELISA / frotis	12	9	1	40	57.1% (34.0 – 78.2%) _S	97.6% (87.1 – 99.9%) _S
	Fiebre / Microbiológico	14	37	2	3	27.5% (15.9 – 41.7%) _S	60.0% (14.7 – 94.7%) _S
Jimenez, 1997	Tos / Microbiológico	14	39	2	1	26.4% (15.3 – 40.3%) _S	33.3% (0.8 – 90.6%) _S
	Vómitos / Microbiológico	8	28	8	12	22.2% (10.1 – 39.2%) _S	60.0% (36.1 – 80.9%) _S
	Retracciones / Microbiológico	4	16	12	24	20.0% (5.7 – 43.7%) _S	66.7% (49.0 – 81.4%) _S
	Taquipnea / Microbiológico 2 23 14 17	2	23	14	17	8.0% (1.0 – 26.0%) _S	54.8% (36.0 – 72.7%) _S
	Sibilancias / Microbiológico	3	17	13	23	15.0% (3.2 – 37.9%) _S	63.9% (46.2 – 79.2%) _S
	Crepitantes / Microbiológico	11	35	5	5	23.9% (12.6 – 38.8%) _S	50.0% (18.7 – 81.3%) _S
	Exantema / Microbiológico	0	5	16	35	0.0% (0.0 – 52.2%) _S	68.6% (55.9 – 81.4%)*
	Cornaje / Microbiológico	6	16	10	24	27.3% (10.7 – 50.2%) _S	70.6% (52.5 – 84.9%) _S
	Condensación nodal/ Microbiológico	10	23	6	17	30.3% (15.6 – 48.7%) _S	73.9% (51.6 – 89.8%) _S
	Condensación difusa / Microbiológico	6	18	10	22	25.0% (9.8 – 46.7%) _S	68.8% (50.0 – 83.9%) _S
	Atrapamiento / Microbiológico	1	6	15	34	14.3% (0.4 – 57.9%) _S	69.4% (54.6 – 81.8%) _S
	Refuerzo hilar / Microbiológico	3	16	13	24	15.8% (3.4 – 39.6%) _S	64.9% (47.5 – 79.8%) _S
	Cayados / Microbiológico	11	23	5	17	32.4% (17.4 – 50.5%) _S	77.3% (54.6 – 92.2%) _S
	Linfocitos / Microbiológico	4	12	12	28	25.0% (7.3 – 52.4%) _S	70.0% (53.5 – 83.4%) _S
	Monocitos / Microbiológico	1	3	15	37	25.0% (0.6 – 80.6%) _S	71.2% (58.8 – 83.5%)*
Liu, 2007	Immunológico / PCR;	51	25	13	51	67.1% (56.6 – 77.7%)*	79.7% (67.8 – 88.7%) _S

TABLA 29. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – CRITERIOS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA
BACTERIANA (4).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	Ref. Estándar; / Test índice	Verd Pos	Fal Neg	Fal Pos	Verd Neg	Sens; (IC 95%)	Esp; (IC 95%)
Mayoral; 2005	Grupo A / nPCR	20	4	0	20	83.3% (62.6 – 95.3%) _§	100% (83.2 – 100%) _§
	Grupo B / nPCR	53	22	0	20	70.7% (60.4 – 81.0%)*	100% (83.2 – 100%) _§
Moulin; 2001	Serológico/ PCT > 0.5 µg/l	41	2	10	19	95.4% (84.2 – 99.4%) _§	65.5% (45.7 – 82.1%) _§
	Serológico/ PCT > 1.0 µg/l	37	6	4	25	86.1% (72.1 – 94.7%) _§	86.2% (68.3 – 96.1%) _§
	Serológico/ PCT > 2.0 µg/l	27	16	1	28	62.8% (48.3 – 77.2%)-	96.6% (82.2 – 99.9%) _§
	Serológico/ PCR > 20 mg/l	38	5	15	14	88.4% (74.9 – 96.1%) _§	48.3% (29.5 – 67.5%) _§
	Serológico/ PCR > 60 mg/l	30	13	7	22	69.8% (53.9 – 82.8%) _§	75.9% (56.5 – 89.7%) _§
	Serológico/ IL-6 > 100 pg/ml	12	8	2	10	60.0% (36.1 – 80.9%) _§	83.3% (51.6 – 97.9%) _§
	Serológico/ Leucocitos >15;000 (x10 ⁶ /l)	28	15	6	23	65.1% (49.1 – 79.0%) _§	79.3% (60.3 – 92.0%) _§
Nadai; 1999	CF / PCR	8	14	3	83	36.4% (17.2 – 59.3%) _§	96.5% (90.1 – 99.3%) _§
	ELISA / PCR	7	6	4	91	54.9% (25.1 – 80.8%) _§	95.8% (89.6 – 98.8) _§
Negayama; 1988	Microbiología / IHA <40	85	135	18	96	38.6% (32.2 – 45.1%)-	84.2% (77.5 – 90.9%)-
	Microbiología / IHA ≥640	83	137	68	46	37.7% (31.3 – 44.1%)-	40.4% (31.3 – 49.4%)-
	Microbiología / CF <4	38	91	15	66	29.5% (21.6 – 37.3%)-	81.5% (73.0 – 89.9%)-
	Microbiología / CF ≥64	49	80	45	36	38.0% (29.6 – 46.4%)-	44.4% (33.6 – 55.3%)-
Nunes; 2004	Diagnóstico de referencia / LPAT	34	10	6	56	77.3% (62.2 – 88.5%) _§	90.3% (80.1 - 96.4%) _§
Pratt; 2003	1) Microbiológico / PCT 2 ng/ml	35	16	7	27	68.6% (56.0 – 81.4%)*	79.4% (62.1 – 91.3%) _§
	2) Microbiológico / CRP 65 mg/l	40	11	11	23	78.4% (64.7 – 88.7%) _§	67.7% (49.5 – 82.6%) _§

TABLA 30. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – CRITERIOS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA BACTERIANA (5).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	Ref. Estándar; / Test índice	Verd Pos	Fal Neg	Fal Pos	Verd Neg	Sens; (IC 95%)	Esp; (IC 95%)
Requejic; 2007	Microbiológico / CIE (líquido pleural)	146	0	52	352	100% (97.5 - 100%) _s	87.1% (83.9 - 90.4%) _r
	Microbiológico / LA (líquido pleural)	146	0	130	274	100% (97.5 - 100%) _s	67.8% (63.3 - 72.4%) _r
	Microbiológico / ELISA (líquido pleural)	146	0	204	200	100% (97.5 - 100%)	49.5% (44.6 - 54.4%) _r
	Microbiológico / CIE (suero)	133	13	0	404	91.1% (85.3 - 95.2%) _s	100% (99.1 - 100%) _s
	Microbiológico / LA (suero)	146	0	64	340	100% (97.5 - 100%) _s	84.2% (80.6 - 87.7%) _r
	Microbiológico / ELISA (suero)	146	0	176	228	100% (97.5 - 100%) _s	56.4% (51.6 - 61.3%) _r
	Microbiológico / CIE (orina)	146	0	57	347	100% (97.5 - 100%) _s	85.9% (82.5 - 89.3%) _r
	Microbiológico / LA (orina)	146	0	114	290	100% (97.5 - 100%) _s	71.8% (67.4 - 76.2%) _r
	Microbiológico / ELISA (orina)	146	0	173	231	100% (97.5 - 100%) _s	57.2% (52.4 - 62.0%) _r
Saha; 2006	Hemocultivo/ LAT	10	0	2	117	100% (69.2 - 100%) _s	98.3% (94.1 - 99.8%) _s
Swischuk; 1986	Diagnóstico clínico / RX	16	7	2	49	69.6% (47.1 - 86.8%) _s	96.1% (86.5 - 99.5%) _s
Toikka ; 2000	Inmunológico / PCR 80 mg/l	40	28	13	27	58.8% (47.1 - 70.5%) _r	67.5% (50.9 - 81.4%) _s
	Inmunológico / PCR 150 mg/l	21	47	5	35	30.9% (19.9 - 41.9%) _r	87.5% (73.2 - 95.8%) _s
	Inmunológico / PCT 2.0 ng/ml	34	34	8	32	50.0% (38.1 - 61.9%) _r	80.0% (64.4 - 91.0%) _s
	Inmunológico / PCT 7.0 ng/ml	13	55	1	39	19.1% (10.6 - 30.5%) _s	97.5% (86.8 - 99.9%) _s
	Inmunológico / IL-6 40 pg/ml	23	45	7	33	33.8% (22.6 - 45.1%) _r	82.5% (67.2 - 92.7%) _s
	Inmunológico / IL-6 100 pg/ml	12	56	1	39	17.7% (9.5 - 28.8%) _s	97.5% (86.8 - 99.9%) _s

TABLA 31. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – CRITERIOS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA
BACTERIANA (6).

*DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.*

Autor; Año	Ref. Estándar; / Test índice	Verd Pos	Fal Neg	Fal Pos	Verd Neg	Sens; (IC 95%)	Esp; (IC 95%)
Tsai; 2004	Microbiológico / Fiebre	5	0	0	21	100% (47.8 - 100%) _s	100% (83.9 - 100%) _s
	Microbiológico / Tos	5	0	0	21	100% (47.8 - 100%) _s	100% (83.9 - 100%) _s
	Microbiológico / Rinorrea	3	2	13	8	60.0% (14.7 - 94.7%) _s	38.1% (18.1 - 61.6%) _s
	Microbiológico / Taquipnea	0	5	4	17	0.0% (0.0 - 52.2%) _s	81.0% (58.1 - 94.6%) _s
	Microbiológico / Sibilancias	0	5	2	19	0.0% (0.0 - 52.2%) _s	90.5% (69.6 - 98.8%) _s
	Microbiológico / Crepitanes	3	2	12	9	60.0% (14.7 - 94.7%) _s	42.9% (21.8 - 66.0%) _s
	Microbiológico / Roncus	1	4	6	15	20.0% (0.5 - 71.6%) _s	71.4% (47.8 - 88.7%) _s
	Microbiológico / Vómitos	1	4	3	18	20.0% (0.5 - 71.6%) _s	85.7% (63.7 - 97.0%) _s
	Microbiológico / Dolor abdominal	0	5	1	20	0.0% (0.0 - 52.2%) _s	95.2% (76.2 - 99.9%) _s
	Microbiológico / Leucocitos (/mm ³) <5000	1	4	3	18	20.0% (0.5 - 71.6%) _s	85.7% (63.7 - 97.0%) _s
	Microbiológico / Leucocitos (/mm ³) 5000- 15;000	3	2	11	10	60.0% (14.7 - 94.7%) _s	47.6% (25.7 - 70.2%) _s
	Microbiológico / Leucocitos (/mm ³) >15;000	1	4	7	14	20.0% (0.5 - 71.6%) _s	66.7% (43.0 - 85.4%) _s
	Microbiológico / Plaquetas (10 ³ /mm ³) ≥100	0	5	20	1	0.0% (0.0 - 52.2%) _s	4.8% (0.1 - 23.8%) _s
	Microbiológico / PCR (mg/L) <10	2	3	1	20	40.0% (5.3 - 85.3%) _s	95.2% (76.2 - 99.9%) _s
	Microbiológico / PCR (mg/L) 10-40	0	5	5	16	0.0% (0.0 - 52.2%) _s	76.2% (52.8 - 91.8%) _s
	Microbiológico / PCR (mg/L) >40	3	2	15	6	60.0% (14.7 - 94.7%) _s	28.6% (11.3 - 52.2%) _s

TABLA 32. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – CRITERIOS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA BACTERIANA (6).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	Ref. Estándar; / Test índice	Verd Pos	Fal Neg	Fal Pos	Verd Neg	Sens; (IC 95%)	Esp; (IC 95%)
Tzeng; 2005	Microbiológico / ICT	10	1	25	55	90.9% (58.7 - 99.8%) _§	68.8% (58.6 - 78.9%)*
Virkki; 2002	RX / Leucocitos >15.0 x 10 ⁹ /l	64	70	38	43	47.8% (39.3 - 56.2%) _·	53.1% (42.2 - 64.0%) _·
	RX / VSG >30 mm/h	88	46	49	32	65.7% (57.6 - 73.7%) _·	39.5% (28.9 - 50.2%) _·
	RX / PCR <20 mg/l	30	104	27	54	22.4% (15.3 - 29.5%) _·	66.7% (56.4 - 76.9%) _·
	RX / PCR >40 mg/l	89	45	38	43	66.4% (58.4 - 74.4%) _·	53.1% (42.2 - 64.0%) _·
	RX / PCR >80 mg/l	70	64	23	58	52.2% (43.8 - 60.7%) _·	71.6% (61.8 - 81.4%) _·
	RX / PCR >120 mg/l	48	86	12	69	35.8% (27.7 - 43.9%) _·	85.2% (75.6 - 92.1%) _§
Vuori-Holopainen;	Hemocultivo / Aspirado pulmonar	1	9	1	9	10.0% (0.3 - 44.5%) _§	90.0% (55.6 - 99.8%) _§
	PCR / Aspirado pulmonar	8	1	8	2	88.9% (51.8 - 99.7%) _§	20.0% (2.5 - 55.6%) _§
	ARN-hyb / Aspirado pulmonar	10	0	0	8	100.0% (69.2 - 100%) _§	100.0% (63.1 - 100%) _§

TABLA 33. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – CRITERIOS DE VALIDEZ PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA BACTERIANA (6).

LEYENDA TABLAS 26-33:

REF: REFERENCIA; VERD: VERDADEROS; FAL: FALSOS; POS: POSITIVOS; NEG: NEGATIVOS; SENS: SENSIBILIDAD; ESP: ESPECIFICIDAD; IC: INTERVALO DE CONFIANZA; *: EMPLEADA APROXIMACIÓN NORMAL O MÉTODO EXACTO BINOMIAL PARA CALCULAR LOS INTERVALOS DE CONFIANZA.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total
Bettenay; 1988	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	9
Blackmore; 1995	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	11
Castriota- Scanderberg; 1995	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	10
Don; 2007	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	14
Esposito; 2002	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	12
Esteban; 1995	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	10
Gambert; 1993	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	10
Gendrel; 2002	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	No claro	9
Hardy; 2003	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	9
Jimenez; 1997	Sí	No claro	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	9
Liu; 2007	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	11
Mayoral; 2005	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	10
Moulin; 2001	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	12

TABLA 34. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – QUALITY ASSESSMENT OF STUDIES OF DIAGNOSTIC ACCURACY INCLUDED IN SYSTEMATIC REVIEWS (QUADAS) (1).

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Autor; Año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total
Nadal; 1999	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	10
Nagayama; 1988	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	10
Nunes; 2004	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	13
Prat; 2003	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	10
Requejo; 2007	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	No claro	Sí	8
Saha; 2006	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	No claro	9
Swischuk; 1986	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	11
Toikka; 2000	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	13
Tsai; 2004	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	10
Tzeng; 2005	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	10
Virkki; 2002	No claro	Sí	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	Sí	No claro	Sí	10
Vuori- Holopainen; 2002	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	11

TABLA 35. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – QUALITY ASSESSMENT OF STUDIES OF DIAGNOSTIC ACCURACY INCLUDED IN SYSTEMATIC REVIEWS (QUADAS) (2).

Nº de pregunta	Pregunta QUADAS
1	¿Fue el espectro pacientes representativo de los pacientes a los que se les aplicó la prueba en la práctica?
2	¿Se describieron claramente los criterios de selección?
3	¿Es el estándar de referencia adecuado para clasificar adecuadamente la condición diana?
4	¿Es el período de tiempo entre el estándar de referencia y el test índice lo suficientemente corto para asegurar de forma razonable que la condición objetivo no ha cambiado entre las dos pruebas?
5	¿La muestra entera o una selección randomizada de la misma fue verificada empleando un estándar de referencia diagnóstico?
6	¿Se valoraron los pacientes con el mismo estándar de referencia independientemente del resultado del test índice?
7	¿Fue el estándar de referencia independiente del test índice? (el test índice no forma parte del estándar de referencia).
8	¿Fue la ejecución del test índice descrita con suficiente detalle para permitir la repetición de la prueba?
9	¿Fue la ejecución del estándar de referencia descrita con suficiente detalle para permitir su repetición?
10	¿Fueron los resultados del test índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?
11	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados del test índice?
12	¿Estaban disponibles los mismos datos clínicos cuando los resultados fueron interpretados como estarían disponibles en caso de emplear la prueba en la práctica?
13	¿Se indicaron resultados intermedios?
14	¿Se explicaron las retiradas del estudio?

TABLA 36. NEUMONÍA BACTERIANA EN PEDIATRÍA – QUALITY ASSESSMENT OF STUDIES OF DIAGNOSTIC ACCURACY INCLUDED IN SYSTEMATIC REVIEWS (QUADAS) (3). PREGUNTAS QUADAS DE LAS TABLAS 34 Y 35.

2.3 ALGUNAS PARTICULARIDADES EN RELACIÓN CON LA BRONQUIOLITIS.

En el contexto de la infección del tracto respiratorio inferior merece una serie de consideraciones particulares la bronquiolitis, ya que de lo contrario sería imposible realizar una adecuada comparación de los pacientes, como se ha visto en estudios precedentes y en la revisión realizada.

En relación con la gravedad y, por tanto, con los criterios de ingreso, las guías de práctica clínica indican como criterios la taquipnea, la cianosis, la edad inferior a 3 meses y el rechazo alimentario, así como la presencia de letargia, apnea y dificultad respiratoria grave (aleteo nasal, quejido y tiraje graves) (Recomendación Fuerte, Nivel de Evidencia Bajo), todos ellos elementos coincidentes con los criterios generales de gravedad de la infección del tracto respiratorio inferior (418, 451, 452). En cualquier caso, se recomienda realizar el examen clínico tras la desobstrucción de la vía aérea superior, ya que los

pacientes con dicho tramo obstruido por mucosidad podrían presentar un aumento de los signos de dificultad respiratoria.

En relación a otros factores de gravedad, la comorbilidad juega igualmente un papel importante según las guías clínicas, si bien existe, como en el caso de la neumonía bacteriana, una gran imprecisión a la hora de determinar qué patologías concretas deben ser consideradas como relevantes (Recomendación Débil, Nivel de Evidencia Bajo).

Con respecto a los criterios de ingreso en Cuidados Intensivos, las recomendaciones se basan en el consenso de expertos. La incapacidad para mantener una $\text{SatO}_2 > 92\%$ a pesar de oxigenoterapia creciente, la presencia de deterioro respiratorio en aumento y las apneas recurrentes son los elementos principales, junto con la inestabilidad hemodinámica, factores todos ellos coincidentes con las recomendaciones generales para la infección del tracto respiratorio inferior.

Acerca de los criterios de alta hospitalaria existen escasas recomendaciones, siendo la mayoría de ellos opiniones de expertos. En este contexto, se recomienda el alta en caso de mantener 24 horas una ausencia de necesidades de oxígeno suplementario, incluyendo un período de sueño, junto con una ingesta oral adecuada y una ausencia de distrés significativo. Por tanto, al igual que en las recomendaciones previas, existe una superposición completa con las recomendaciones generales para la infección del tracto respiratorio inferior (453, 454).

Finalmente, es preciso destacar la existencia de escalas clínicas para la valoración de gravedad del paciente con bronquiolitis aguda. No obstante, existe una gran variabilidad entre observadores en las mismas, por lo que su aplicación en la práctica clínica es limitada. Por otro lado, no existe ninguna escala aceptada internacionalmente ni validada en el momento actual para ello. A pesar de estas limitaciones, una ventaja de las mismas es la posibilidad de discriminar mejor la gravedad, establecer con una mayor precisión valores predictivos de hospitalización y valorar mejor la respuesta a tratamientos. Aquellas escalas que consideran además de signos clínicos la saturación de oxígeno tienen una mayor precisión para evaluar la gravedad. Dentro de los signos clínicos, por otro lado, en la auscultación suele considerarse únicamente la presencia de sibilancias, cuando en la mayor parte de los casos los crepitantes son el signo presente y en los casos más graves las sibilancias suelen estar ausentes (455-458). La escala clínica más empleada en España es la de Wood-Downes-Ferres.

	<i>Sibilancias</i>	<i>Retracciones</i>	<i>Frecuencia respiratoria</i>	<i>Frecuencia cardíaca</i>	<i>Ventilación</i>	<i>Cianosis</i>
0	No	No	<30	<120	Buena	No
1	Final de la espiración	Sub-Intercostal	31-45	>120	Regular y simétrica	Sí
2	Toda la espiración	Supraclavicular Aleteo nasal	46-60		No simétrica	
3	Inspiración y espiración	Intercostal y supraesternal	>60		Disminuida / ausente	
Leve: 1-3, Moderado: 4-7, Grave: 8-14.						

TABLA 37. ESCALA DE WOOD-DOWNES-FERRES.

3. INTRODUCCIÓN (III). METODOLOGÍA A APLICAR BASADA EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

La costumbre es la única cosa que da seguridad.

JOHN STUART MILL. UTILITARISMO.

Es curioso que, cuando somos el receptáculo del dolor, tenemos claro que es blanco o negro. Pero cuando conseguimos una cierta mejoría, aparecen sombreados grises.

DRA. LAURA SCHLESSINGER.

El camino hacia el futuro es siempre borroso.

ANÓNIMO.

3.1. LÓGICA DIFUSA. CONCEPTOS BÁSICOS.

A continuación se describe la Teoría de Conjuntos Difusos y los aspectos derivados que se van a emplear en este trabajo de investigación, de modo que se pueda comprender cada uno de los pasos realizados y el razonamiento científico adecuado y correspondiente a cada uno de ellos.

3.1.1. TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS. FUNCIONES DE PERTENENCIA.

Matemáticamente las funciones de pertenencia sobre un universo de discurso U tienen la forma $\mu: U \rightarrow [0,1]$, donde a cada elemento de U le corresponde un valor entre 0 y 1. Cada función de pertenencia nos define un conjunto difuso A , por lo que usaremos su correspondiente notación μ_A . El valor entre 0 y 1, llamado valor de pertenencia o grado de pertenencia, representa el grado en el que el elemento X pertenece al conjunto difuso A , es decir, es proporcional a la relevancia del elemento en cuestión dentro del conjunto y proporciona una medida del grado de similitud del elemento en relación con el conjunto difuso ^(459, 460).

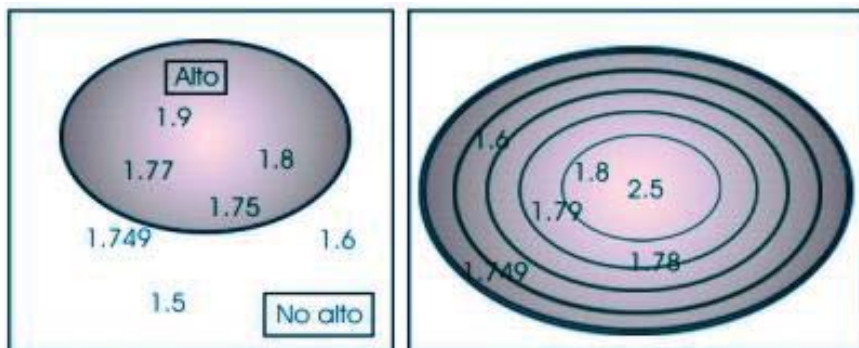


FIGURA 20. COMPARACIÓN DEL CONJUNTO “ALTO” EN EL UNIVERSO DE DISCURSO “ALTURA DE LAS PERSONAS” SEGÚN LA VISIÓN CLÁSICA (IZQUIERDA) Y DIFUSA (DERECHA).

Las funciones de pertenencia nos permiten representar gráficamente un conjunto difuso, siempre en función del universo en el que se apliquen, elemento fundamental en la descripción de conjuntos difusos (no es lo mismo, según el ejemplo anterior, aplicar el concepto “alto” a personas o edificios). En el eje “x” (abscisas) se representa el universo de discurso, mientras que en el eje “y” (ordenadas) se sitúan los grados de pertenencia en el intervalo [0,1]. Para construir funciones de pertenencia se suelen utilizar funciones sencillas, ya que al estar definiendo conceptos difusos el uso de funciones más complejas no aporta mayor precisión. En general, si una función de pertenencia se da especificando los valores correspondientes a un conjunto discreto de elementos del universo de

discurso, el valor asociado al resto de los elementos se obtiene por interpolación lineal (utilizando la ecuación de la recta que une los dos puntos) ⁽⁴⁶¹⁾.

El conjunto vacío difuso es aquél definido por la función de pertenencia tal que para todo de $U, \mu(\cdot) = 0$. El conjunto universo es tal que para todo x de $U, \mu(x) = 1$.

Las funciones de pertenencia más comunes son:

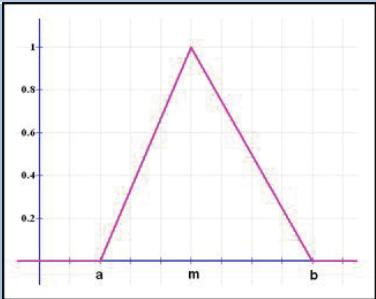
Función triangular (LAMBDA)	
Viene definida por un extremo a, un extremo b, y un valor m tal que $a < m < b$.	
$\mu_A(x) = \begin{cases} 0, & \text{si } x \leq a \\ \frac{-a}{m-a}, & \text{si } a < x \leq m \\ \frac{b-x}{b-m}, & \text{si } m < x < b \\ 0, & \text{si } x \geq b \end{cases}$	

TABLA 38. FUNCIÓN TRIANGULAR - LAMBDA.

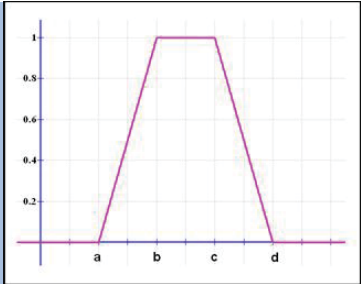
Función trapezoidal (PI)	
Viene definida por un extremo a, un extremo d, un extremo de núcleo inferior b, y un extremo de núcleo superior c, tal que $a < b < c < d$.	
$\mu_A(x) = \begin{cases} \frac{-a}{b-a}, & \text{si } a \leq x \leq b \\ 1, & \text{si } b \leq x \leq c \\ \frac{d-x}{d-c}, & \text{si } c \leq x \leq d \\ 0, & \text{si } (x < a) \text{ ó } (x > d) \end{cases}$	

TABLA 39. FUNCIÓN TRAPEZOIDAL- PI.

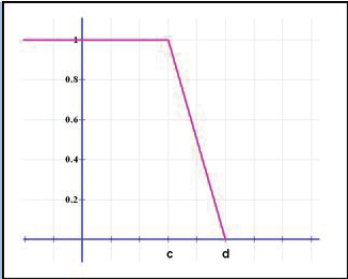
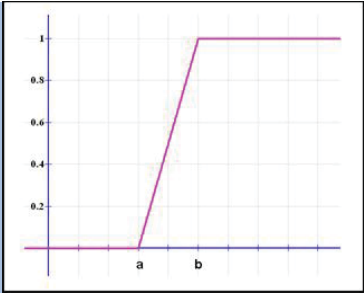
Función L (caso particular de función trapezoidal)	
Con parámetros $a = b = -\infty$	
$\mu_A(x) = \begin{cases} 0, & \text{si } x > d \\ \frac{d-x}{d-c}, & \text{si } c \leq x \leq d \\ 1, & \text{si } x < c \end{cases}$	
Función GAMMA - R (caso particular de función trapezoidal)	
Con parámetros $c = d = +\infty$	
$\mu_A(x) = \begin{cases} 0, & \text{si } x < a \\ \frac{x-a}{b-a}, & \text{si } a \leq x \leq b \\ 1, & \text{si } x > b \end{cases}$	

TABLA 40. FUNCIONES L Y GAMMA (CASOS PARTICULARES DE FUNCIÓN TRAPEZOIDAL).

Las funciones L y R se usan para calificar valores lingüísticos extremos, tales como *neonato* o *anciano*, respectivamente. Las funciones PI y LAMBDA se usan para describir valores intermedios (como *joven*, de *mediana edad*, *maduro*). Su principal diferencia reside en que la función PI implica un margen de tolerancia alrededor del valor que se toma como más representativo del valor lingüístico asociado al conjunto difuso ⁽⁴⁶²⁾. Otras funciones, como la gaussiana, introducida a continuación, son más complejas y no implican, salvo en casos específicos, una toma de decisiones diferente a funciones más sencillas, como LAMBDA Y PI.

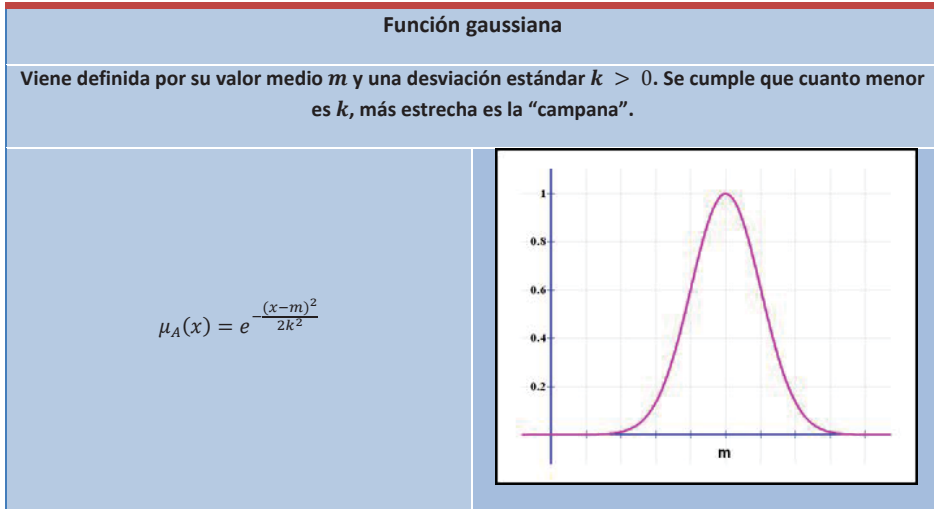


TABLA 41. FUNCIÓN GAUSSIANA.

Así, cada variable pertenecerá en distinto grado según su valor a uno o más conjuntos difusos, como se aprecia en el ejemplo siguiente en relación a la altura de un paciente:

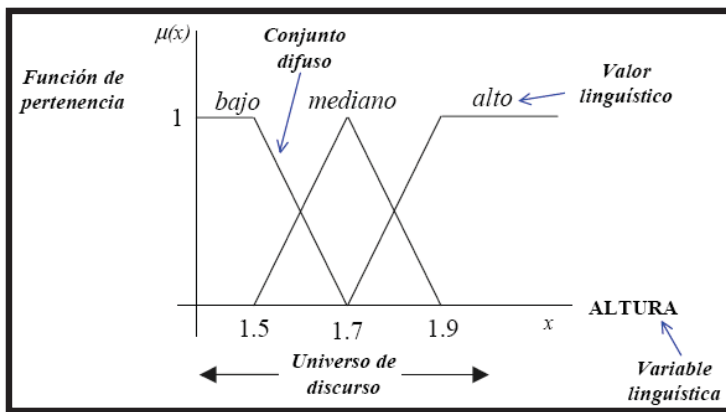


FIGURA 21. CONCEPTOS FUNDAMENTALES EN LA DESCRIPCIÓN GRÁFICA DE LA LÓGICA DIFUSA.

En resumen, los conceptos fundamentales de la Lógica Difusa (algunos de los cuales están reseñados de forma gráfica en la figura previa) son ⁽⁴⁶³⁾:

- **Variable lingüística:** noción o concepto que se va a calificar de forma difusa (altura, edad, error, etc). En el texto de L.A. Zadeh "Outline of a New Approach to the Analysis of Complex Systems and Decision Processes", publicado en 1973, se introdujo este concepto, definido como "variables cuyos valores pueden ser palabras o sentencias expresadas mediante lenguaje natural o artificial" ^(464, 465). Habitualmente el valor de la variable realiza la descripción del estado de un fenómeno u objeto. En el caso de una variable como "temperatura" el dominio subyacente es numérico, mientras que en variables de definición más compleja, como "sabiduría" el dominio subyacente no suele ser numérico, al no ser natural su traslación.
- **Universo de discurso (U):** rango de valores que pueden tomar los elementos que poseen la propiedad expresada por la variable lingüística. Es el dominio de cada variable, sea de entrada como de salida, es decir, el conjunto de valores que puede tomar la variable. Puede ser un dominio continuo o tratarse de un conjunto de elementos discretos. Puede tener o no unidades específicas.
 - Ejemplo: el universo de discurso de la variable "temperatura del cuerpo humano" podría ser $U = \{u \in \mathbb{R} \mid 35^{\circ}\text{C} \leq u \leq 42^{\circ}\text{C}\}$
- **Conjunto difuso:** también recibe el nombre de partición difusa o partición de E.H. Ruspini. Para cada variable pueden definirse diversos conjuntos difusos, ya que las variables lingüísticas tienen la capacidad de ser descompuestas en un grupo de términos de menor amplitud que cubren el universo de discurso. Dichos términos reciben el nombre de valores lingüísticos o etiquetas lingüísticas. Cada etiqueta lingüística y su función de pertenencia definen un conjunto difuso. Se denota como $A = \{\mu_A(x)/x, x \in X\}$. Por motivos prácticos, se suele emplear la notación de suma, aunque no debe considerarse en este caso como la operación algebraica. Por ejemplo:

Conjunto de alturas del concepto difuso "Alto" en un universo de 4 personas:

$$A = 0,25/1,75 + 0,5/1,8 + 0,75/1,85 + 1/1,9$$

Lo normal es que cada valor de entrada tenga un grado de pertenencia distinto de 0 en al menos un conjunto difuso, con un máximo de pertenencia a 2 conjuntos difusos (se dice entonces que cumplen con la propiedad de "cobertura"). La suma de los grados de pertenencia de dicho valor de entrada debe ser igual a 1.

- **Cardinalidad del conjunto difuso:** para un universo finito $Card(A) = \sum_{x \in X} \mu_A(x)$. Corresponde a la suma de los valores de pertenencia de cada uno de los elementos del conjunto difuso.
- **Alfa-corte de A :** conjunto de elementos que pertenecen al conjunto difuso A , con mayor o igual grado que una constante alfa.

$$A_{\alpha} = \{x \in A \mid \mu_A(x) \geq \alpha\}$$

- **Alfa-corte estricto de A:** conjunto de elementos con grado de pertenencia estrictamente mayor que una constante alfa.

$$A_\alpha = \{x \in A \mid \mu_A(x) > \alpha\}$$

- **Altura de un conjunto difuso A:** el valor más grande de su función de pertenencia (suelen ser conjuntos normalizados, con altura 1).

$$\text{altura}(A) = \sup_{u \in U} \mu_A(u)$$

- **Punto de cruce:** el elemento x de U para el cual $\mu_F(x) = 0,5$. Es decir, el valor que presenta un mismo grado de pertenencia en los 2 conjuntos difusos en los que está.
- **Núcleo de un conjunto difuso A:** conjunto nítido de elementos que tienen grado de pertenencia 1 (alfa-corte de nivel 1).
- **Soporte de un conjunto difuso A:** conjunto nítido de elementos que tienen grado de pertenencia estrictamente mayor que 0 (alfa-corte estricto de nivel 0).

Un tipo especial de conjunto difuso es el **Conjunto difuso unitario o Singleton:** aquél cuyo soporte es un único punto x de U y la función de pertenencia de x es 1 (el soporte coincide con el núcleo y tiene un único punto, ya que el resto de valores tienen un grado de pertenencia igual a 0).

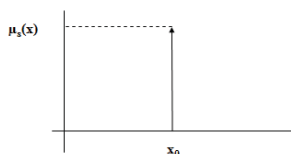


FIGURA 22. CONJUNTO DIFUSO UNITARIO - SINGLETON.

- **Granularidad:** normalmente se emplea un conjunto pequeño de valores para cada conjunto. La granularidad es fina cuando existen un gran número de conjuntos para definir la variable lingüística y la granularidad es gruesa cuando con un pequeño número de conjuntos se define la misma.

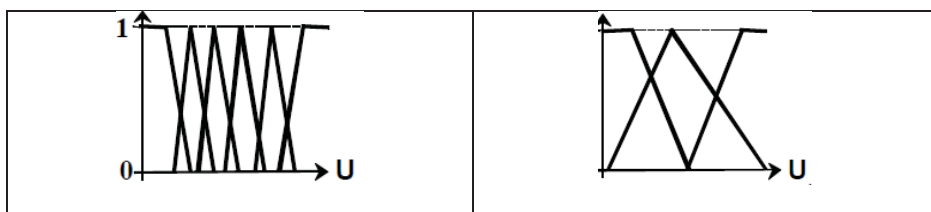


FIGURA 23. CONCEPTO DE GRANULARIDAD (IZQUIERDA: FINA ; DERECHA: GRUESA).

Tradicionalmente se han utilizado modificadores de los conjuntos difusos, que reciben el nombre de **etiquetas modificadoras lingüísticas**, equivalentes a lo que en lenguaje natural serían los adverbios. La interpretación en el modelo difuso de estos enunciados consiste en la composición de la función de pertenencia con una operación aritmética simple. Por ejemplo, es habitual considerar como interpretación del adverbio *muy* el cuadrado de la función de pertenencia original, Es decir, “el paciente X es muy alto” se interpretaría como ^(466, 467):

$$\mu_{MUY ALTO}(x) = (\mu_{ALTO}(x))^2$$

De este modo, si el grado de pertenencia de una persona a la clase *alto* es 0.5, el grado de pertenencia a la clase *muy alto* es sólo 0.25.

$$\mu_{ALGO ALTO}(x) = \sqrt{\mu_{ALTO}(x)}$$

Por otro lado, si el grado de pertenencia de una persona a la clase *alto* es 0.5, el grado de pertenencia a la clase *algo alto* es de 0.707, por ejemplo.

Las modificaciones que más usualmente se aplican a un conjunto difuso son las siguientes:


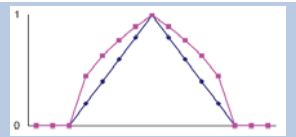
MODIFICACIÓN	Procedimiento	Gráfica
Normalización	Convertir un conjunto difuso no normalizado en uno normalizado (dividiendo por la altura del conjunto).	Queda como la precedente pero con un grado de pertenencia máximo de 1.
Concentración	Componer una función tipo $f(y) = y^p$, con $p > 1$ (normalmente $p = 2$). La función de pertenencia toma valores más pequeños, centrándose en los valores mayores.	
Dilatación	Componer una función tipo $f(y) = y^p$ con $0 < p < 1$ (o también con $2y - y^2$). Normalmente $p = 0,5$. El efecto es el contrario a la concentración.	
Nota: la función de pertenencia de base es azul y la modificada es rosa.		

TABLA 42. MODIFICADORES DE CONJUNTOS DIFUSOS (1).

MODIFICACIÓN	Procedimiento	Gráfica
Intensificación del contraste	<p>Se disminuyen los valores menores a 1/2 y se aumentan los mayores.</p> $f(y) = \begin{cases} 2^{p-1} \cdot y^p, & y \leq 0.5 \\ 1 - 2^{p-1}(1-y)^p, & y > 0.5 \end{cases}$ <p>donde $p > 1$. Normalmente se suele poner $p=2$ (a mayor p, mayor intensificación).</p>	
Difuminación	<p>Efecto contrario al anterior.</p> $f(y) = \begin{cases} \sqrt{y/2}, & y \leq 0.5 \\ 1 - \sqrt{(1-y)/2}, & y > 0.5 \end{cases}$	

Nota: la función de pertenencia de base es azul y la modificada es rosa.

TABLA 43. MODIFICADORES DE CONJUNTOS DIFUSOS (2).

Los conjuntos difusos y las funciones de pertenencia pueden emplearse de 2 formas posibles:

- Para estimar grados de pertenencia a un conjunto.
- Para expresar posibilidades (no probabilidades) en una situación en la que se dispone de información incompleta ⁽⁴⁶⁸⁾.

Las diferentes relaciones entre conjuntos difusos incluyen los siguientes 3 conceptos:

- **Igualdad (equality):** Dos conjuntos difusos, definidos en el mismo Universo, son iguales si tienen la misma función de pertenencia:

$$A = B \quad A(x) = B(x), \quad \forall x \in X$$

- **Inclusión (inclusion):** Un conjunto difuso está incluido en otro si su función de pertenencia toma valores más pequeños:

$$A \subseteq B \quad A(x) \leq B(x), \quad \forall x \in X$$

- **Inclusión Difusa:** Si el Universo es finito, podemos relajar la condición anterior para medir el grado en el que un conjunto difuso está incluido en otro (Kosko, 1992):

$$S(A, B) = \frac{1}{Card(A)} \left\{ Card(A) - \sum_{x \in X} \max\{0, A(x) - B(x)\} \right\}$$

Ejemplo:

- $A = 0.2/1 + 0.3/2 + 0.8/3 + 1/4 + 0.8/5 \vdash Card(A) = 3.1$;
- $B = 0.2/2 + 0.3/3 + 0.8/4 + 1/5 + 0.1/6 \vdash Card(B) = 2.4$;
- $S(A, B) = 1/3.1 \{3.1 - \{0.2 + 0.1 + 0.5 + 0.2 + 0 + 0\}\} = 2.1 / 3.1 = 0.68$;
- $S(B, A) = 1/2.4 \{2.4 - \{0 + 0 + 0 + 0 + 0.2 + 0.1\}\} = 2.1 / 2.4 = 0.88$;
- B está más incluido en A , que A en B .

Finalmente hay que indicar el **Teorema de Representación o Principio de Identidad**, según el cual todo conjunto difuso puede descomponerse en una familia de conjuntos difusos. Para ello se emplean diversos α -cortes, teniendo en cuenta la **Restricción de Consistencia**: Si $\alpha_1 > \alpha_2$, entonces $A_{\alpha_1} \subset A_{\alpha_2}$. Cualquier conjunto difuso A puede descomponerse en una serie de sus α -cortes:

$$A = \bigcup_{\alpha \in [0,1]} \alpha A_{\alpha}$$

o, lo que es lo mismo:

$$A(x) = \sup_{\alpha \in [0,1]} \{ \alpha A_{\alpha}(x) \}$$

donde $A_{\alpha}(x) \in \{0, 1\}$, dependiendo de si x pertenece o no al α -corte A_{α} .

Por tanto, cualquier conjunto difuso puede reconstruirse a partir de una familia de conjuntos α -cortes anidados.

En conclusión, cualquier problema formulado en el marco de los conjuntos difusos puede resolverse transformando esos conjuntos difusos en su familia de α -cortes anidados, determinando la solución para cada uno usando técnicas no difusas ⁽⁴⁶⁹⁾.

Las funciones de pertenencia pueden calcularse de diversas formas. El método a elegir depende de la aplicación en particular, del modo en que se manifieste la incertidumbre y en el que ésta sea medida durante los experimentos ⁽⁴⁷⁰⁾:

- **Método HORIZONTAL:**

- Se basa en las respuestas de un grupo de N "expertos".
- La pregunta tiene el formato siguiente: "¿Puede x ser considerado compatible con el concepto A ?".
- Sólo se acepta un "SÍ" o un "NO", de forma que:

$$A(x) = (\text{Respuestas Afirmativas}) / N.$$

- **Método VERTICAL:**

- Se escogen varios valores para α , para construir sus α -cortes.
- Ahora la pregunta es la siguiente, efectuada para esos valores de α predeterminados: "¿Identifique los elementos de X que pertenecen a A con grado no menor que α ?".
- A partir de esos α -cortes se identifica el conjunto difuso A (usando el llamado Principio de Identidad o Teorema de Representación).

La especificidad de un conjunto difuso A ⁽⁴⁷¹⁾ mide la dificultad para escoger un único punto de A como representante de todo el conjunto (a mayor especificidad, menor dificultad, por tanto la máxima se da en las funciones Singleton, con un único elemento en soporte y con grado 1).

Los conjuntos difusos agrupados constituyen el marco de conocimiento ⁽⁴⁷²⁾, cuya especificidad depende de la especificidad de cada uno de los conjuntos que lo constituyen. Es decir, a menor granularidad (mayor número de conjuntos que, por tanto, son más específicos), mayor especificidad (en la imagen siguiente las líneas gruesas indican un marco menos específico y más granular, mientras que las finas señalan un marco más específico y menos granular) ⁽⁴⁷³⁾.

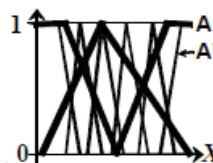


FIGURA 24. ESPECIFICIDAD DEL MARCO DE CONOCIMIENTO.

3.1.2. RAZONAMIENTO DIFUSO. OPERACIONES CON CONJUNTOS DIFUSOS. IMPLICACIÓN DE MAMDANI. OTROS TIPOS DE IMPLICACIÓN.

Una vez definidas todas las funciones, para obtener conclusiones se deben aplicar en primer lugar los operadores lógicos para combinarlas y posteriormente la implicación “si...entonces...”. Se entiende por razonamiento difuso el proceso de realizar inferencias a partir de hechos y relaciones difusas, así como la combinación de evidencias difusas y la actualización de la precisión de las creencias.

Una *proposición difusa simple* es aquella que asigna un valor a una variable difusa, por ejemplo “la fiebre del paciente X es *alta*” o “la cifra de leucocitos es *normal*”. Tiene asociado un conjunto difuso A (el valor lingüístico asignado, “alta” en este caso) y su correspondiente función de pertenencia.

Una *proposición difusa compuesta* es aquella que se obtiene mediante la agrupación de dos o más proposiciones difusas simples, que pueden haber sido modificadas o no antes de la agrupación, por ejemplo “la fiebre del paciente X es *alta* Y su cifra de leucocitos es *normal*”. Para agrupar proposiciones difusas simples podemos utilizar los operadores lógicos difusos ⁽⁴⁷⁴⁾.

Al igual que en la lógica clásica, en la lógica borrosa existen tres operaciones básicas sobre conjuntos: la unión, la intersección y el complementario ⁽⁴⁷⁵⁻⁴⁷⁷⁾.

OPERADOR	Función de pertenencia		Gráfica
Unión (OR en las tablas de verdad de lógica binaria), T-conorma, S-norma	Sean μ_A y μ_B dos funciones de pertenencia que representan los conjuntos borrosos A y B respectivamente en el universo X.	MÁXIMO $\mu_{A \cup B}(x) = \text{Max}(\mu_A(x), \mu_B(x))$	
Intersección (AND en las tablas de verdad de lógica binaria), T-norma		MÍNIMO $\mu_{A \cap B}(x) = \text{Min}(\mu_A(x), \mu_B(x))$	
Complementario (NOT en las tablas de verdad de lógica binaria)		$1 - A$ $\mu_A^c(x) = 1 - \mu_A(x)$	

TABLA 44. OPERADORES DIFUSOS.

Existen otras alternativas tanto a la T-norma como a la S-norma, que son:

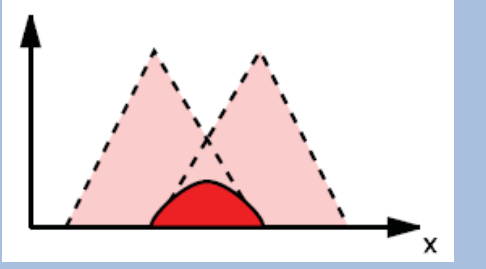
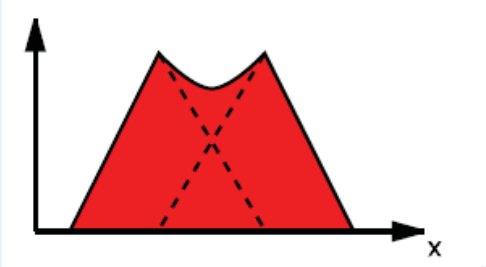
T-norma	Producto	
S-norma	Suma probabilística	

TABLA 45. OPERADORES DIFUSOS ALTERNATIVOS.

Del mismo modo que pueden realizarse operaciones con conjuntos difusos, pueden realizarse comparaciones entre los mismos mediante medidas de distancia (función binaria de distancia entre dos conjuntos difusos A y B con el mismo universo X). Dicha función indica o mide la cercanía entre ambos conjuntos difusos.

Distancia de Minkowski	$(p \geq 1): d(A, B) = \sqrt[p]{\int_x A(x) - B(x) ^p dx}$
Distancia de Hamming	$(p = 1): d(A, B) = \int_x A(x) - B(x) dx$
Distancia Euclídea	$(p = 2): d(A, B) = \sqrt{\int_x A(x) - B(x) ^2 dx}$
Distancia Tchebyshev	$(p = \infty): d(A, B) = \sup_{x \in X} A(x) - B(x) $

TABLA 46. MEDIDAS DE DISTANCIA.

En universos de discurso discretos la integral se sustituye por el sumatorio.

Ejemplo:

- Sean los siguientes Conjuntos Difusos en $X = \{1,2,3,4,5,6,7,8\}$:
 - $A(x) = \{0.1/1, 0.2/2, 0.5/3, 1/4, 0.4/5, 0.2/6\}$
 - $B(x) = \{0.1/3, 0.2/4, 0.5/5, 1/6, 0.4/7, 0.2/8\}$
 - Se entiende que los elementos del universo no citados tienen un valor de pertenencia al conjunto difuso 0.
- Medidas de Distancia:
 - Distancia de Hamming:
 - En este caso, la mayor distancia de Hamming es 8
 - $Distancia\ A-B: 0.1 + 0.2 + 0.4 + 0.8 + 0.1 + 0.8 + 0.4 + 0.2 = 2.5$
 - Distancia Euclídea:
 - En este caso, la mayor distancia Euclídea es $8^{\frac{1}{2}} = 2.83$
 - $Distancia\ A-B: (0.01 + 0.04 + 0.16 + 0.64 + 0.01 + 0.64 + 0.16 + 0.04)^{\frac{1}{2}} = 1.3$
 - Distancia Tchebyshev:
 - La mayor distancia de Tchebyshev es siempre 1.
 - $Distancia\ A-B: 0.8$ (diferencia en el punto $x = 4 \text{ ó } x = 6$).

A mayor similitud entre ambos conjuntos difusos, menor distancia. Así, en ocasiones se normaliza la función distancia en el intervalo $[0,1]$, denotada por $d_n(A, B)$ expresando la similitud por: $1 - d_n(A, B)$.

Una vez realizado este proceso tenemos que asignar a las funciones de pertenencia una agrupación antecedente-consecuente del tipo $p \rightarrow q$. Definir el significado de la implicación nos permitirá razonar con reglas del tipo ⁽⁴⁷⁸⁾:

Si “la diuresis es *alta*”

ENTONCES “el ritmo de fluidos debe ser *bajo*”

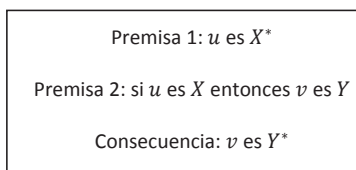
A la hora de definir la relación de implicación la cuestión más importante es qué se intenta representar mediante dicha implicación, ya que ésta es la base de todo el razonamiento.

En principio existen dos posibilidades diferenciadas:

- Dar a la implicación el mismo significado que en lógica clásica ("Si A entonces B"). Es interesante desde el punto de vista teórico.
- Dar a la implicación el significado de relaciones causa-efecto (normalmente utilizadas en los sistemas basados en conocimiento y denominadas implicaciones causa-efecto). Es interesante desde el punto de vista práctico.

Está bien establecido que la lógica proposicional es isomórfica a la teoría de conjuntos con una correspondencia apropiada entre los componentes de estos dos sistemas matemáticos. Es más, ambos sistemas son isomórficos al álgebra booleana. Por tanto, estos isomorfismos entre el álgebra booleana, la teoría de conjuntos y la lógica proposicional garantizan que cada teorema en una de estas teorías tiene una contrapartida en cada una de las otras dos. En el caso de la Lógica Difusa esta extensión existe igualmente, aunque con matices (de hecho, éste ha sido durante mucho tiempo el aspecto más criticado de la Lógica Difusa), ya que la lógica proposicional combina proposiciones no relacionadas en una implicación sin asumir ninguna relación causa-efecto, mientras que la mayoría de los sistemas difusos expresan relaciones entre entradas y salidas.

No obstante, existe un modo de establecer relaciones causa-efecto entre conjuntos difusos de forma satisfactoria y similar al razonamiento humano, basada en el Modus Ponens de la lógica proposicional, que recibe el nombre de Modus Ponens Generalizado, con la forma siguiente ⁽⁴⁷⁹⁾:



La diferencia entre el Modus Ponens y el Modus Ponens Generalizado es que el conjunto difuso que actúa como antecedente de la regla X puede ser diferente del conjunto difuso de la premisa X^* , aunque se definan en el mismo dominio, así como el conjunto difuso en el consecuente de la regla Y puede ser diferente del conjunto difuso del consecuente Y^* , aunque se definan igualmente en el mismo dominio, porque no existen valores catalogados como verdadero o falso, sino grados de pertenencia. Por tanto, en el Modus Ponens la regla se activa únicamente si la entrada tiene un valor determinado, mientras que en el Modus Ponens Generalizado la regla se activa con cualquier valor siempre y cuando el grado de pertenencia sea distinto de 0 ⁽⁴⁸⁰⁾.

La forma más utilizada para lograr expresar relaciones causa-efecto en Lógica Difusa es la propuesta por Ebrahim H. Mamdani, denominado implicación de Mamdani o FRBS lingüístico (Fuzzy Rule Based System lingüístico), aunque existen otras, como la de P.M. Larsen, que emplea el producto como implicación.

IMPLICACIÓN DE MAMDANI:

Siendo A y B dos conjuntos difusos constituyentes del antecedente p, se define una función para el consecuente q de la implicación difusa $p \rightarrow q$ de la siguiente forma:

$$\mu_{p \rightarrow q}(u, v) = \min(\mu_A(u), \mu_B(v))$$

Si *entrada*₁ es *S*_{1r} Y *entrada*₂ es *S*_{2r} Y... *entrada*_N es *S*_{Nr}, entonces la salida es *S*_{Or}.

Donde *entrada*₁, *entrada*₂,..., *entrada*_N son las variables de entrada; *S*_{1r}, *S*_{2r},...,*S*_{Nr} son los conjuntos difusos de cada variable de entrada, representados por una etiqueta lingüística; *salida* es la variable de salida; y *S*_{Or} es un conjunto difuso representado por una etiqueta lingüística ⁽⁴⁸¹⁾.

Para Mamdani, el grado de verdad de $p \rightarrow q$ es idéntico al de la proposición A y B. Podríamos justificar esto diciendo que, para Mamdani, una condición tan sólo resulta cierta cuando el antecedente es cierto y el consecuente también. Así, si p es verdadero con un valor entre 0 y 1, q también lo será pero sólo hasta el valor de p (lo que se refleja en un **truncamiento de q**, siendo la operación adecuada para llevar a cabo esto la función de “mínimo”).



FIGURA 25. EBRAHIM H. MAMDANI.

A continuación puede verse la traducción de un ejemplo tomado del International Journal of Clinical Oncology, así como el área bajo la curva lograda mediante la aplicación de la Lógica Difusa frente a los métodos tradicionales en la curva ROC ⁽⁴⁸²⁾:

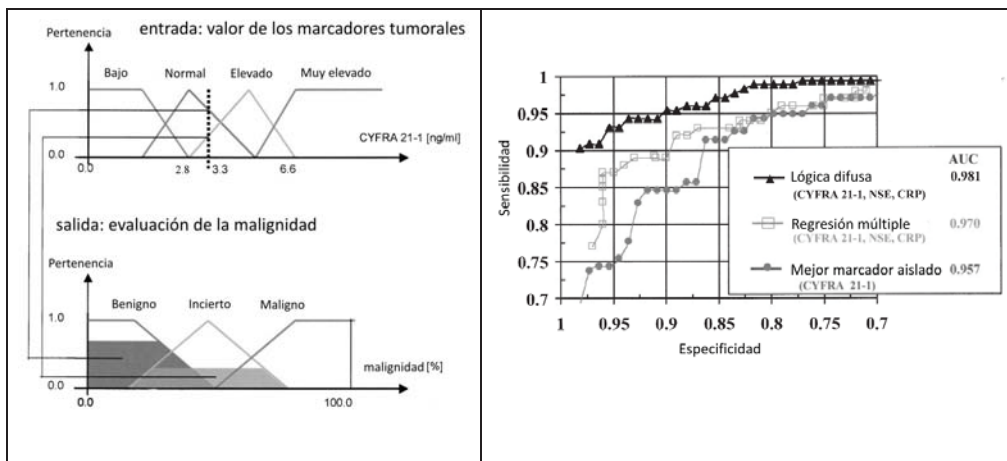


FIGURA 26. EJEMPLO DE APLICACIÓN DE LÓGICA DIFUSA CON CURVAS ROC COMPARATIVAS CON MÉTODOS NO DIFUSOS.

Este sistema es aplicable tanto si los antecedentes son nítidos como si son difusos.

Ejemplo de inferencia difusa con antecedentes difusos (velocidad de un vehículo y fuerza de frenado, conociendo que la velocidad es “normal-alta”) según la inferencia tipo *max – min* (implicación de Mamdani, que emplea una composición de tipo *sup – star* donde el operador “*star*” es una T-norma de tipo “*min*”):

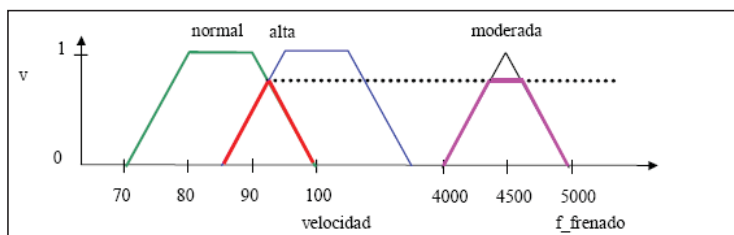


FIGURA 27. EJEMPLO DE INFERENCIA DIFUSA CON ANTECEDENTES DIFUSOS (VELOCIDAD DE UN VEHÍCULO = VELOCIDAD ; FUERZA DE FRENADO = F_FRENADO).

Ejemplo de inferencia difusa con antecedentes nítidos (siguiendo el mismo ejemplo, velocidad de un vehículo y fuerza de frenado, conociendo que la velocidad es 75 km/h):

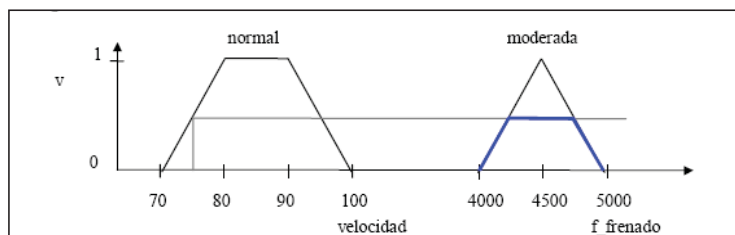


FIGURA 28. EJEMPLO DE INFERENCIA DIFUSA CON ANTECEDENTES NÍTIDOS DIFUSOS (VELOCIDAD DE UN VEHÍCULO = VELOCIDAD ; FUERZA DE FRENADO = F_FRENADO).

Este método es útil cuando el número de variables es reducido ya que, de lo contrario, tienen lugar las siguientes complicaciones ⁽⁴⁸³⁾:

- Incremento exponencial del número de reglas en relación al número de variables en la parte premisa.
- A más reglas, más dificultad en reconocer la adecuación de las mismas.
- A mayor número de variables, más difícil es comprender la relación causal entre las premisas y las consecuencias, por lo que las reglas son más difíciles de construir.

Por ejemplo, en un sistema constituido por 2 variables con un total de 7 conjuntos difusos existen 4x3 reglas:

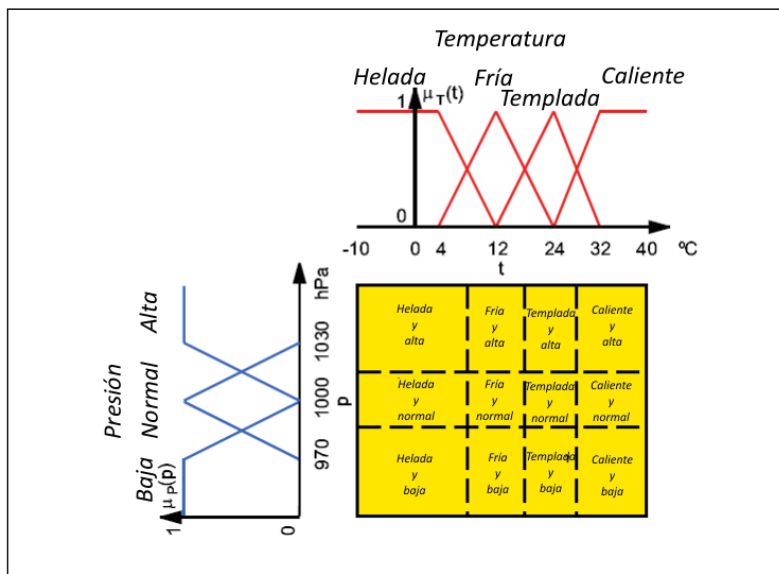


FIGURA 29. EJEMPLO DEL INCREMENTO EXPONENCIAL DE REGLAS.

Cuanto mayor sea el número de reglas, más difícil será comprender la relación difusa, es decir, el grado de presencia o ausencia de asociación, de interacción o interconexión entre los elementos del conjunto difuso de entrada y el conjunto difuso de salida.

Una posibilidad a la hora de disminuir el número de variables y, por tanto, de reglas, es el empleo de reglas encadenadas, en las que el consecuente de una de ellas es igual al antecedente de la otra. Otra posibilidad es el “Principio de extensión cilíndrica” propuesto por L.A. Zadeh, que consiste en añadir una nueva dimensión (universo de discurso) a una relación difusa con n dominios para obtener una relación difusa con $n + 1$ dominios. Es decir, modificar las funciones de pertenencia para que se ajusten simultáneamente a los dos universos de discurso ^(484, 485).

La propia implicación de Mamdani, de tipo $max - min$, no deja de ser una expresión simplificada de relaciones difusas construidas mediante el principio de extensión cilíndrica y después simplificados mediante proyección ($S - norma$), pero con un objetivo fundamental dentro de los sistemas basados en Lógica Difusa, que es la obtención de un resultado tras la aplicación de las reglas implicadas entre las variables de entrada y la de salida.

3.1.3. SISTEMAS DE INFERENCIA DIFUSA.

Considerando todo lo anteriormente expuesto se puede construir lo que se denomina un **sistema de inferencia difusa (FIS – fuzzy inference system)**, consistente en la transformación de un espacio de entrada en un espacio de salida mediante Lógica Difusa. Es decir, se trata de formalizar razonamientos del lenguaje humano, para resolver un problema de decisión (tomar una decisión y actuar en consecuencia). Los sistemas de inferencia difusa, por tanto, son ideales para el desarrollo o transformación de guías de práctica clínica ⁽⁴⁸⁶⁾.

El empleo de los sistemas de inferencia difusa para el desarrollo de guías de práctica clínica tiene las siguientes ventajas:

- Empleo de un nuevo método para resolver problemas tradicionales para los que no se encuentra una solución óptima.
- Los conceptos matemáticos propios de la Lógica Difusa son relativamente sencillos.
- La Lógica Difusa es flexible: permite añadir o eliminar reglas sin tener que empezar nuevamente desde cero.
- La Lógica Difusa permite datos imprecisos al manejar valores de una función de pertenencia.
- Permiten modelar funciones no lineales de arbitraria complejidad (cualquier conjunto de datos).
- La Lógica Difusa puede construirse sobre la experiencia previa, es decir, sobre todo el conocimiento previo y está basada en el lenguaje natural (razonamiento no monotónico: nueva información puede cambiar las creencias o deducciones previas).
- La Lógica Difusa puede mezclarse con otras técnicas, como la probabilidad.
- La Lógica Difusa es estable, fácilmente ajustable y puede ser validada.

La mayoría de los sistemas de inferencia difusa se basan en el uso del operador Y para unir las variables lingüísticas de entrada (antecedentes), mientras que en el consecuente hay una única variable lingüística. Dicha estructura recibe el nombre de sistema MISO.

Todo sistema de inferencia difusa cuenta con 4 módulos diferenciados ⁽⁴⁸⁷⁾:

- **Módulo de difuminación de las variables de entrada:** determinación de las funciones de pertenencia en aquellos casos en que los valores de entrada sean valores numéricos ("crisp"). Si la variable de entrada no presenta valores numéricos los conjuntos difusos pueden ser modelados igualmente con números difusos en forma de funciones de pertenencia cuya forma dependerá de su naturaleza y del objetivo buscado. El empleo de *singletons* en todos los casos en que es posible incrementa la simplicidad del sistema y, por tanto, disminuye el coste computacional.

Una vez incorporados los correspondientes valores a las funciones de pertenencia de cada variable, se emplean los operadores lingüísticos para unirlos y aplicar la norma correspondiente que permite determinar el grado con el que se activa cada regla (“grado de cumplimiento” o “fuerza de disparo”). Aquí se configura la parte “Si” de las reglas de inferencia.

- **Base de conocimientos:** conjunto de reglas de inferencia.
- **Motor de inferencia:** simulación del razonamiento humano aplicando el conjunto de reglas de inferencia sobre las variables difusas de entrada para obtener un conjunto difuso. Básicamente este módulo computa la parte “... entonces ...” de las correspondientes reglas de inferencia.
- **Módulo de definición o decodificación:** conversión del conjunto difuso resultante en un valor numérico. Para ello se procede a la agregación de las reglas previas mediante el uso de una *S – norma* (habitualmente *MAX*), como si se hubiesen enlazado previamente con el operador *OR*, de forma que se obtiene un conjunto difuso de salida final, que define el resultado del sistema completo.

En ocasiones, con el objetivo de acelerar el proceso completo, no se realiza el proceso de agregación de las reglas, sino un procedimiento de decodificación simplificado, mediante el operador suma-producto, lo que permite obtener valores numéricos no difusos (crisp) computando de forma simultánea la implicación y la decodificación.

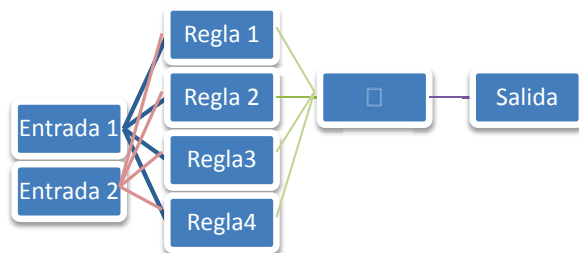


FIGURA 30. SISTEMA DE INFERENCIA DIFUSO.

3.1.4. DECODIFICACIÓN. MÉTODO DEL CENTROIDE DIFUSO. OTROS MÉTODOS DE DECODIFICACIÓN.

La conversión del conjunto difuso resultante en un valor numérico es clave a la hora de aplicar la Lógica Difusa a la resolución de problemas concretos. El conjunto resultante es el universo sobre el que se va a obtener el resultado y, como consecuencia de las operaciones previas, se aplica sobre el mismo una función de pertenencia, que modifica su forma a medida que cambian los datos precedentes. Posteriormente se aplicarán una serie de procedimientos sobre dicho conjunto difuso de salida para obtener un valor final numérico (decodificación) ⁽⁴⁸⁸⁾.

El método más empleado es el del Centroide – Centro del Área – Centro de Gravedad, es decir, el valor que reparte áreas iguales a ambos lados (se divide la función en partes iguales y se hace la sumatoria de todos los puntos), aunque existen otros modelos, como el del Promedio Ponderado y el de Pertenencia de la Media de Máximos, donde se calcula la media de los valores que maximizan el conjunto A (si bien estos dos últimos o bien no tienen en cuenta la distribución de los coeficientes de pertenencia o bien otorgan valor a puntos medios con coeficientes de pertenencia bajos en realidad) ⁽⁴⁵¹⁾.

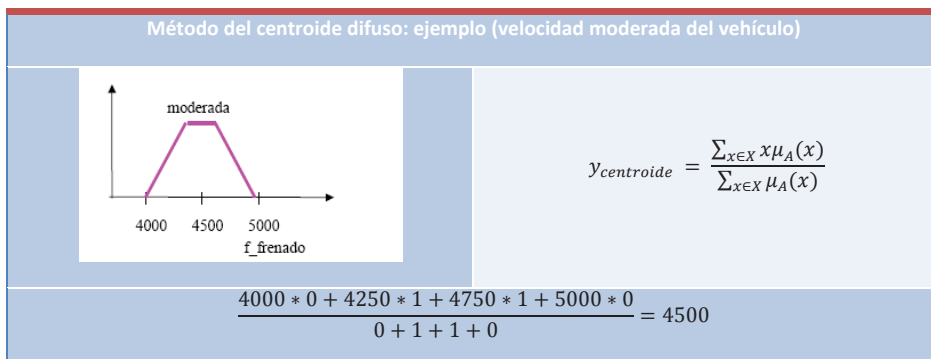


FIGURA 31. MÉTODO DEL CENTROIDE DIFUSO. EJEMPLO 1.

Otro ejemplo:

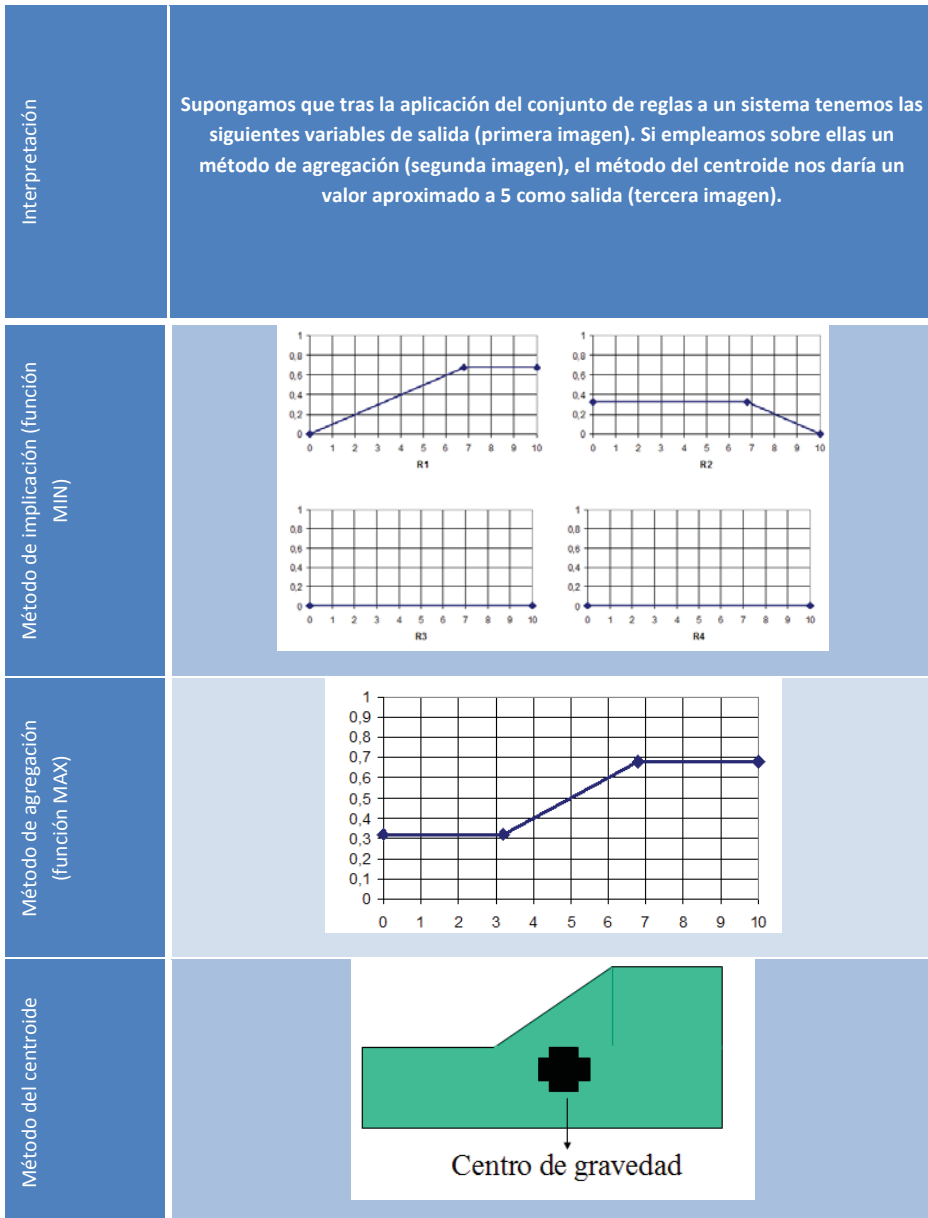


FIGURA 32. MÉTODO DEL CENTROIDE DIFUSO. EJEMPLO 2.

Con respecto a este método de decodificación existen dos problemas:

- Alto coste computacional.
- Los valores extremos del universo de discurso rara vez son obtenidos.

No obstante, cumple con los tres criterios fundamentales que todo método debe salvaguardar para poder mostrar relaciones causa-efecto compatibles con la realidad:

- Continuidad: un pequeño cambio en las variables de entrada no produce grandes cambios en la variable de salida.
- No ambigüedad: el resultado no puede ser ambiguo.
- Plausibilidad: el resultado se encuentra en el centro del soporte y con un alto grado de pertenencia.

El cuarto criterio fundamental, que implicaría la reducción del coste computacional, puede lograrse mediante el procedimiento de decodificación simplificado suma-producto, ya comentado previamente, así como mediante alternativas de reducción previa, que se analizan de forma más exhaustiva en otros apartados.

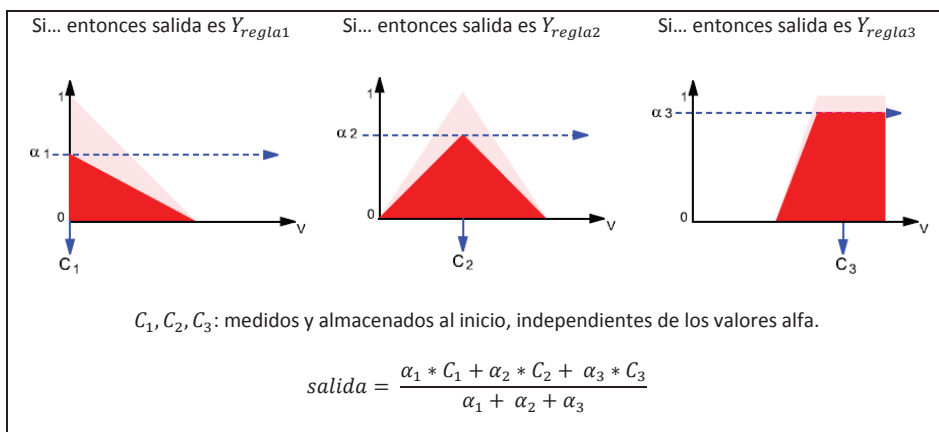


FIGURA 33. MÉTODO DEL CENTROIDE DIFUSO CON OPERADORES SUM-PRODUCTO.

3.1.5. PARTICULARIDADES DE LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS APLICADA EN MEDICINA. POSTULADOS DE SADEGH-ZADEH.

Como ya se indicó previamente en la introducción, Sadegh-Zadeh ^(16, 32) definió el “estado de salud” de un individuo como una variable lingüística, siguiendo la siguiente terminología:

$$T_{\text{estado de salud}} = \{\text{bien, no bien, muy bien, enfermo, no enfermo, ...}\}$$

Teniendo en cuenta esta terminología, se debían establecer codificaciones matemáticas adecuadas a cada uno de los modificadores lingüísticos empleados. De este modo, aunque términos como “no” pueden ser fácilmente interpretados como el complemento del conjunto difuso al que modifica, la interpretación de otros términos, como “muy”, por ejemplo, no es tan evidente. El mejor modo que se encontró de adaptar dicha terminología a la modificación práctica de los conjuntos difusos fue el uso de los conceptos de concentración y dilatación, ya comentados (“muy” concentra e intensifica, mientras que “más o menos” – “algo”, expande y dilata la variable).

$$\mu_{\text{muy bien}}(x) = (\mu_{\text{bien}}(x))^2$$

$$\mu_{\text{más o menos bien}}(x) = (\mu_{\text{bien}}(x))^{\frac{1}{2}}$$

$$\mu_{\text{enfermo}}(x) = (\mu_{\text{enfermo}}(x))^{\frac{1}{2}})^2 = (\text{muy}(\mu_{\text{no bien}}(x)))^2 = (\mu_{\text{no bien}}(x))^4$$

Por tanto, “muy bien” corresponde al cuadrado de “bien”, “más o menos bien” corresponde a la raíz cuadrada de “bien” y “enfermo” no es el opuesto estricto de “bien” (de hecho, el concepto de “salud” como algo diferente al opuesto conceptual de “enfermedad” ya está considerado en la definición de “salud” que indica la Organización Mundial de la Salud como “estado de bienestar completo físico, mental y social y no únicamente la ausencia de enfermedad o malestar”) ⁽⁴⁸⁹⁾.

Para realizar comparaciones entre “enfermedades”, consideradas como conjuntos difusos, Sadegh-Zadeh introdujo el concepto de “similaridad” y el concepto de “diferencia”.

La diferencia entre dos conjuntos difusos A y B (dif(A,B)) se define como una relación con la forma “el conjunto difuso A difiere del conjunto difuso B en la proporción “r”, simbolizada como dif(A,B) = r. El valor r es un número real en el intervalo [0,1]. Si tenemos dos conjuntos difusos A y B en un universo de discurso U, tal que:

$$A = \{(x_1, a_1), \dots, (x_n, a_n)\}$$

y

$$B = \{(x_1, b_1), \dots, (x_n, b_n)\},$$

Donde a cada componente “x” del conjunto le corresponde un grado de pertenencia “a” en el conjunto A y un grado de pertenencia “b” en el conjunto B. La diferencia entre ambos conjuntos es:

$$Dif(A, B) = \frac{|a_1 - b_1| + \dots + |a_n - b_n|}{\max(a_1, b_1) + \dots + \max(a_n, b_n)}$$

Por ejemplo, si dos conjuntos difusos son:

$$X = \{(x, 0.6), (y, 0.9)\}$$

$$Y = \{(x, 0.7), (y, 0.4)\}$$

Entonces:

$$Dif(X, Y) = \frac{|0.6 - 0.7| + |0.9 - 0.4|}{0.7 + 0.9} = \frac{0.6}{1.6} = 0.375$$

Teniendo en cuenta estos conceptos, “similaridad” corresponde al inverso aditivo de la diferencia entre conjuntos difusos, de forma que:

$$Simil(A, B) = 1 - dif(A, B).$$

Siguiendo el ejemplo previo, por tanto, la similaridad entre los conjuntos X e Y sería $1 - 0.375 = 0,625$.

Para poder comparar enfermedades diferentes, el concepto de similaridad debe ser reducido a conceptos asimilables, es decir, deben considerarse únicamente aquellos criterios que formen parte de ambas enfermedades (dado que cada enfermedad viene definida por una serie de criterios constituyentes fenotípicos, psicológicos,...) y, por ende, de ambos conjuntos.

Si bien Sadegh-Zadeh introdujo estos conceptos con el fin de realizar comparaciones entre enfermedades de acuerdo con condiciones humanas y psicológicas, especialmente, son perfectamente extrapolables a elementos clínicos explícitos, como podría ser la fiebre. Del mismo modo, dado que permite comparar enfermedades de forma más precisa en caso de que compartan un mismo conjunto de síntomas y signos (ya que únicamente diferirían en los diferentes grados de presencia de dichos signos-síntomas), estos conceptos nos permiten comparar estados previos y posteriores de un mismo paciente.

3.2. LÓGICA DIFUSA. EL HIPERCUBO DE KOSKO.

3.2.1. CONJUNTOS DIFUSOS COMO PUNTOS EN EL HIPERCUBO.

El filósofo de la Ciencia Mario Augusto Bunge, escogió el término “Yatrofilosofía”, del griego “iatros” (el que quita flechas), para dar al campo de la Filosofía de la Medicina un nombre específico, título de uno de los capítulos de su libro Epistemología, colección de artículos, clases y conferencias de su etapa como profesor e investigador en la Universidad Nacional Autónoma de México (1975-76) ⁽⁴⁹⁰⁾. En dicho capítulo Bunge presentó la Filosofía de la Medicina como una nueva rama de la Epistemología, enfatizando que no hay conceptos generalmente aceptados de salud y enfermedad. Para Bunge ambos conceptos se podían analizar desde la perspectiva de la teoría de sistemas.

Un sistema concreto “ a ” tiene un cierto número de propiedades P_i , $i \in \{1, \dots, n\}$ y podemos encontrar una función F_i que represente la propiedad P_i , por ejemplo, si “ a ” es un ser humano, F_i puede ser la concentración de procalcitonina en plasma, la temperatura rectal en un lactante, el peso corporal, etc. En el caso más simple, F_i es una función del sistema en el tiempo T . Si H y \mathbb{R} representan el conjunto de situaciones posibles del ser humano y los números reales, respectivamente, obtenemos la siguiente función:

$$F_i: H \times T \rightarrow \mathbb{R}^m.$$



FIGURA 34. MARIO A. BUNGE

La n -tupla $F = (F_1, F_2, \dots, F_n)$ puede ser considerada como un vector en el espacio cartesiano n -dimensional y el “calor” $s = F(a, t)$ del sistema “ a ” en el punto temporal “ t ” es llamado el “estado del sistema en dicho momento temporal”. Durante el tiempo el estado “ s ” se desplaza en el estado espacio Σ del sistema “ a ”:

$$\Sigma(a) = \{F(a, t) | t \in T\}$$

La punta de flecha del vector $F(a, t)$ se desplaza en el espacio $\Sigma(a)$ en una trayectoria que describe la historia de la línea de vida del sistema a . Si a es un organismo, dicho trazado se inicia en el nacimiento y finaliza con la muerte del sistema.

El conjunto de todos los posibles estados de a se ve restringido por ciertas leyes que los componentes F_i deben contemplar (por ejemplo, la frecuencia cardíaca no se encuentra entre 0 e infinito). Así, los estados permitidos de a constituyen el subconjunto $S_i(a)$ de $\Sigma(a)$.

Existen estados de salud y de enfermedad para cada organismo: si un sistema biológico se encuentra en estado de salud, trabaja de forma óptima; si no, se encuentra en estado de enfermedad. Así, en el caso de un individuo sano, los valores de F_i , es decir, la función correspondiente de la propiedad P_i del sistema, se restringe a un subintervalo de valores del intervalo de todos los posibles

valores de F_i . Así, los estados de salud del sistema "a" construyen un paralelepípedo en el conjunto $S_L(a)$ de todos los estados permitidos.

Bunge desarrolló un modelo ficticio ⁽⁴⁹⁰⁾ en el cual el sistema estaba caracterizado por tan solo 2 propiedades, representadas por las funciones F_1 y F_2 . Imaginó la zona formada por los estados de salud como un rectángulo blanco, rodeado de una zona rallada de estados de enfermedad del sistema. La curva formada por el vector dibujaba la vida del organismo, que se encontraba sano la mayor parte del tiempo durante su vida, aunque cruzaba en algunos puntos de la curva la frontera del rectángulo, entrando en estados de enfermedad.

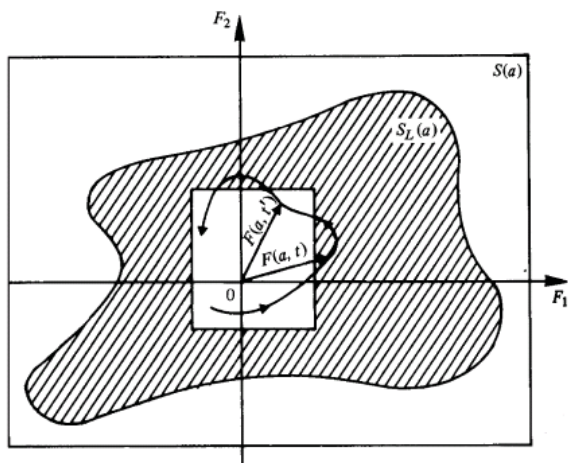


FIGURA 35. LA SALUD Y LA ENFERMEDAD SEGÚN EL CONCEPTO DE BUNGE ⁽⁴⁹⁰⁾.

Bart Kosko en la década de 1980 definió el Universo X como un conjunto (finito o infinito) de valores ⁽⁴⁵⁴⁾, por ejemplo: $X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$, donde X tiene n valores. A continuación, indicó que cada subconjunto de X es miembro del conjunto potencia de X , formado por todos los subconjuntos posibles de X y denotado como $P(X)$ o 2^X . $P(X)$ tiene 2^n elementos, incluyendo \emptyset (conjunto vacío) y cada valor de X puede pertenecer al subconjunto o no pertenecer.

Una de las principales aportaciones de Kosko es que cada uno de los 2^n elementos de $P(X)$ puede representarse como un vector de n dimensiones, formando un hipercubo unidad n -dimensional, en contraposición con la visión previa de "conjuntos como funciones", más difícil de visualizar al representar cada una de las variables como gráficas bidimensionales, con un dominio X unidimensional. En la particular visión de Kosko, cada conjunto difuso aparece representado como un punto en el hipercubo y el conjunto de todos los puntos posibles constituye el propio hipercubo.

En dicho hipercubo existirían las siguientes particularidades en la representación de conjuntos:

- **Conjuntos Crisp:** Cada una de las componentes de ese vector toma un valor en el conjunto $\{1,0\}$, según esa componente de X pertenezca o no a ese elemento de $P(X)$. Ejemplo: El conjunto vacío tiene n ceros $\{0, 0, \dots, 0\}$.
- **Conjuntos Difusos:** Cada una de las componentes de ese vector toma un valor en el intervalo $[0,1]$, según esa componente de X pertenezca a ese elemento o no. Existen infinitos valores posibles.

Un ejemplo con 2 variables podría ser:

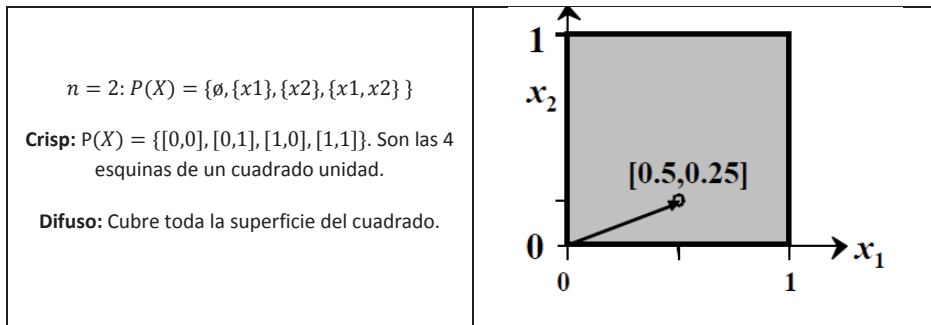


FIGURA 36. HIPERCUBO CON 2 VARIABLES.

Si consideramos 3 variables, el hipercubo tendría la siguiente morfología:

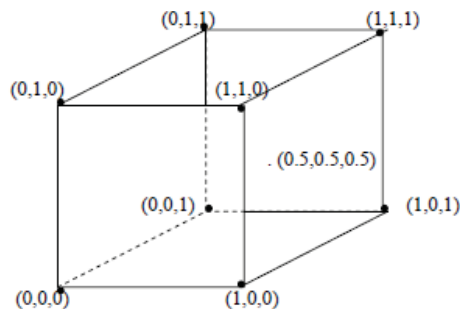


FIGURA 37. HIPERCUBO CON 3 VARIABLES.

Para comprender el funcionamiento del hipercubo en relación con la clasificación y monitorización de pacientes es preciso previamente aclarar una serie de conceptos propios de la representación de los conjuntos difusos en el hipercubo, así como de las relaciones entre éstos:

- **Granulación:** cantidad de conjuntos en que se divide una variable, como ya se ha comentado previamente.
- **Representación de conjuntos en el hipercubo:** cada conjunto difuso define un punto en el hipercubo. Cada conjunto no difuso define una esquina del hipercubo. Cada hipercubo es un cubo de n dimensiones, con $n > 1$.

La geometría de los conjuntos difusos en el hipercubo (conjuntos como puntos) tiene las siguientes características:

- Dominio: $X = \{X_1, X_2, X_3, \dots, X_m\}$
- Rango: $I = [0,1]$.
- Aplicación: $\mu_A: X \rightarrow [0,1]^n$

Ejemplo:

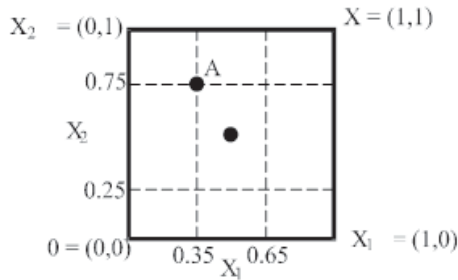


FIGURA 38. REPRESENTACIÓN DE $\mu_A = (0.35, 0.75)$ EN EL HIPERCUBO.

Los vértices del cubo I^n definen conjuntos no difusos. El mayor grado de difusión se da en el punto medio, donde no sólo A es igual a \bar{A} , sino que además: $A = A \cup \bar{A} = A \cap \bar{A} = \bar{A}$.

Los grados de pertenencia para cada una de las operaciones se calculan así:

$$\mu_{A \cap B} = \min(\mu_A, \mu_B)$$

$$\mu_{A \cup B} = \max(\mu_A, \mu_B)$$

$$\mu_{\bar{A}} = 1 - \mu_A$$

Ejemplos:

$$A = (1, 0.8, 0.4, 0.5)$$

$$B = (0.9, 0.4, 0, 0.7)$$

$$A \cap B = (0.9, 0.4, 0, 0.5)$$

$$A \cup B = (1, 0.8, 0.4, 0.7)$$

$$\bar{A} = (0, 0.2, 0.6, 0.5)$$

$$A \cap \bar{A} = (0, 0.2, 0.4, 0.5)$$

$$A \cup \bar{A} = (1, 0.8, 0.6, 0.5)$$

- **Cardinalidad difusa:** es la medida fundamental del espacio en Lógica Difusa. El tamaño o cardinalidad de un conjunto A , $M(A)$ es igual a la suma de los valores difusos de A . Geométricamente es la magnitud del vector que parte del origen de una unidad hipercúbica hasta el conjunto difuso A .

$$M(A) = \sum_{i=1}^n \mu_A(X_i)$$

Si $A = (\frac{1}{3}, \frac{3}{4})$ entonces $M(A) = \frac{1}{3} + \frac{3}{4} = \frac{13}{12}$

$$M(A) = \sum_i^n \mu_A(X_i) = \sum_i^n |\mu_A(X_i) - 0| = \sum_{i=0}^n |\mu_A(X_i) - \mu_0(X_i)| = d(A, 0)$$

El tamaño $M(A)$ de A iguala la distancia o norma difusa de Hamming (norma d):

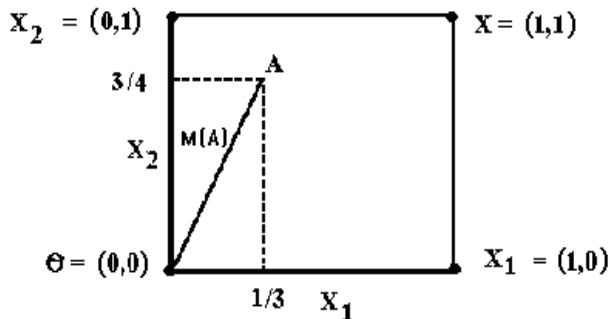


FIGURA 39. TAMAÑO $M(A)$ DE A Y DISTANCIA DE HAMMING.

La distancia d_p entre los conjuntos difusos A y B es

$$d_p(A, B) = \sqrt[p]{\sum_{i=1}^n |\mu_A(X_i) - \mu_B(X_i)|^p}$$

donde $1 \leq p \leq w$ es la dimensión del hipercono.

- **Tamaño:** en ocasiones la cardinalidad recibe el nombre de "tamaño" al ser la suma de los elementos del conjunto difuso. De hecho, el concepto de "tamaño" es importante a la hora de analizar los conceptos de simetría y rotura de las condiciones de simetría, que posteriormente se comentarán, dado que 2 conjuntos difusos no son intercambiables en "tamaño" salvo que sus elementos sumen el mismo valor.
- **Teorema de pertenencia al subconjunto difuso:** los conjuntos están constituidos por subconjuntos. En los conjuntos clásicos, A es un subconjunto de B , denotado $A \subset B$ si y sólo si cada elemento de A es un elemento de B . El conjunto potencia 2^B contiene todos los subconjuntos de B . Así, alternativamente, A es un subconjunto de B si y sólo si A pertenece a 2^B .

$$A \subset B \quad \text{si} \quad A \in 2^B$$

De acuerdo con la lógica clásica, si A es un subconjunto de B , la pertenencia en A implica la pertenencia en B .

$$\in A \rightarrow \in B$$

De acuerdo con la Lógica Difusa se puede aplicar el mismo criterio para subconjuntos. Es decir, A es un subconjunto de B si y sólo si no hay elemento X que pertenezca a A pero no a B (relación de la función de pertenencia dominada).

Por ejemplo: $A = (0.3, 0.0, 0.7)$. $B = (0.4, 0.7, 0.9)$.

Entonces A es un subconjunto difuso de B , pero B no es un subconjunto difuso de A : no es una relación difusa. No obstante, geoméricamente el conjunto de potencia difuso, es decir, todos los subconjuntos difusos de B ($F(2^B)$) se puede representar para $B = (\frac{1}{3}, \frac{2}{3})$, como:

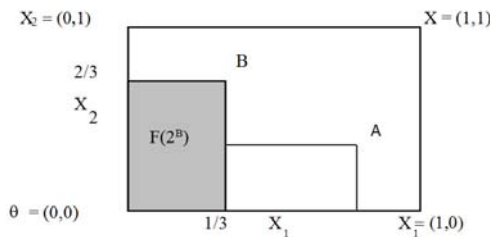


FIGURA 40. REPRESENTACIÓN DE $F(2^B)$.

Si B no está vacío $F(2^B)$ tiene cardinalidad infinita.

En lógica no difusa el punto hipercúbico A está o no está en el hiper-rectángulo $F(2^B)$.

Por otro lado, desde la perspectiva de la Lógica Difusa se aprecia que algunos conjuntos A pertenecen a $F(2^B)$ en diferentes grados, por lo que la función de pertenencia $F(2^B)(A)$ puede ser igual a cualquier número en $[0,1]$, lo que define el grado de pertenencia al subconjunto:

Sea $S(A, B)$ el grado en el cual A es un subconjunto de B , si se considera la figura previa, $S(A, B)$ se acercará a la unidad cuando A se aproxime al conjunto potencia $F(2^B)$. $S(A, B)$, por otra parte, decrecerá y $1 - S(A, B)$ crecerá cuando A se aleje de $F(2^B)$.

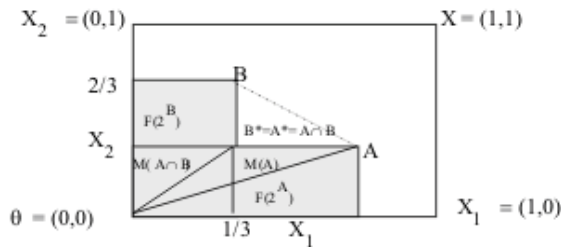


FIGURA 41. REPRESENTACIÓN DE LAS RELACIONES DE LOS CONJUNTOS EN EL HIPERCUBO.

El punto $B^* = A \cap B = A^*$ identifica el conjunto dentro del hiper-rectángulo $F(2^A)$ y el hiper-rectángulo $F(2^B)$ que tiene el máximo valor $M(A \cap B)$. Por tanto, $S(A, B) = \frac{M(A \cap B)}{M(A)}$.

El operador "intersección" o "unión" toma el menor de los elementos comparados. Así, por ejemplo, la intersección de $\{0.2, 0.3\}$ y $\{0.4, 0.1\}$ es $\{0.2, 0.1\}$.

- o **Entropía difusa (E):** se trata de una medida de información. Nos indica cuán indistinguibles son dos objetos de valor complementario. Así, siguiendo los objetivos propuestos, cuanto más similares son dos pacientes, mayor parecido diagnóstico y terapéutico presentarán. Por tanto, siguiendo el mismo ejemplo y concepto, la dinámica de cambio en un paciente en el tiempo puede ser determinada mediante la entropía difusa.

Entropía significa incertidumbre o desorden en un sistema. Cuando un conjunto es difuso, la entropía difusa mide el grado de difuminación de dicho conjunto.

En relación con el hipercubo de 2 dimensiones, por ejemplo, podemos medir la entropía con dos cuerdas:

Escojamos un punto en el cubo y llamémoslo A . $A = (\frac{2}{3}, \frac{1}{4})$.

Atemos una cuerda de A a la esquina más cercana y llamémosla " a ". Si A se aleja de la esquina más cercana, se acerca a la esquina más lejana.

Atemos ahora una cuerda de A a la esquina más lejana y llamémosla " b ".

Si dividimos la longitud " a " sobre la longitud " b " obtenemos un número entre 0 y 1, que describe la vaguedad de A .

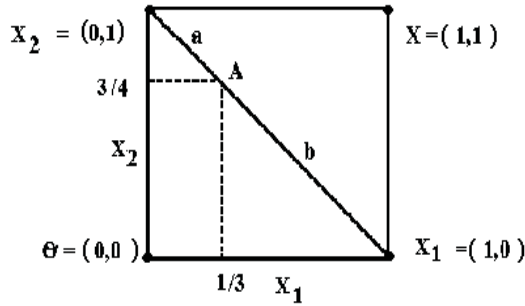


FIGURA 42. EJEMPLO DE MEDIDA DE LA ENTROPÍA.

Cuando mayor sea el número mayor será la difuminación. Con esta base, por tanto, la entropía mide la incertidumbre de un sistema o mensaje. Esa incertidumbre iguala su difusión. Sólo los vértices del cubo tienen entropía 0. El punto medio del cubo tiene máxima entropía. La entropía difusa se incrementa de forma progresiva al desplazarse un conjunto desde cualquier vértice hacia el punto medio. Supongamos que "a" indica la distancia $d'(A, A_{cerca})$ y que "b" indica la distancia de $d'(A, A_{lejos})$. La entropía difusa es igual a la relación de a con b:

$$E(A) = \frac{a}{b} = \frac{d'(A, A_{cerca})}{d'(A, A_{lejos})}$$

Siguiendo el ejemplo previo:

$$A\left(\frac{1}{3}, \frac{3}{4}\right), \quad A_{cerca} = (0,1) \quad Y \quad A_{lejos} = (1,0)$$

entonces

$$a = \frac{1}{3} + \frac{1}{4} = \frac{7}{12} \quad y \quad b = \frac{2}{3} + \frac{3}{4} = \frac{17}{12}$$

$$E(A) = \frac{\frac{7}{12}}{\frac{17}{12}} = \frac{7}{17}$$

Del mismo modo, cada uno de los puntos $A, A \cap A', A \cup A'$ está igualmente cerca de su vértice más cercano. La distancia común es igual a "a". De forma similar, cada punto está igualmente lejos de su vértice más lejano. Su distancia común es igual a B. Así, el teorema de entropía difusa es:

$$E(A) = \frac{M(A \cap A')}{M(A \cup A')}$$

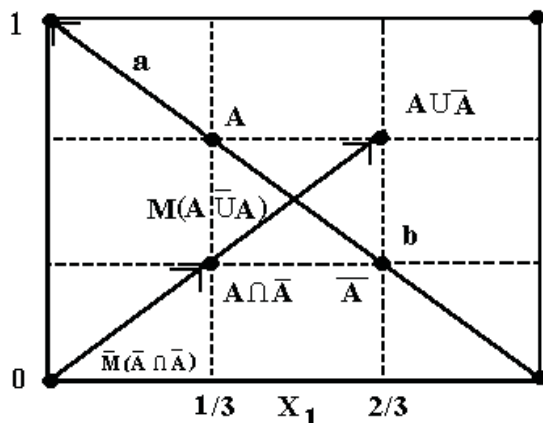


FIGURA 43. EL TEOREMA DE ENTROPÍA DIFUSA.

- **Medida de rotura de la simetría de condiciones “K”:** El concepto fundamental en la Ciencia es la experimentación, que desde un punto de vista matemático se caracteriza por una “simetría de condiciones”. En este contexto, la “simetría de condiciones” hace referencia al hecho de que en las repeticiones de cualquier experimento, las condiciones del mismo permanecen inalterables, siendo las condiciones todas las variables o elementos pertenecientes al universo, diferentes a las medidas, cuyos cambios pueden afectar a los resultados del experimento. Por tanto, estos elementos “externos” deben permanecer constantes para asegurar su neutralidad en cuanto al cálculo de la causalidad en relación a las variables medidas. Este tipo de simetría de condiciones se satisface plenamente con la Teoría de la Probabilidad y su aplicación estadística en el campo de la Medicina experimental ⁽⁴⁹¹⁾. Desde una perspectiva geométrica, una definición de “simetría de condiciones” se puede encontrar en el hipercubo, donde para cada unidad existe una simetría en relación al punto {0.5} y en un hipercubo con cualquier número de ejes, es máxima alrededor del punto medio ⁽⁴⁹²⁾.

Por otra parte, otro tipo de simetría se encuentra también en el hipercubo en relación con la cardinalidad difusa, entendida como el tamaño de los conjuntos difusos considerados como puntos en el hipercubo.

La rotura de la simetría de condiciones implica una distorsión en la geometría de las condiciones. La medida K permite que exista causalidad en relación no sólo en relación a los elementos específicos analizados, sino también entre éstos y las condiciones que los rodean.

La medida de rotura de la simetría de condiciones “ K ” representa el papel de variables no especificadas en la transformación de un conjunto difuso en otro, es decir del conjunto difuso A en un conjunto difuso B . Su recíproco $\frac{1}{K}$ restablece la simetría en un cierto grado. La simetría hace referencia a aquéllo que no cambia en el proceso de cambio. La rotura de simetría se refiere al hecho de que cosas que previamente se pensaba que no cambiaban actualmente cambian. La rotura de simetría da lugar a una distorsión topológica de los conjuntos como puntos en el hipercubo. Dicha distorsión crea una nueva curvatura del espacio hipercúbico difuso.

$$K = \frac{\sqrt{\frac{M(A \cap B)}{M(A)}} * \sqrt{\frac{M(A \cap B)}{M(B)}}}{\left(\frac{M(A \cap B)}{M(A)}\right)^2 * \left(\frac{M(A \cap B)}{M(B)}\right)^2}$$

La dinámica del cambio en el estado clínico de un paciente, en el que las condiciones son variables, puede ser, por tanto, representada empleando las herramientas propias de la Teoría Generalizada de la Incertidumbre, más específicamente aquéllas de la Lógica Difusa y la Teoría de Conjuntos Difusos.

Con anterioridad, Cathy Helgason y Thomas H. Jobe, entre otros, indicaron ⁽⁴⁹³⁾ que tanto para la predicción en casos aislados (como puede ser el paciente individual) como para la comparación de diferentes estados en el tiempo en el paciente aislado o entre diferentes pacientes, podía emplearse la medida del espacio de la Lógica Difusa. Así, la dinámica del cambio de un paciente en el tiempo puede ser determinada mediante la entropía difusa.

No obstante, como veremos más adelante, existen otras alternativas, como son la consideración de cada punto del hipercubo como una enfermedad en un determinado instante temporal ⁽⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁸⁾.

3.3. SIMPLIFICACIÓN DE SISTEMAS DE INFERENCIA DIFUSA SEGÚN EL PRINCIPIO DE INCOMPATIBILIDAD. SOLUCIONES DE ADAPTACIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

3.3.1. METODOLOGÍA PARA ALCANZAR LA MAYOR SIMPLIFICACIÓN E INTELIGIBILIDAD.

Zadeh propuso en 1973 el Principio de Incompatibilidad, según el cual “con el incremento de la complejidad de un sistema, nuestra habilidad para extraer conclusiones precisas y significativas sobre su comportamiento disminuye hasta alcanzar un umbral a partir del cual la precisión y la significación (o relevancia) se convierten en características mutuamente excluyentes”. Para resolver esta situación, propuso 3 normas fundamentales, a saber:

- Uso de variables lingüísticas en lugar de variables numéricas.
- Establecimiento de relaciones sencillas entre las variables mediante condicionantes difusos.
- Caracterización de las relaciones complejas mediante algoritmos difusos.

Como base de trabajo asumimos estas 3 premisas, así como todos los elementos previamente expuestos sobre la mecánica de funcionamiento de la Lógica Difusa y la teoría de conjuntos difusos, aplicándolas a los siguientes pasos en el proceso ⁽⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹⁾:

1. **Obtención de los datos:** existen dos modelos aparentemente opuestos pero realmente combinables entre sí dentro de un mismo sistema:
 - *Modelado difuso preciso:* se obtienen modelos precisos, con resultados muy similares a los del sistema real. El error puede ser definido de forma precisa.
 - *Modelado difuso lingüístico:* se obtienen modelos muy inteligibles, por lo que se puede comprender el funcionamiento del sistema de una forma sencilla, si bien el grado de comprensión puede ser subjetivo en parte.
2. **Preparación de los datos:** análisis de la relación entre las variables para detectar aquéllas relevantes en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes analizados.
3. **Selección de la estructura de relación entre las variables:** número de conjuntos difusos existentes para cada variable y sus relaciones lingüísticas.
4. **Estimación de los parámetros del modelo:** posición de cada conjunto difuso y las reglas que los enlazan. Establecimiento de la variable de salida y el método de decodificación.
5. **Validación del modelo:** comprobación de su aplicabilidad interna y externa. Optamos por realizar un estudio de cohortes en el cual existiesen datos de diagnóstico y de seguimiento. Se basa en la utilidad del modelo para representar y solucionar los problemas inicialmente planteados, así como en la habilidad para trabajar con distintas granularidades, incluyendo el nivel más bajo.

Con el objetivo de alcanzar la máxima inteligibilidad en el sistema de clasificación y monitorización, objetivo central del estudio, aplicamos una serie de propiedades en la estructura de las variables, a saber ⁽⁴⁹²⁻⁵⁰⁴⁾:

1) Distinción clara de las particiones difusas:

- a. Los conjuntos difusos deben estar claramente definidos en el seno del universo de discurso para poder asignarles las etiquetas lingüísticas apropiadas.
- b. En nuestro caso particular adoptamos las particiones de Ruspini como base, según las cuales, como ya hemos mencionado previamente, cada punto del universo de discurso pertenece a un máximo de dos conjuntos difusos y la suma de sus coeficientes de pertenencia es igual a 1.

2) Número justificable de etiquetas lingüísticas:

- a. El número de conjuntos difusos para cada variable debe ser compatible con el número de entidades conceptuales existentes, lo que se justifica por el Principio de Incompatibilidad. Algunos autores se basan en la capacidad de retención de la memoria a corto plazo del ser humano (7 ± 2).
- b. En nuestro caso particular optamos por incluir todas aquellas entidades conceptuales existentes en base a lo previamente publicado en la literatura, siempre y cuando se basase en guías de práctica clínica con Niveles de Evidencia y/o Grados de Recomendación, con el mayor grado de actualización posible.
- c. En aquellas variables en las cuales no existiesen referencias adecuadas en la bibliografía previa, se optó por emplear técnicas de agrupación o clustering de datos, de forma que se redujesen al máximo el número de conjuntos difusos sin perder inteligibilidad.

3) Integridad del universo de discurso tras las particiones:

- a. Tras la creación de los conjuntos difusos cualquier punto del universo de discurso debe pertenecer al menos a un conjunto difuso con un grado de pertenencia mayor de 0.

4) Cobertura del universo de discurso:

- a. Las funciones de pertenencia deben cubrir la totalidad del universo de discurso para facilitar la representación lingüística de cada posible entrada. Esta propiedad es prácticamente idéntica a la previa y se cumple siempre que se sitúan dos conjuntos extremos en el límite superior e inferior del universo de discurso, así como trabajando mediante particiones difusas con solapamiento de conjuntos.
- b. En nuestro caso particular ambas propiedades (3 y 4) la aplicabilidad quedaba garantizada al emplear particiones de Ruspini.

5) Normalidad:

- a. Los conjuntos difusos deben ser normales, es decir, tener un coeficiente de pertenencia máximo igual a 1, ya que de lo contrario se cuestionaría desde el punto de vista semántico el sentido del término lingüístico representado.
- b. En este sentido, existen situaciones en Pediatría, como podría ser la comparativa de los valores de saturación de O_2 mediante pulsioximetría en pacientes cardiopatas (valor basal inferior) y no cardiopatas, que infringirían esta regla para evitar sesgos. No obstante, existen alternativas que posteriormente se discutirán para resolver estas situaciones sin alterar la propiedad.

Del mismo modo, con el mismo objetivo aplicamos las siguientes propiedades al manejo de las reglas del sistema y a la variable de salida:

6) Compactación de las reglas difusas:

- a. El número de reglas debe ser el menor posible, considerando que se incrementan de forma exponencial con el número de entradas en el sistema.
- b. En nuestro caso particular, con el incremento en el número de variables se produce un incremento en la inteligibilidad del sistema, así como una mayor representatividad de la situación real de cada paciente. Por ello, en lugar de limitar el número de reglas, intentamos disminuir al máximo el número de reglas disparadas simultáneamente por cualquier entrada, de forma que existiese un número de reglas máximo de $2^{\text{número de entradas}}$ (para ello empleamos las particiones de Ruspini).

7) Consistencia de las reglas difusas:

- a. La base de reglas de inferencia debe ser consistente con el conocimiento que representa.
- b. Para ser consecuentes con esta propiedad, en nuestro caso particular seguimos las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica, basadas en la MBE, con Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación, así como las publicaciones relacionadas con la fisiopatología del proceso analizado. Del mismo modo, tuvimos en cuenta las siguientes premisas:
 - i. Si 2 reglas tienen el mismo antecedente pero diferente consecuente, son inconsistentes.
 - ii. Si 2 reglas tienen antecedentes similares pero diferente consecuente, son inconsistentes. Aquí se pueden aplicar procedimientos de Lógica Difusa que permiten comparar los antecedentes para valorar el grado de similaridad existente.
 - iii. Si los antecedentes de 2 reglas son diferentes, se consideran siempre como consistentes, independientemente del consecuente.
 - iv. Si 2 reglas tienen antecedentes similares y consecuentes similares, son consistentes.

8) Transparencia:

- a. El usuario del sistema debe poder comprender cómo influye cada uno de los parámetros del mismo en la variable de salida.

Finalmente, para cumplir el criterio de Precisión del Modelo, que hace referencia a su capacidad para representar la realidad, optamos por realizar una comparativa de resultados entre los datos obtenidos en el modelo y un número significativo de pacientes analizados de forma tradicional en un estudio de cohortes.

3.3.2. SOLUCIONES COMUNES DE ADAPTACIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA A LA LÓGICA DIFUSA:

Los principales elementos a tener en cuenta para adaptar las guías de práctica clínica a la Lógica Difusa son los siguientes⁽⁴⁹²⁻⁵⁰⁶⁾:

- **Pertenencia máxima:** la máxima respuesta de la variable de salida se ve atenuada por la especificidad del predicado difuso (por ejemplo, a la hora de valorar la indicación o no de punción lumbar, el grado de pertenencia máximo del signo de Brudzinski es 1, mientras que en el recuento leucocitario total es 0.75)⁽⁵⁰⁷⁾.
- **Agregación de los antecedentes:**
 - a. Beliakov⁽²²⁾ emplea el operador Y en términos de similaridad a (1- distancia a) el “ideal” (punto que define un encaje perfecto en todos los parámetros unidos mediante el operador Y).
 - b. La distancia euclídea nos da un Y menos estricto que la distancia “city-block”.
 - c. OR se define como la distancia desde el “anti-ideal”.
- **Calificadores de aplicación:** se debe conocer de forma precisa cuándo se aplica una guía clínica, ya que las recomendaciones varían según se trate de prevención primaria, secundaria u otros, por ejemplo (esto se interpreta como un valor no difuso – *crisp* inicial, seguido de un Y antes del conjunto de reglas). En otras situaciones, en que las recomendaciones no se conocen bien, por ejemplo para un grupo de edad particular, se usa el Y modificado por un operador MAX, que limita la fuerza de recomendación.
- **Papel del tiempo:** dado que no es indiferente el tiempo por el que se extiende la recomendación desde que se da un antecedente, se debe clarificar la extensión temporal de los mismos, así como la modificación de cada grado de pertenencia en función del tiempo, de acuerdo con las decisiones de expertos y revisiones sistemáticas con respecto a amplios grupos de pacientes, ya que los humanos no poseen una capacidad de introspección perfecta en sus habilidades de toma de decisiones.

4. MATERIAL Y MÉTODOS. DESARROLLO DEL MODELO BASADO EN LÓGICA DIFUSA. VALIDACIÓN DEL SISTEMA. ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO.

Los errores en el diagnóstico son con mucha más frecuencia errores por omisión que por comisión.

ROSCOL L. PULLEN. MEDICAL DIAGNOSIS.

Cómo evitar realizar un análisis incompleto es algo que desconozco, pero reconozco que, a mi entender, los médicos con capacidades más brillantes para el diagnóstico son aquéllos que recuerdan y consideran el mayor número de posibilidades. Incluso las más remotas son consideradas inicialmente, aunque deban ser desechadas inmediatamente.

LOGAN CLENDENING. METHODS OF DIAGNOSIS.

4.1. DESARROLLO DEL MODELO BASADO EN LÓGICA DIFUSA.

En base a las hipótesis planteadas se desarrolló un modelo de inferencia cuyas variables de salida permitiesen determinar la gravedad de los pacientes (hipótesis 1), clasificarlos en función de la etiología bacteriana o no bacteriana (hipótesis 2) y orientar el destino del paciente en base a la intensidad de control necesario (hipótesis 4). En relación con la hipótesis 3 (“el sistema de inferencia difuso es capaz de orientar el tiempo de estancia hospitalaria”) se complementó el modelo de inferencia con el desarrollo de un modelo hipercúbico, así como de una serie de aplicaciones en el contexto del mismo que se detallarán posteriormente en el apartado correspondiente a Resultados.

El desarrollo del modelo de inferencia siguió 3 fases estratificadas del siguiente modo: generación de las variables difusas de entrada – salida y de las reglas de inferencia (Fase I), elaboración del hipercubo para clasificación de pacientes (Fase II) y análisis de las posibles aplicaciones del hipercubo en la monitorización de pacientes (Fase III). Los resultados de la fase I del estudio se presentarán de forma individual en el apartado correspondiente, mientras que las fases II – III se expondrán de forma conjunta por razones de simplificación.

El modelo de inferencia se elaboró siguiendo los postulados reseñados en el apartado introductorio correspondiente a Lógica Difusa, con especial énfasis en la inteligibilidad del sistema, la transparencia del mismo y la consistencia de las reglas difusas. Se aplicó el modelo de Ruspini para las funciones de pertenencia y se siguió el modelo de Mamdami para la implicación en el sistema de inferencia.

Se generó un gráfico, que puede encontrarse en el apartado correspondiente de Resultados, en el cual se recogieron las variables de interés y las asociaciones entre ellas, con un primer nivel de variables básicas (considerándose aquí aquellas cuya combinación da lugar a lo que denominamos variables directas), un segundo nivel de variables directas (aquellas cuya combinación da lugar a variables finales) y un tercer nivel de variables de decisión (aquellas cuya combinación da lugar a una variable de acción, como pueden ser la necesidad de tratamiento antibiótico o la intensidad de control necesario).

Se elaboró un gráfico en el cual se detallan las variables componentes de cada módulo, así como el concepto de entrada de la misma, basado en la revisión bibliográfica del apartado introductorio correspondiente a la infección del tracto respiratorio inferior.

Para cada variable se detalló la problemática asociada y soluciones posibles, así como el motivo de elección de las soluciones concretas. Por otro lado, se indicó el motivo de elección de cada una de las funciones de pertenencia, siempre basado en la revisión bibliográfica.

Las reglas de inferencia de cada módulo se elaboraron de acuerdo con la revisión bibliográfica, así como en base a la práctica clínica habitual. En base a dichas reglas de inferencia se construyó para cada módulo una superficie de comportamiento tridimensional de modo que se pudiese analizar la respuesta de la variable de salida del módulo en relación con las modificaciones de las variables de entrada implicadas en el módulo. Del mismo modo, para facilitar la inteligibilidad del proceso, se detallaron ejemplos ficticios para determinar dicho comportamiento simulando ejemplos reales, analizando de forma gráfica la activación de las reglas de inferencia y su combinación final para la determinación del valor de salida no difuso (para lo cual se empleó el método del centroide).

Para el desarrollo del modelo hipercúbico se tuvieron en cuenta los postulados de Kosko sobre la consideración de las funciones difusas como puntos en el hipercubo. Dada la ausencia de estudios previos en relación con el comportamiento dinámico de los pacientes en el seno del hipercubo que permitiese resolver las hipótesis planteadas se elaboró un sistema totalmente nuevo, cuyas bases se expondrán en el apartado correspondiente de Resultados. Se tuvieron en cuenta para ellos aspectos propios de la Física y la Cinemática Vectorial, no aplicados hasta el momento actual en relación con la Lógica Difusa ni el estudio del comportamiento dinámico de los pacientes.

Para el desarrollo del sistema y análisis de comportamiento se empleó el Fuzzy Logic Toolbox de Matlab 7.0 (MathWorks Inc, 2004).

4.2. VALIDACIÓN DEL SISTEMA. ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO.

4.2.1. TIPO DE ESTUDIO. POBLACIÓN. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Para contrastar las hipótesis planteadas se realizó un estudio de cohortes.

El carácter del estudio fue multicéntrico (Hospital Universitario La Fe y Hospital Quirón Valencia), considerando para la inclusión aquellos pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 140 meses, de ambos sexos, que acudiesen a Urgencias con clínica compatible con infección del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis, neumonía y/o neumonía asociada a bronquiolitis), siendo el muestreo no probabilístico. En todos los casos fue imprescindible de forma previa a la inclusión la lectura y firma del consentimiento informado por parte de los padres o representantes legales. La inclusión de pacientes se llevó a cabo entre julio de 2010 y julio de 2012, ambos inclusive.

Se incluyeron pacientes que cumpliesen dichos criterios sólo si tanto una analítica como una RX de tórax se iban a realizar en base a los protocolos de aplicación en el hospital en el momento de actuación y en base a la decisión de un profesional médico no implicado directamente en el estudio. Por ello y con el objeto de simplificar el sistema de inferencia difusa al máximo posible, creando una base sobre la que desarrollarlo en futuros estudios, se seleccionaron únicamente aquéllos pacientes que en las últimas 24 horas hubiesen presentado como mínimo un pico febril con una temperatura máxima de 39°C axilar (o su equivalente, 39,5°C rectal), asociando en la auscultación crepitantes inspiratorios localizados o dispersos y/o 1 ó más áreas de hipoventilación y/o soplo tubárico. La presencia de sibilancias fue considerada entre las variables a analizar, pero no fue empleada en el sistema de inclusión de pacientes.

Se excluyeron de la muestra aquellos niños con antecedentes de prematuridad, inmunodeficiencia conocida, cardiopatía conocida, enfermedad renal conocida, enfermedad neurológica conocida, enfermedad metabólica conocida, asma previamente conocido o sibilancias recurrentes, pacientes con malformaciones congénitas o neoplasias, los niños valorados en otro centro y remitidos por mala evolución, así como aquéllos que hubiesen recibido tratamiento antibiótico, inmunosupresor y/o corticoideo en las 48 h previas.

4.2.2. TAMAÑO MUESTRAL:

Se consideró un tamaño muestral de 200 pacientes, en base a la fórmula para el cálculo de tamaño muestral para comparación de dos proporciones, siendo el test unilateral y considerando clínicamente relevante el resultado si el nuevo modelo presentara una capacidad de clasificación mínima del 90%, con un nivel de riesgo de 0,05 y un poder estadístico del 80%, según se indica a continuación. Del mismo modo, se consideraron unas pérdidas del 15% aproximadamente, por lo que se incluyeron 238 pacientes iniciales.

$$p = \frac{0,7 + 0,9}{2} = 0,8$$

$$n = 4 * \frac{[1,645 * \sqrt{2 * 0,8(1 - 0,8)} + 0,842\sqrt{0,7(1 - 0,7) + 0,9(1 - 0,9)}]^2}{(0,7 - 0,9)^2}$$

4.2.3. VARIABLES CONSIDERADAS:

Las variables consideradas lo fueron en relación con la importancia de cada una, reseñada en la revisión bibliográfica que se encuentra en el apartado correspondiente de la Introducción. De este modo quedaron constituidas 44 variables, a saber:

- Clínicas y epidemiológicas (13 variables):
 - Edad (cuantitativa: meses).
 - Sexo (cualitativa dicotómica: masculino o femenino).
 - Frecuencia respiratoria (cuantitativa: respiraciones por minuto, rpm, valoradas durante 60 segundos).
 - Frecuencia cardíaca (cuantitativa: latidos por minuto, lpm, valorados durante 60 segundos).
 - Saturación de oxígeno (cuantitativa: porcentaje sobre 100, %, valorado mediante pulsioxímetro)
 - Fracción inspirada de oxígeno (cuantitativa: porcentaje sobre 100, %).
 - Cianosis (cualitativa dicotómica: sí o no).
 - Retracciones (cualitativa: no, subcostal, sub-intercostal, intercostal, supraesternal, aleteo nasal, supraclavicular).
 - Actividad del esternocleidomastoideo (cualitativa: no, dudoso aumento, aumento).
 - Sibilancias (cualitativa: no, fin espiración, toda la espiración, inspiración y espiración).
 - Ventilación (cualitativa: buena, regular y simétrica, no simétrica, disminuida).
 - Puntuación de Wood-Downes-Ferres (cuantitativa: puntuación según la tabla indicada a continuación, 999 si no criterios de bronquiolitis).
 - Grupo nominal de Wood-Downes-Ferres (cualitativa: leve, moderado, grave, no procede).

- Analíticas (4 variables):
 - Leucocitos (cuantitativa: cifra de leucocitos por mm³).
 - Neutrófilos (cuantitativa: cifra de neutrófilos por mm³).
 - PCR (cuantitativa: proteína C reactiva en mg/L).
 - Procalcitonina (cuantitativa: procalcitonina en ng/mL).

- Radiológicas (5 variables):
 - Infiltrados (cualitativa: peribronquial, alveolar, intersticial).
 - Localización (cualitativa: ubicación del infiltrado).
 - Número de lóbulos pulmonares afectados (cuantitativa).
 - Derrame pleural (cualitativa dicotómica: sí o no).
 - Tamaño del derrame pleural (cuantitativa: porcentaje ocupado del hemitórax).

- Microbiológicas (5 variables):
 - Hemocultivo (cualitativa dicotómica: positivo / *S.pneumoniae*, o negativo).
 - Cultivo de esputo inducido (cualitativa dicotómica: positivo / *S.pneumoniae*, o negativo).
 - Detección de antígenos virales (cualitativa dicotómica: VRS positivo o negativo en mucosidad nasal).
 - Serología Mycoplasma (cualitativa dicotómica: IgM positiva o negativa).
 - Cultivo líquido pleural (cualitativa dicotómica: positivo / *S.pneumoniae*, o negativo).

- Variables de salida clínicamente relevantes (17 variables):
 - Duración del ingreso (cuantitativa: días de hospitalización).
 - Duración de la fiebre desde el ingreso (cuantitativa: días).
 - Duración de oxigenoterapia (cuantitativa: días).
 - Duración de antibioterapia (cuantitativa: días).
 - Antibioterapia empleada (cualitativa: antibióticos administrados).
 - Necesidad de broncodilatadores (cuantitativa: días de administración).
 - Necesidad de adrenalina (cuantitativa: días de administración).
 - Necesidad de corticoterapia (cuantitativa: días de administración).
 - Dificultad alimentaria (cuantitativa: días de fluidoterapia).
 - Reingreso en los 4 días tras el alta (cualitativa dicotómica: sí o no).
 - Reingreso en los 11 días tras el alta (cualitativa dicotómica: sí o no).
 - Mortalidad (cualitativa dicotómica: sí o no).
 - Ingreso en cuidados intensivos (cualitativa dicotómica: sí o no).
 - Necesidad de drenaje de derrame pleural (cualitativa dicotómica: sí o no).
 - Diagnóstico inicial (cualitativa: viriasis – bronquiolitis, neumonía típica, neumonía atípica).
 - Diagnóstico final (cualitativa: viriasis – bronquiolitis, neumonía típica, neumonía atípica).
 - Variación en el diagnóstico final Vs inicial (cualitativa dicotómica: sí o no).

4.2.4. METODOLOGÍA:

4.2.4.1. SISTEMÁTICA:

En primer lugar se realizó el examen clínico y posteriormente una determinación analítica y toma de muestras microbiológicas. Dentro de las determinaciones analíticas a realizar con la muestra sanguínea extraída en la primera valoración se incluyeron el hemograma con recuento leucocitario y fórmula (aunque no han sido considerados en el sistema de inferencia difuso creado en la presente investigación, de acuerdo con lo expuesto en la revisión bibliográfica), la proteína C reactiva y la procalcitonina. Las muestras microbiológicas obtenidas fueron esputo inducido con cultivo, hemocultivo, detección de virus respiratorio sincitial en aspirado de mucosidad nasal y serología frente a *Mycoplasma pneumoniae*.

Se completó un formulario estandarizado (ver Anexo I) para cada paciente en el momento de primera asistencia, así como para la posterior evolución, incluyendo la primera sospecha diagnóstica (infección bacteriana o no), la prescripción antibiótica si la hubo y la evolución del paciente (ingreso o no, tratamiento médico, quirúrgico, UCI,...). Se actualizó la situación de los pacientes a lo largo de todo el episodio mediante registro de las variables durante su estancia hospitalaria. En el caso de los pacientes no ingresados, se contactó telefónicamente a los 4 y 11 días de su valoración en Urgencias, de modo que se completasen los datos requeridos en el formulario.

4.2.4.2. VARIABLE DIAGNÓSTICO FINAL:

Para el diagnóstico final (viriasis – bronquiolitis, neumonía típica o neumonía atípica), se tuvieron en cuenta tanto las variables clínicas como las microbiológicas, radiológicas y analíticas particulares de cada paciente, en base a lo expuesto en la revisión bibliográfica. En caso de duda, el mayor valor diagnóstico se atribuyó a los valores de procalcitonina superiores a 2 ng/mL, según los resultados de dicha revisión bibliográfica y la revisión sistemática con ponderación según criterios de la declaración PRISMA en cuanto a pruebas diagnósticas de infección del tracto respiratorio inferior de etiología bacteriana.

4.2.4.3. ESPUTO:

Para el análisis del esputo no se empleó ningún sistema inicial para mejorar la obtención del mismo en aquellos pacientes con edad comprendida entre 5 y 10 años que fuesen capaces de esputar. Para aquellos menores de 5 años y los que fueron incapaces de esputar se administró una nebulización de suero salino hipertónico, siendo conscientes de que el suero hipertónico tiene propiedades antibacterianas, por lo que puede modificar o alterar los aislamientos microbianos.

Tras la obtención del esputo se realizó una tinción de Gram para valorar su calidad y realizar una primera aproximación microbiológica. Se consideró como esputo de buena calidad aquél con menos de 10 células epiteliales por campo de baja resolución y como esputo purulento aquél con más de 25 leucocitos polimorfonucleares por campo de baja resolución, cumpliendo el criterio previo de buena calidad para ser considerado de valor diagnóstico.

En caso de flora mixta muy variada se consideró de escaso valor diagnóstico.

En caso de flora escasa o un único germen, se consideró el más abundante como el agente etiológico, ya que los patógenos suelen estar presentes en las muestras en cantidad moderada o abundante, mientras que los colonizadores y gérmenes contaminantes de las muestras suelen aparecer de forma aislada o en grupos escasos.

En caso de detección de bacterias no patógenas pulmonares, con excepción de estreptococos, especialmente SBHGA, se consideró colonización o contaminación. En aquellos casos en que se detectó *S.pneumoniae* se consideró como diagnóstico probable, dado que su presencia puede ser debida tanto a infección como a contaminación orofaríngea o colonización traqueal.

4.2.4.4. HEMOCULTIVO:

Para la obtención del hemocultivo se empleó el sistema BACTEC, permaneciendo en la estufa un máximo de 7 días. En caso de negatividad del hemocultivo a las 48 h se emitió un informe preliminar en el que se indicaba dicho resultado así como la continuación del estudio. Si la negatividad persistía a los 7 días, se emitió para cada hemocultivo negativo un informe final, considerándose el estudio como finalizado.

En caso de alerta de hemocultivo positivo por parte del sistema BACTEC se procedió a la extracción de la botella, realizando una tinción de gram de una muestra obtenida por punción. Cada hemocultivo con alerta de positividad se sembró en agar chocolate y agar sangre mediante el método de 3 estrías (agotamiento), con incubación en estufa de dióxido de carbono durante 24 h, comprobando posteriormente si existía crecimiento en la placa. El antibiograma se sembró en placa de agar sangre.

4.2.4.5. MUCOSIDAD NASAL:

Se obtuvo para cada paciente una muestra de mucosidad nasal por aspiración en sistema cerrado para detección de virus respiratorio sincitial mediante técnicas antigénicas.

4.2.4.6. SEROLOGÍA:

Se realizó igualmente ELISA para detección semicuantitativa de anticuerpos IgM específicos frente a *Mycoplasma pneumoniae* en muestras de suero.

4.2.4.7. BIOMARCADORES:

En relación a las determinaciones analíticas no microbiológicas, la detección de Proteína C reactiva se realizó mediante sistema clásico (método inmunoturbidimétrico) y la detección de procalcitonina mediante inmunoluminometría (TRACE).

4.2.5. ASPECTOS ÉTICOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Se diseñó una hoja de consentimiento informado (ver Anexo II), siendo imprescindible en todos los casos de forma previa a la inclusión de los pacientes en el estudio la lectura y firma de la misma por parte de los padres o representantes legales.

Toda la información obtenida en el estudio se trató de forma absolutamente confidencial, estando protegidos los datos según la Ley 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Todos los datos fueron custodiados bajo llave. Los datos físicos que pudiesen facilitar la identificación de los pacientes fueron destruidos una vez concluido el estudio.

4.2.6. MANEJO INFORMÁTICO DE LAS VARIABLES. SISTEMA DE CEGADO:

Se creó una tabla EXCEL, eliminando cualquier referencia nominal o al número de historia clínica, de modo que fuere imposible la identificación de los pacientes, en la que se introdujeron los datos recogidos relativos a las variables (44 variables totales).

El sistema de inferencia difusa fue desarrollado mediante Matlab versión 7.0 (MathWorks Inc, 2004), concretamente empleando el Fuzzy Logic Toolbox suministrado en el programa.

Se desarrollaron 7 archivos FIS, en base a los módulos del sistema descritos previamente, a saber:

- Incremento de la frecuencia respiratoria difusa.
- Necesidad de oxígeno suplementario.
- Compromiso respiratorio difuso.
- Necesidad de drenaje del derrame pleural.
- Parámetros analíticos bacterianos.
- Evolución de la fiebre.
- Intensidad de control necesario.

Para el desarrollo de cada uno de los respectivos módulos se emplearon las reglas reseñadas previamente, constituyendo cada variable en base a las características ya descritas en el apartado correspondiente del presente proyecto de investigación.

Tras el desarrollo del sistema de inferencia difusa mediante Matlab, se procedió a la introducción de los datos en el mismo, mediante un sistema doble ciego, separando las variables clínicas de entrada de las variables de salida, incluido el diagnóstico inicial y final. El mismo proceso se realizó para la introducción de las variables analíticas y radiológicas, si bien éstas se separaron igualmente de las variables clínicas, de modo que fuere imposible el reconocimiento de ningún paciente en el proceso.

Para el desarrollo del sistema de hipercubo se desarrolló todo un sistema adicional innovador, referido previamente, en base a los teoremas existentes. Los cálculos se realizaron de forma manual.

Para la representación gráfica del hipercubo se empleó el programa informático MatLab versión 7.0 para Windows; The MathWorks Inc; 2004; mediante su aplicación interna Plot Tools.

4.2.7. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA E INFORMATIZACIÓN DE LOS PROCESOS BASADOS EN LÓGICA DIFUSA E HIPERCUBO:

Finalmente, se realizó un análisis estadístico descriptivo de la muestra, así como analítico, en el cual se valoraron los resultados obtenidos mediante el sistema de inferencia difusa en relación a las variables de salida de relevancia clínica reseñadas, mediante el programa informático SPSS versión 15.0 para Windows; SPSS Inc; Chicago IL.

Se empleó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para la comparación de variables cuantitativas, así como t de Student para el análisis de variables cuantitativas y cualitativas, y el test de Chi cuadrado para las variables cualitativas.

En caso de muestras de distribución no normal se emplearon sus equivalentes no paramétricos.

Para la comparación de ambos sistemas (proposicional o clásico y difuso) se enfrentaron los resultados estadísticos individuales obtenidos mediante estimación de proporciones para contraste de hipótesis y se consideró de forma adicional el coeficiente kappa comparando las indicaciones del clínico con las obtenidas por el ordenador mediante el sistema de inferencia difuso, existiendo un sistema de doble ciego para evitar inferencias en los resultados.

Se seleccionaron al azar 23 pacientes con datos prospectivos (un 10% de la muestra inicial planteada) empleando para ello un sistema de elección de tarjetas físicas barajadas aleatoriamente y dispersadas en una bolsa cerrada, para la introducción de los mismos en el hipercubo. Los valores comparativos y las tendencias fueron analizadas mediante regresión logística en caso de datos cuantitativos y t de Student para el análisis de las variables cuantitativas y cualitativas. El análisis estadístico se llevó a cabo igualmente mediante el programa informático SPSS versión 15.0 para Windows; SPSS Inc; Chicago IL.

5. RESULTADOS (I). MODELO DE INFERENCIA BASADO EN LÓGICA DIFUSA.

El hecho de que las matemáticas en su conjunto sean consideradas como un sinónimo de precisión ha hecho que muchos científicos y filósofos manifiesten una gran preocupación por la imposibilidad de aplicarlas a los problemas del mundo real.

EBRAHIM H. MAMDANI.

Cuando utilizo términos tales como “dinero”, “salud” o “sociedad”, supongo que mis oyentes entienden más o menos el mismo significado que yo. Pero la expresión “más o menos” es lo que me llama la atención. Cada palabra significa algo ligeramente diferente para cada persona, incluso entre aquellas que comparten el mismo contexto cultural.

CARL JUNG. EL SER HUMANO Y SUS SÍMBOLOS.

5.1. VARIABLES DE ENTRADA – SALIDA Y REGLAS DE INFERENCIA.

Con el objetivo de simplificar cada uno de los procesos, como se ha descrito en Material y Métodos, se optó por una estructura modular, en la cual las variables pueden actuar de forma directa o bien indirecta, mediante la creación de variables intermedias. El objetivo de las variables intermedias es actuar de forma realista en la consecución de una variable de salida (por ejemplo, la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno están realmente relacionadas y dan lugar a una variable intermedia, a la cual denominamos “necesidad de oxígeno suplementario”).

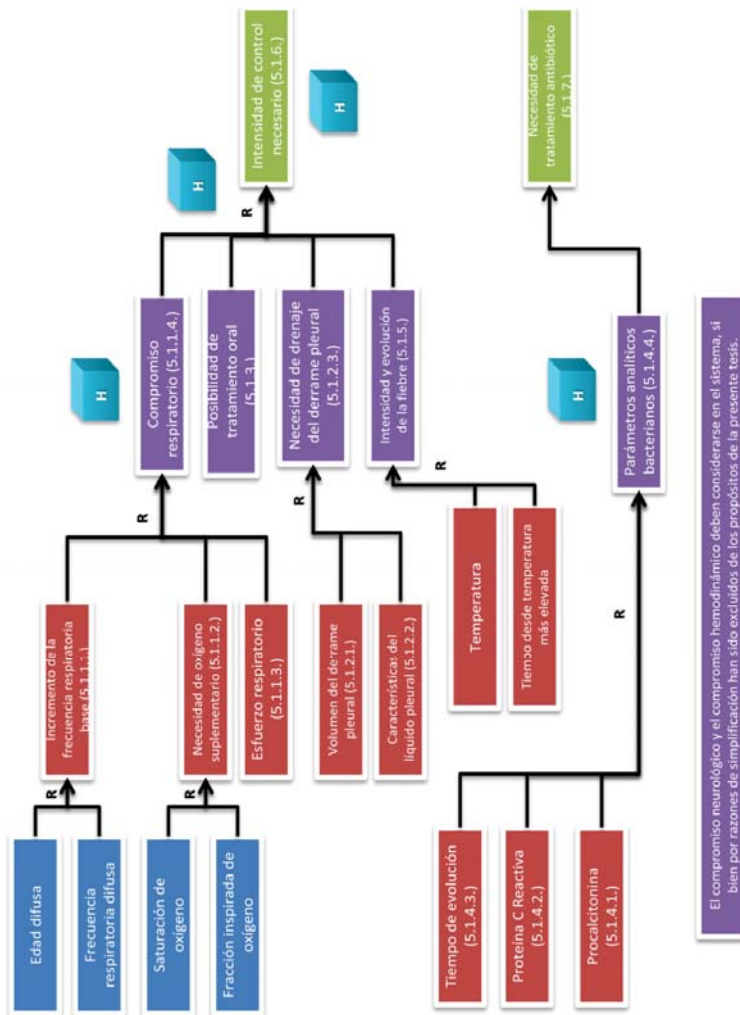


FIGURA 44. SISTEMA DE INFERENCIA COMPLETO PARA LA CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR (H: HIPERCUBO, R: REGLAS DE INFERENCIA).

*DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.*

MÓDULO	VARIABLES COMPONENTES	CONCEPTO DE ENTRADA (VER REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA EN APARTADO INTRODUCTORIO PARA MÁS INFORMACIÓN)	EPÍGRAFE	PÁGINA
Incremento de la frecuencia respiratoria base	Edad difusa	Edad del paciente de acuerdo a los puntos de corte indicados por la OMS.	5.1.1.1.	166
	Frecuencia respiratoria difusa	Frecuencia respiratoria del paciente de acuerdo a los intervalos indicados por la OMS.	5.1.1.1.	166
Necesidad de oxígeno suplementario	Saturación de oxígeno	Valor obtenido mediante pulsioximetría en un momento dado. Distribución en conjuntos de acuerdo a guías clínicas.	5.1.1.2.	179
	Fracción inspirada de oxígeno	Los puntos de cruce proceden de la concentración de oxígeno aproximada que se obtiene con los diferentes medios de administración disponibles.	5.1.1.2.	179
Esfuerzo respiratorio	Esfuerzo respiratorio	Intensidad de empleo de musculatura accesoria por parte del paciente en un momento dado. Módulo estandarizado.	5.1.1.3.	188
Compromiso respiratorio	Incremento de la frecuencia respiratoria base	Elevación de la frecuencia respiratoria del paciente en relación con la presentada en dicho momento y la edad del paciente. Módulo estandarizado.	5.1.1.1.	166
	Necesidad de oxígeno suplementario	Indicación de oxigenoterapia de mayor o menor intensidad en función de los requerimientos del paciente en un momento dado.	5.1.1.2.	179
	Esfuerzo respiratorio	Intensidad de empleo de musculatura accesoria por parte del paciente en un momento dado. Módulo estandarizado.	5.1.1.3.	188
Posibilidad de tratamiento oral	Posibilidad de tratamiento oral	Variable compleja, cuya naturaleza depende tanto de la propia capacidad del paciente para tolerar un tratamiento por vía oral, lo que requiere la ausencia de vómitos, fundamentalmente, como de la capacidad de los padres / cuidadores para llevar a la práctica la administración.	5.1.3.	218

TABLA 47. COMPONENTES DEL SISTEMA (I). DESCRIPCIÓN SIMPLIFICADA.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

MÓDULO	VARIABLES COMPONENTES	CONCEPTO DE ENTRADA (VER REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA EN APARTADO INTRODUCTORIO PARA MÁS INFORMACIÓN)	EPÍGRAFE	PÁGINA
Necesidad de drenaje del derrame pleural	Volumen del derrame pleural	Tamaño del derrame en centímetros y porcentaje del hemitórax (dado que es criterio más aceptado en las guías clínicas nacionales e internacionales). Se obtiene por medio de la valoración mediante pruebas de imagen. Los puntos de cruce se establecen en base al porcentaje ocupado del hemitórax por el derrame pleural definido por las guías clínicas como relevante para tomar una u otra actuación en cuanto a su manejo.	5.1.2.1.	209
	Características del líquido pleural	Corresponde a aquéllos aspectos propios del derrame que actúan como indicadores de una mala respuesta al drenaje del mismo, requiriendo actuaciones adicionales, como puede ser la instilación de fibrinolíticos. Se obtiene por medio de la valoración mediante pruebas de imagen o bien mediante la determinación del pH del líquido, como se ha expuesto previamente en la revisión bibliográfica sistemática. Los puntos de cruce se han construido en base al pH del líquido pleural, si bien la denominación del conjunto incluye una connotación ecográfica – radiológica, de modo que se pueda emplear el mismo modelo en caso de emplear una u otra técnica a la hora de valorar la naturaleza del derrame.	5.1.2.2.	211

TABLA 48. COMPONENTES DEL SISTEMA (II). DESCRIPCIÓN SIMPLIFICADA.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

MÓDULO	Variables componentes	Concepto de entrada (ver revisión bibliográfica en apartado introductorio para más información)	Epígrafe	Página
Intensidad y evolución de la fiebre	Temperatura	Determinada en el paciente mediante temperatura axilar indicada por termómetro electrónico homologado y calibrado (rectal en lactantes, restando 0'5°C al valor obtenido en este caso). Los puntos de cruce se derivan de la diferencia importancia clínica atribuida a cada una de las temperaturas posibles en el ser humano entre 35°C axilar y 43°C axilar. Así, se considera la temperatura normal (afebril) en niños entre 35 y 36,9°C axilar. Se considera febrícula entre 37 °C y 37,9 °C axilar. Se considera fiebre entre 38°C y 38,9°C axilar. Se considera fiebre elevada entre 39 °C y 40 °C axilar. Se considera fiebre muy elevada entre 40,1°C axilar y 41°C axilar. Por encima de 41°C axilar se considera hiperpirexia, relacionándose el incremento de temperatura progresivo a partir de dicha temperatura con un incremento en mortalidad, sin necesidad de otras variables intercurrentes.	5.1.5.	244
	Tiempo desde temperatura más elevada	Esta variable tiene un significado clínico intrínseco y está vinculada principalmente con los tiempos de evolución de los procesos infecciosos, que se traducen, por otra parte, en las cinéticas de los diferentes biomarcadores. Así, el concepto "muy breve" hace relación a un período en que no se modificaría ni la proteína C reactiva ni la procalcitonina, el concepto "breve" hace relación al intervalo en el cual se modifica la procalcitonina pero no la proteína C reactiva, el concepto "moderado" indica el punto a partir del cual se iniciaría la elevación de la proteína C reactiva de forma sutil, con una elevación plena de la procalcitonina, el concepto "moderado-prolongado" haría referencia al intervalo en el cual existe una elevación plena de la proteína C reactiva y el concepto "prolongado" apuntaría al momento de máxima elevación de la proteína C reactiva. Desde una perspectiva clínica se traducirían en los intervalos aproximados en los cuales existe una seguridad sobre la aparición de nuevo de fiebre de intensidad similar a la más elevada, siendo el concepto "muy breve" el intervalo en el cual no podríamos afirmar la posibilidad de aparición o no de nuevo de fiebre de similares características y el concepto "prolongado" aquél en el cual la aparición de la misma es poco probable.	5.1.5.	244

TABLA 49. COMPONENTES DEL SISTEMA (III). DESCRIPCIÓN SIMPLIFICADA.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

MÓDULO	VARIABLES COMPONENTES	CONCEPTO DE ENTRADA (VER REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA EN APARTADO INTRODUCTORIO PARA MÁS INFORMACIÓN)	EPÍGRAFE	PÁGINA
Intensidad de control necesario (4.2.6.)	Compromiso respiratorio	Es el resultado de la valoración conjunta de la taquipnea del paciente, la necesidad de oxigenoterapia y el esfuerzo respiratorio del mismo. Módulo estandarizado.	5.1.1.4.	190
	Posibilidad de tratamiento oral	Variable compleja, cuya naturaleza depende tanto de la propia capacidad del paciente para tolerar un tratamiento por vía oral, lo que requiere la ausencia de vómitos, fundamentalmente, como de la capacidad de los padres / cuidadores para llevar a la práctica la administración.	5.1.3.	218
	Necesidad de drenaje del derrame pleural	Es el resultado de la valoración conjunta del volumen del derrame pleural y las características del líquido pleural, de acuerdo con las guías clínicas.	5.1.2.3.	212
	Intensidad y evolución de la fiebre	La temperatura máxima alcanzada, así como el momento de inicio de la misma son relevantes a la hora de decidir si un paciente precisa o no pruebas complementarias, de acuerdo con las guías de práctica clínica, si bien existen muchos puntos oscuros al respecto, basándose las recomendaciones en el consejo de expertos. Por otra parte, es útil para determinar el momento de alta de los pacientes, según lo referido previamente en la revisión bibliográfica.	5.1.5.	244

TABLA 50. COMPONENTES DEL SISTEMA (IV). DESCRIPCIÓN SIMPLIFICADA.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

MÓDULO	Variables componentes	Concepto de entrada (ver revisión bibliográfica en apartado introductorio para más información)	Epígrafe	Página
Parámetros analíticos bacterianos	Tiempo de evolución	Esta variable tiene un significado clínico intrínseco y está vinculada principalmente con los tiempos de evolución de los procesos infecciosos, que se traducen, por otra parte, en las cinéticas de los diferentes biomarcadores. Así, el concepto "muy breve" hace relación a un período en que no se modificaría ni la proteína C reactiva ni la procalcitonina, el concepto "breve" hace relación al intervalo en el cual se modifica la procalcitonina pero no la proteína C reactiva, el concepto "moderado" indica el punto a partir del cual se iniciaría la elevación de la proteína C reactiva de forma sutil, con una elevación plena de la procalcitonina, el concepto "largo" haría referencia al intervalo en el cual existe una elevación plena de la proteína C reactiva y el concepto "muy largo" apuntaría al momento de máxima elevación de la proteína C reactiva.	5.1.4.3.	223
	Proteína C reactiva	El universo de discurso lo constituyen los posibles valores de proteína C reactiva en mg/dL. Los puntos de cruce se establecen en base a lo expuesto en el apartado introductorio correspondiente a biomarcadores de infección respiratoria.	5.1.4.2.	221
	Procalcitonina	El universo de discurso lo constituyen los posibles valores de procalcitonina en ng/mL. Los puntos de cruce se establecen en base a lo expuesto en el apartado introductorio correspondiente a biomarcadores de infección respiratoria.	5.1.4.1.	219
Necesidad de tratamiento antibiótico (4.2.7.)	Parámetros analíticos bacterianos	Cada uno de los marcadores de infección empleados en la práctica clínica presenta una cinética diferente, así como un comportamiento particular en relación con la intensidad de su elevación secundaria a infecciones víricas o bacterianas. Esta variable tiene en cuenta las variaciones en relación al tiempo de evolución tanto de la procalcitonina como de la Proteína C reactiva, de forma interrelacionada, para discriminar entre infección bacteriana, vírica o indeterminada.	5.1.4.4.	225

TABLA 51. COMPONENTES DEL SISTEMA (V). DESCRIPCIÓN SIMPLIFICADA.

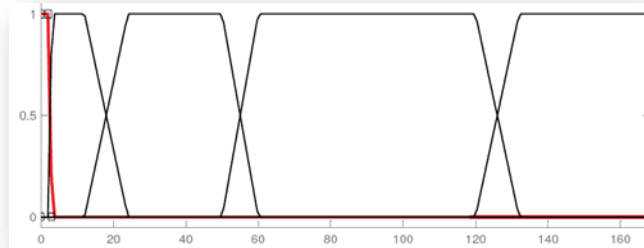
5.1.1. MÓDULO “COMPROMISO RESPIRATORIO”:

5.1.1.1. MÓDULO INTERMEDIO – INCREMENTO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA BASE:

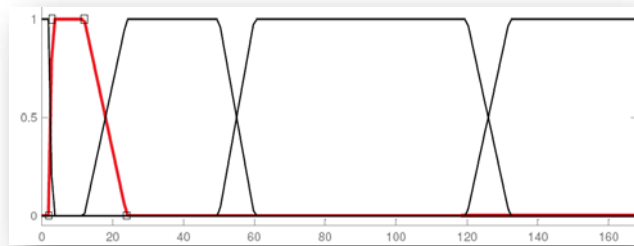
- **Problemática asociada:** la taquipnea se relaciona con la gravedad del proceso, pero es dependiente de la edad.
- **Soluciones posibles:**
 - **Solución A:** Creación de una matriz en la cual la edad y la frecuencia respiratoria definan diferentes coeficientes de pertenencia para subgrupos (apnea, frecuencia respiratoria baja, normal, taquipnea, taquipnea intensa). Esta solución es muy compleja desde el punto de vista clínico e informático.
 - **Solución B:** Interrelación de una variable correspondiente a la frecuencia respiratoria y una variable correspondiente a la edad, definiendo una variable objetivo que represente el incremento de la frecuencia respiratoria, dado que a mayor incremento la gravedad del cuadro es mayor. Es la solución más simple desde el punto de vista clínico, con una interpretación más fácil por parte del usuario del sistema. Igualmente, es la solución más sencilla desde el punto de vista informático, con un menor coste computacional. Por tanto, es la opción elegida.
- **Variable 1: EDAD DIFUSA:**
 - Hay numerosas clasificaciones en relación con la edad, sin existir un consenso claro en cuanto a los puntos de corte considerados para cada subgrupo, especialmente en los de menor edad. Dado que el objetivo principal de esta variable es interactuar con la frecuencia respiratoria se establecieron 5 subgrupos en función del mayor consenso existente en relación con las frecuencias respiratorias a partir de las cuales se considera la existencia de taquipnea, teniendo en cuenta los puntos de corte mayoritariamente empleados en los estudios analizados, todos ellos con discretas oscilaciones en torno a los propuestos por la OMS, con un intervalo de 0 a 168 meses, a saber:

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

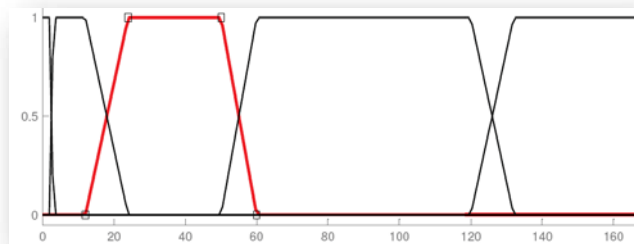
- **Lactante:** de 0 a 3 meses, con pertenencia 0 para la edad de 3 meses y pertenencia 1 para las edades comprendidas entre 0 y 2 meses.



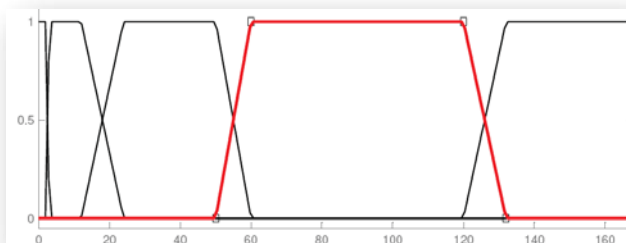
- **Lactante mayor:** de 2 a 24 meses, con pertenencia 0 para 2 y 24 meses y pertenencia 1 para las edades comprendidas entre 3 y 12 meses.



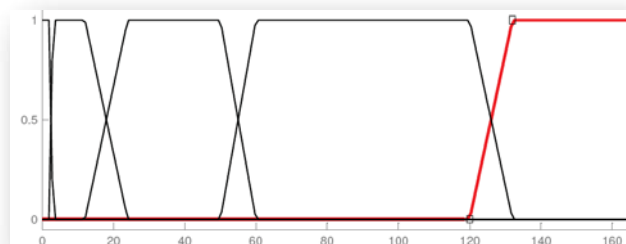
- **Preescolar:** de 12 a 60 meses, con pertenencia 0 para 12 y 60 meses y pertenencia 1 para las edades comprendidas entre 24 y 50 meses.



- **Escolar:** de 50 a 132 meses, con pertenencia 0 para 50 y 132 meses y pertenencia 1 para las edades comprendidas entre 60 y 120 meses.



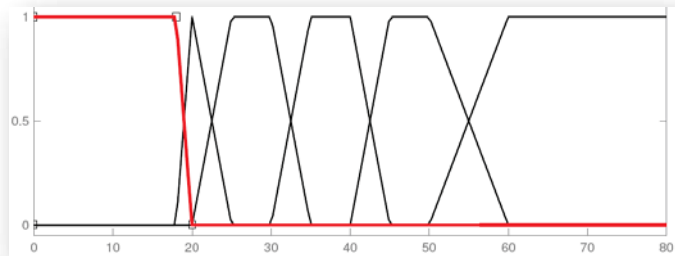
- **Adolescente:** de 120 a 168 meses, con pertenencia 0 para 120 meses y pertenencia 1 para las edades comprendidas entre 132 y 168 meses.



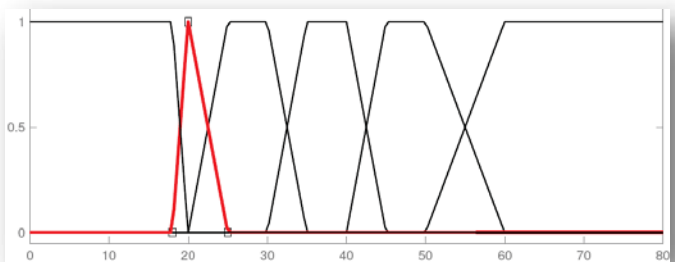
- **Variable 2: FRECUENCIA RESPIRATORIA DIFUSA:**
 - La variable frecuencia respiratoria tiene numerosas posibilidades. Sin embargo, desde el punto de vista del manejo de pacientes con infección del tracto respiratorio inferior, su mayor utilidad estriba en la relación que se establece con la variable edad, por lo que la construcción de los conjuntos debe realizarse en función a dicha variable relacionada. Con tal efecto se exploraron diversas opciones, encontrándose una relación inversa entre ambas variables (a mayor edad menor frecuencia respiratoria, de acuerdo con los intervalos indicados por la OMS). Así, se establece el “Principio de intervalos opuestos”, según el cual en las relaciones en las cuales valores crecientes de una variable conllevan un valor decreciente de los valores correspondientes en otra, debe existir un número de conjuntos idéntico,

añadiéndose un conjunto adicional en la segunda variable, para aquellos valores que no tienen correlación entre un grupo y otro. Este principio es aplicable a otras variables en Pediatría.

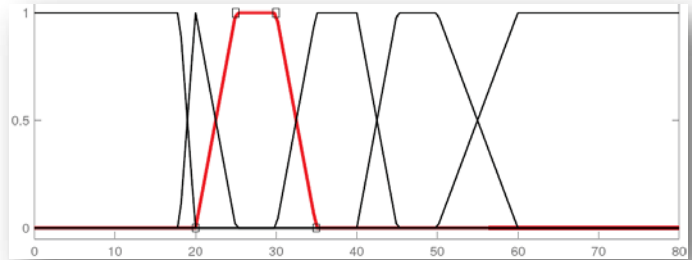
- Atendiendo al principio detallado, previamente no utilizado en la literatura, se establecen los siguientes conjuntos difusos, basados en los puntos de corte descritos previamente y basados en su mayoría en las indicaciones de la OMS, con un intervalo entre 0 y 80 respiraciones por minuto:
 - **No taquipnea:** de 0 a 20 respiraciones por minuto, con pertenencia 0 para 20 respiraciones por minuto y pertenencia 1 para las frecuencias comprendidas entre 0 y 18 rpm.



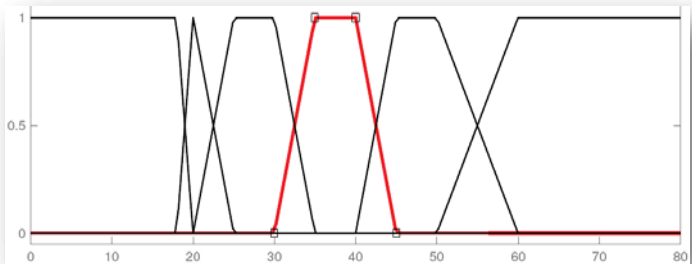
- **Taquipnea en adolescentes:** de 18 a 25 respiraciones por minuto, con pertenencia 0 para 18 y 25 respiraciones por minuto y pertenencia 1 para la frecuencia 20 rpm.



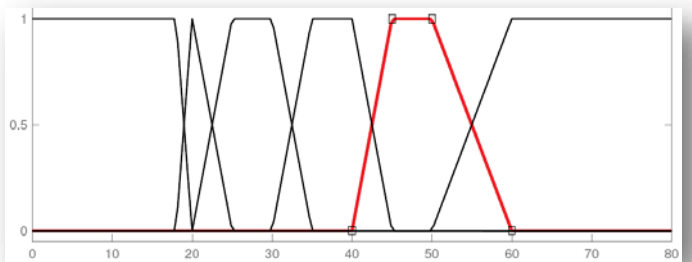
- **Taquipnea en escolares:** de 20 a 35 respiraciones por minuto, con pertenencia 0 para 20 y 35 respiraciones por minuto y pertenencia 1 para las frecuencias comprendidas entre 25 y 30 rpm.



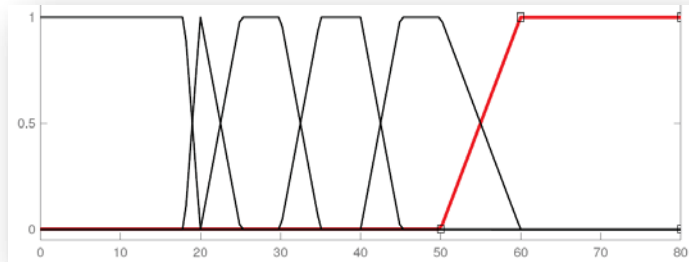
- **Taquipnea en preescolares:** de 30 a 45 respiraciones por minuto, con pertenencia 0 para 30 y 45 respiraciones por minuto y pertenencia 1 para las frecuencias comprendidas entre 35 y 40 rpm.



- **Taquipnea en el lactante mayor:** de 40 a 60 respiraciones por minuto, con pertenencia 0 para 40 y 60 respiraciones por minuto y pertenencia 1 para las frecuencias comprendidas entre 45 y 50 rpm.



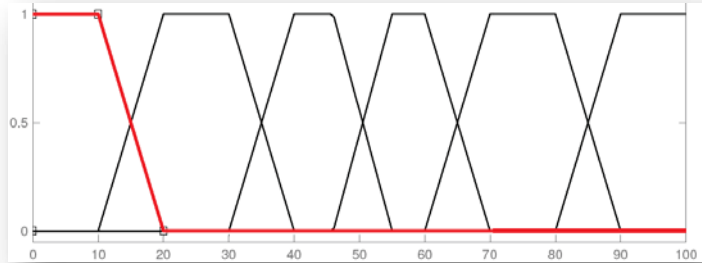
- **Taquipnea en el lactante:** de 50 a 80 respiraciones por minuto, con pertenencia 0 para 50 respiraciones por minuto y pertenencia 1 para las frecuencias comprendidas entre 60 y 80 rpm.



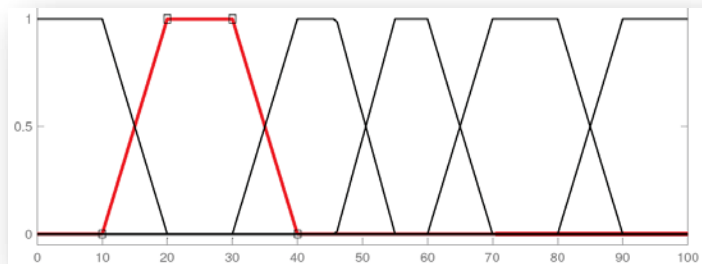
- **Variable de salida (1+2): INCREMENTO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA BASE:**
 - Las variables previas se interrelacionan de forma estrecha dando lugar a una variable de salida intermedia, la cual será empleada en el sistema para la valoración de la gravedad del proceso. De este modo, incorpora un factor añadido al que sería propio de la taquipnea, dado que añade una gravedad creciente con la intensidad de la misma, así como un incremento asociado a la disminución de la edad, de forma conjunta, reproduciendo el esquema mental que lleva a cabo el clínico al evaluar a cada paciente concreto.
 - La variable “incremento de la frecuencia respiratoria base”, resultante de la relación de las variables previas mediante el operador Y está constituida por 6 conjuntos difusos, que abarcan un intervalo de 0 a 100, creciente cuanto mayor es el incremento de la frecuencia respiratoria en función de la correspondiente para su edad. El intervalo abarcado por cada uno de los conjuntos es de 20 unidades para los extremos, 30 unidades para los conjuntos laterales no extremos y 40 unidades para la región central, equivalente al concepto “moderado”, que se subdivide en 2 conjuntos a efectos de mayor precisión conceptual, a saber:

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

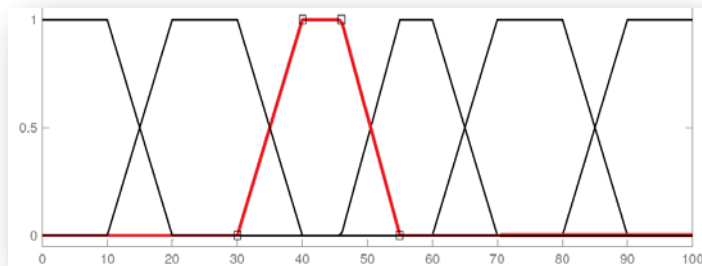
- **Ausente:** de 0 a 20, con pertenencia 0 para el valor 20 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 10.



- **Leve:** de 10 a 40, con pertenencia 0 para los valores 10 y 40 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 20 y 30.

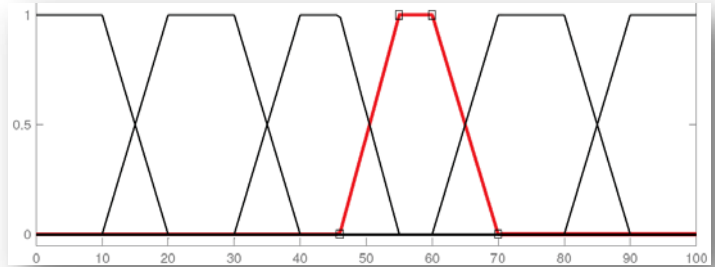


- **Leve-moderado:** de 30 a 55, con pertenencia 0 para los valores 30 y 55 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40 y 46.

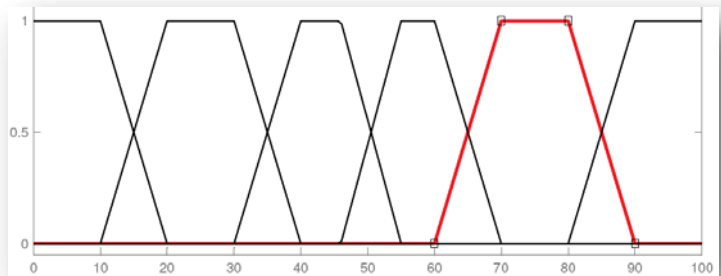


DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

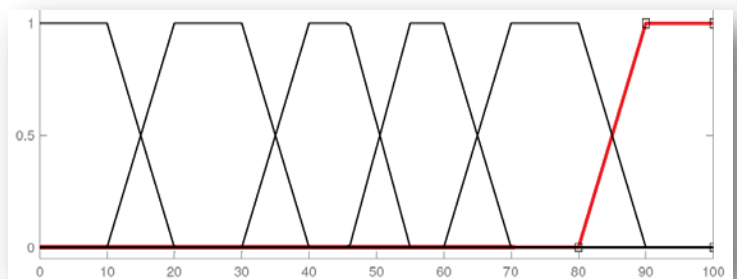
- **Moderado:** de 46 a 70, con pertenencia 0 para los valores 46 y 70 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 55 y 60.



- **Intenso:** de 60 a 90, con pertenencia 0 para los valores 60 y 90 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 70 y 80.



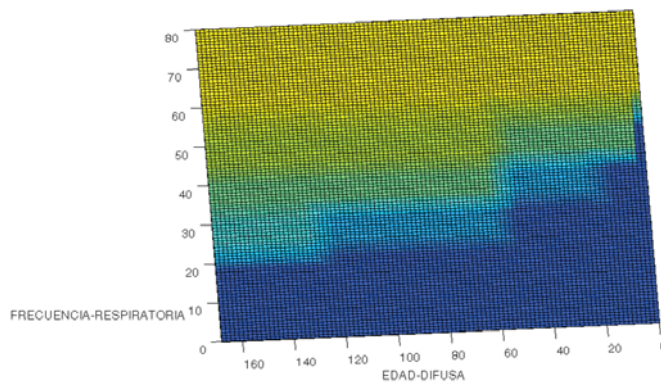
- **Muy intenso:** de 80 a 100, con pertenencia 0 para el valor 80 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 90 y 100.



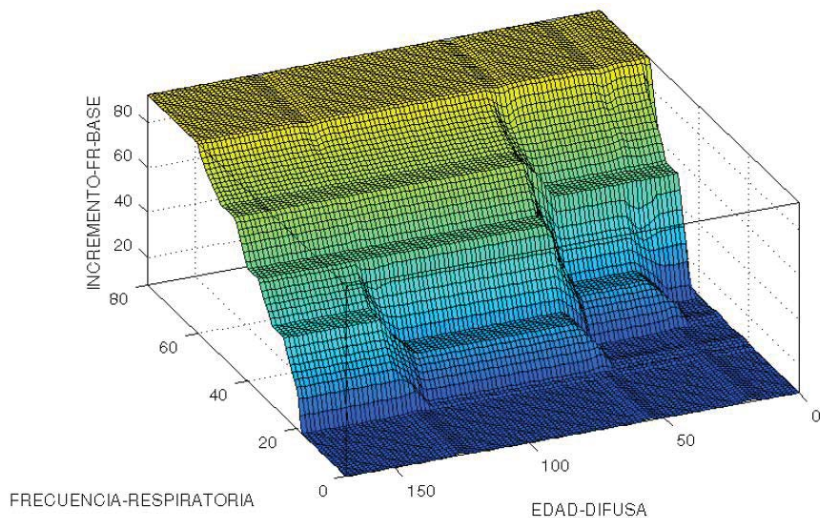
- Reglas de inferencia:
 - **Regla 1:** Si frecuencia respiratoria es no taquipnea Y edad difusa es adolescente ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
 - **Regla 2:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea adolescente Y edad difusa es adolescente ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es leve.
 - **Regla 3:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea escolar Y edad difusa es adolescente ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es leve-moderado.
 - **Regla 4:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea preescolar Y edad difusa es adolescente ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es moderado.
 - **Regla 5:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante mayor Y edad difusa es adolescente ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es intenso.
 - **Regla 6:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante Y edad difusa es adolescente ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es muy intenso.
 - **Regla 7:** Si frecuencia respiratoria es no taquipnea Y edad difusa es escolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
 - **Regla 8:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea adolescente Y edad difusa es escolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
 - **Regla 9:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea escolar Y edad difusa es escolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es leve.
 - **Regla 10:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea preescolar Y edad difusa es escolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es moderado.
 - **Regla 11:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante mayor Y edad difusa es escolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es intenso.

- **Regla 12:** Si frecuencia respiratoria es no taquipnea lactante Y edad difusa es escolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es muy intenso.
- **Regla 13:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea adolescente Y edad difusa es preescolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
- **Regla 14:** Si frecuencia respiratoria es no taquipnea Y edad difusa es preescolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
- **Regla 15:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea escolar Y edad difusa es preescolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
- **Regla 16:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea preescolar Y edad difusa es preescolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es leve.
- **Regla 17:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante mayor Y edad difusa es preescolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es moderado.
- **Regla 18:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante Y edad difusa es preescolar ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es muy intenso.
- **Regla 19:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea adolescente Y edad difusa es lactante mayor ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
- **Regla 20:** Si frecuencia respiratoria es no taquipnea Y edad difusa es lactante mayor ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
- **Regla 21:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea escolar Y edad difusa es lactante mayor ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
- **Regla 22:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea preescolar Y edad difusa es lactante mayor ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
- **Regla 23:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante mayor Y edad difusa es lactante mayor ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es moderado.

- **Regla 24:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante Y edad difusa es lactante mayor ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es muy intenso.
 - **Regla 25:** Si frecuencia respiratoria es no taquipnea Y edad difusa es lactante ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
 - **Regla 26:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea adolescente Y edad difusa es lactante ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
 - **Regla 27:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea escolar Y edad difusa es lactante ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
 - **Regla 28:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea preescolar Y edad difusa es lactante ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
 - **Regla 29:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante mayor Y edad difusa es lactante ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es ausente.
 - **Regla 30:** Si frecuencia respiratoria es taquipnea lactante Y edad difusa es lactante ENTONCES incremento de frecuencia respiratoria base es muy intenso.
- Superficie de comportamiento de las variables “frecuencia respiratoria” y “edad difusa” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable “incremento de la frecuencia respiratoria base” y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “frecuencia respiratoria” y “edad difusa” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable “incremento de la frecuencia respiratoria base” y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- **Ejemplo 1:** un paciente de 84 meses con una frecuencia respiratoria de 40 rpm presenta un valor de la variable resultante de 57,8 (moderado incremento).

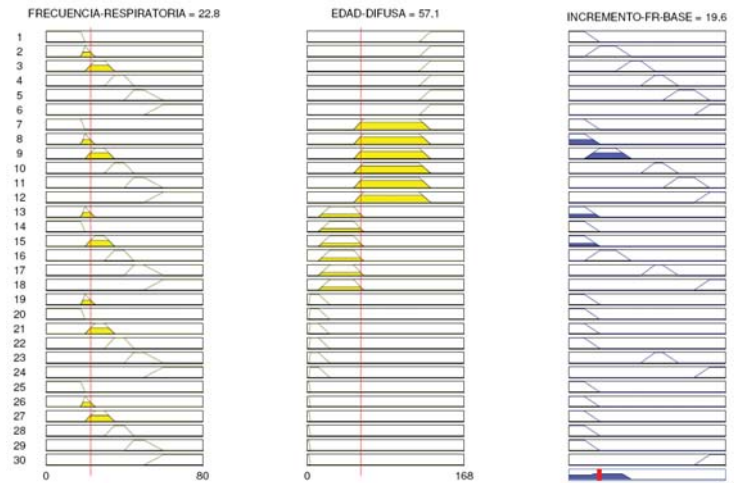


DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

- **Ejemplo 2:** un paciente de 149 meses con una frecuencia respiratoria de 62,3 rpm presenta un valor de la variable resultante de 92,5 (gran incremento).



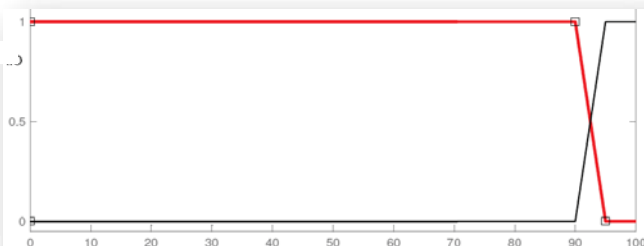
- **Ejemplo 3:** un paciente de 57,1 meses con una frecuencia respiratoria de 22,8 rpm presenta un valor de la variable resultante de 19,6 (incremento prácticamente ausente).



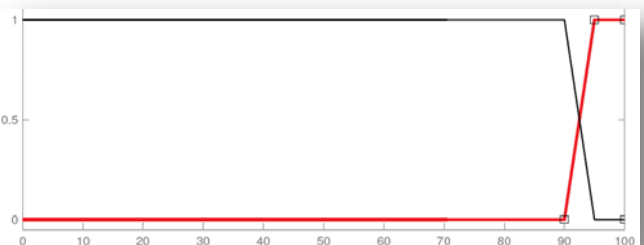
5.1.1.2. MÓDULO INTERMEDIO – NECESIDAD DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO:

- **Problemática asociada:** tanto la saturación de oxígeno como la cantidad de oxígeno suplementario que estamos administrando son indicadores de la gravedad del proceso respiratorio. Si se consideran de forma independiente se producen paradojas, ya que una fracción de oxígeno baja indicaría una menor gravedad, lo que no siempre es cierto.
- **Soluciones posibles:**
 - **Solución A:** Disminuir el peso relativo asignado a una de las variables aisladas. Dado que ninguna de las 2 variables es superior a la otra en cuanto a los estudios expuestos en la revisión bibliográfica, esta opción queda descartada.
 - **Solución B:** Crear una variable denominada “necesidad de oxígeno suplementario” en la cual se integren tanto la saturación de oxígeno como la fracción inspirada de oxígeno mediante un operador Y. Se trata de una solución sencilla desde el punto de vista clínico y de simplicidad del sistema, por lo que es la solución elegida.
- **FACTOR DE CORRECCIÓN:** en la valoración inicial de todo paciente el sistema calculará la variable “necesidad de oxígeno suplementario” con una FiO₂ 0,21 y con la FiO₂ que se esté aplicando. En caso de que el valor de la variable sea superior con FiO₂ 0,21, se tendrá en cuenta dicho valor, es decir, el valor superior, a la hora de calcular la variable “compromiso respiratorio”.
- **Variable 1: SATURACIÓN DE O₂:**
 - Esta variable puede ser difuminada tomando tanto un valor numérico como cadenas de texto (baja, normal). Se valora mediante pulsioximetría. El universo de discurso considerado es 60-100, si bien en las gráficas siguientes se representará como 0-100. Los puntos de cruce son resultado de la transformación en conjuntos a partir de los valores indicados en la bibliografía como referentes de gravedad.

- **Baja:** de 0 a 95, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 90 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 95.



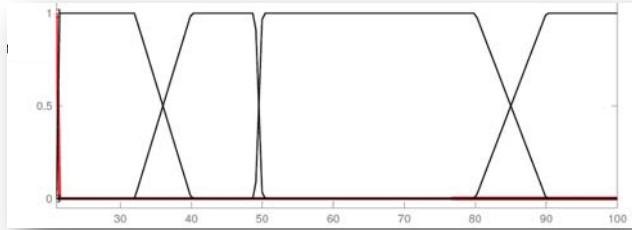
- **Normal:** de 90 a 100, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 95 y 100 y pertenencia 0 para el valor 90.



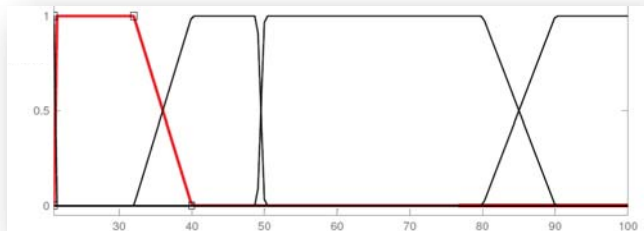
- **Variable 2: FRACCIÓN INSPIRADA DE O₂:**

- Esta variable puede ser difuminada tomando tanto valores numéricos como cadenas de texto. Corresponde a la concentración de oxígeno que está percibiendo el paciente en el momento de evaluación. El universo de discurso es 21-100.
- El valor "21" se considera como una función de pertenencia de tipo Singleton, denominada "aire ambiente".
- Los puntos de cruce proceden de la concentración de oxígeno aproximada que se obtiene con los diferentes medios disponibles: 32 % (cánula nasal), 35-60% (máscara facial simple), 90% (mascarilla con reservorio), 100% (tubo endotraqueal). El punto de corte situado entre 49-50% corresponde al comúnmente aceptado en las guías clínicas como criterio de infección grave del tracto respiratorio inferior.

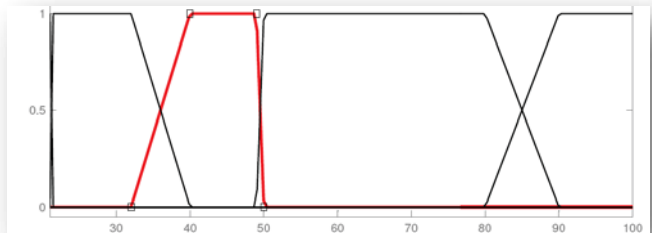
- **Aire ambiente:** función singleton con pertenencia 1 para el valor 21.



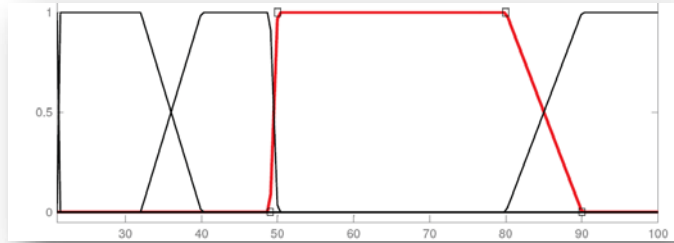
- **Discreto aumento:** de 21 a 40, con pertenencia 0 para los valores 21 y 40 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 21,001 y 32.



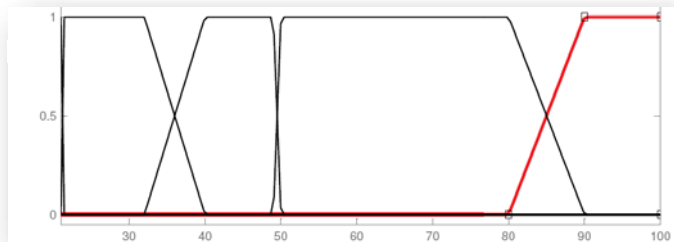
- **Aumento moderado:** de 32 a 50, con pertenencia 0 para los valores 32 y 50 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40 y 49.



- **Elevada:** de 49 a 90, con pertenencia 0 para los valores 49 y 90 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 50 y 80.



- **Intensamente elevada:** de 80 a 100, con pertenencia 0 para el valor 80 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 90 y 100.

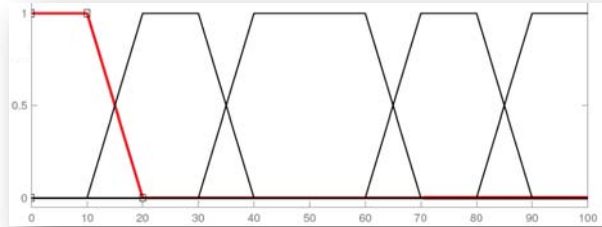


- **Variable de salida (1+2): NECESIDAD DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO:**

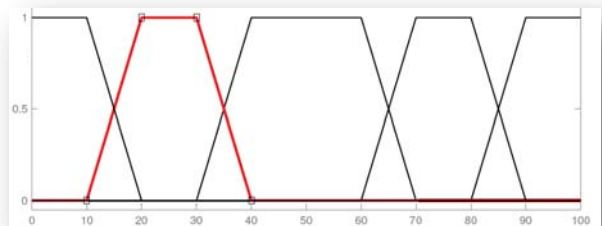
- Las variables previas se interrelacionan de forma estrecha dando lugar a una variable de salida intermedia, la cual será empleada en el sistema para la valoración de la gravedad del proceso.
- La variable “necesidad de oxígeno suplementario”, resultante de la relación de las variables previas mediante el operador Y está constituida por 6 conjuntos difusos, que abarcan un intervalo de 0 a 100, creciente cuanto mayor es el incremento de la frecuencia respiratoria en función de la correspondiente para su edad. Los conjuntos extremos contienen un intervalo de 20 unidades, los laterales no extremos 30 unidades y la región central, correspondiente al concepto “moderado”, 40 unidades, a saber:

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

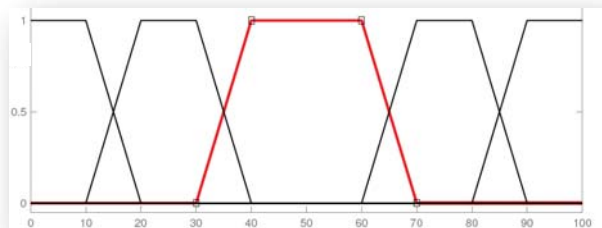
- **Ausente:** de 0 a 20, con pertenencia 0 para el valor 20 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 10.



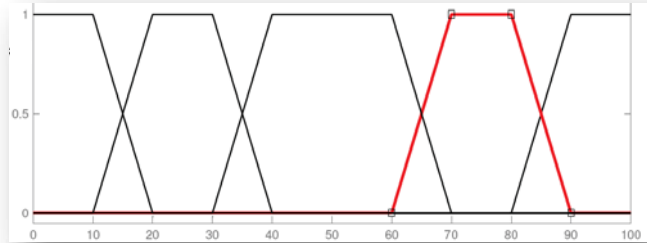
- **Necesidad leve:** de 10 a 40, con pertenencia 0 para los valores 10 y 40 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 20 y 30.



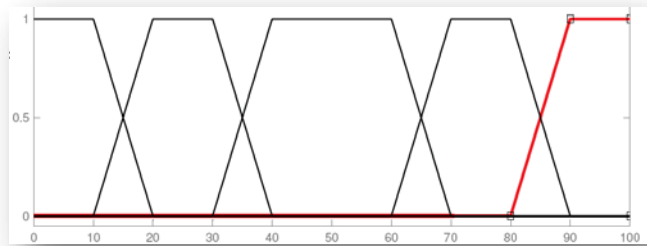
- **Necesidad moderada:** de 30 a 70, con pertenencia 0 para los valores 30 y 70 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40 y 60.



- **Necesidad elevada:** de 60 a 90, con pertenencia 0 para los valores 60 y 90 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 70 y 80.



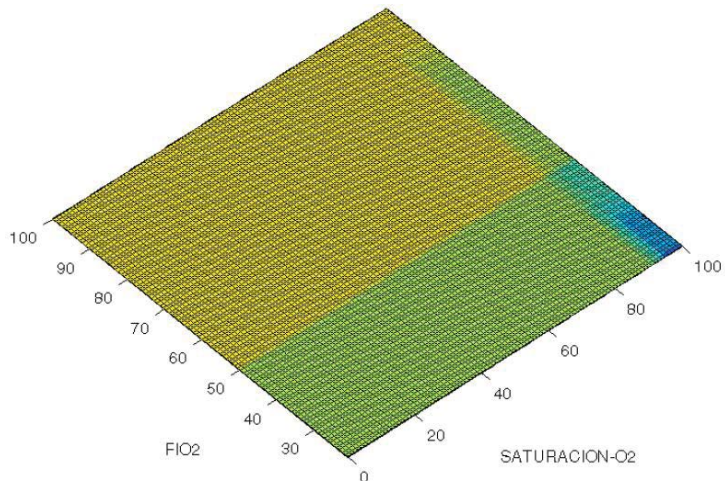
- **Necesidad muy elevada:** de 80 a 100, con pertenencia 0 para el valor 80 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 90 y 100.



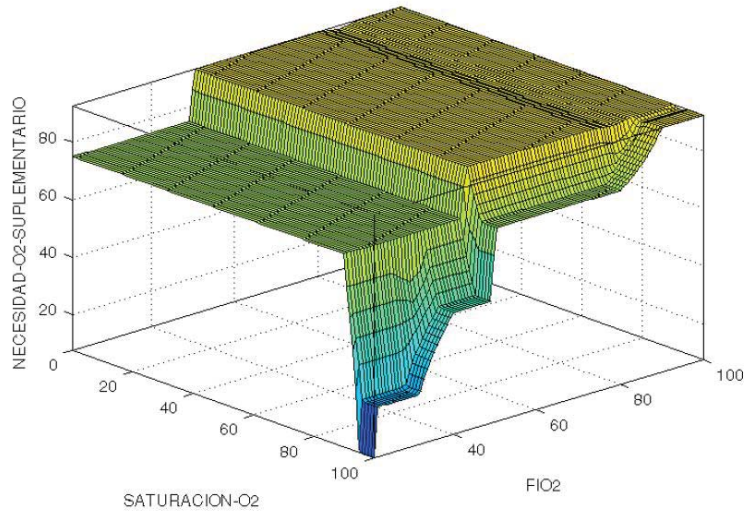
○ Reglas de inferencia:

- **Regla 1:** si saturación de oxígeno es normal Y fracción inspirada de oxígeno es aire ambiente ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es ausente.
- **Regla 2:** si saturación de oxígeno es normal Y fracción inspirada de oxígeno es discreto aumento ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad leve.
- **Regla 3:** si saturación de oxígeno es normal Y fracción inspirada de oxígeno es incremento moderado ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad moderada.
- **Regla 4:** si saturación de oxígeno es normal Y fracción inspirada de oxígeno es elevada ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad elevada.

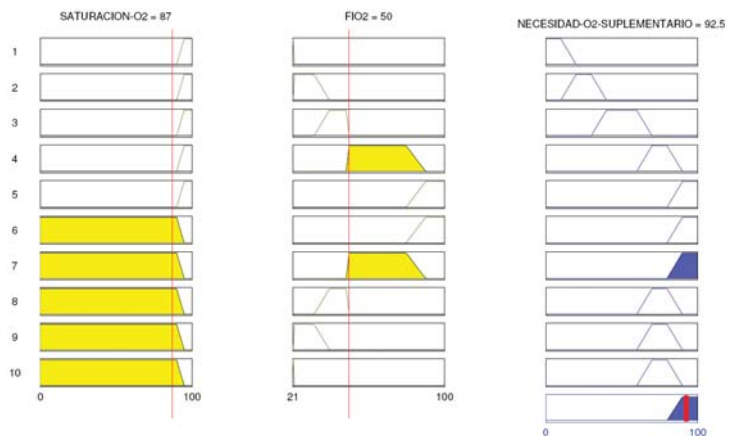
- **Regla 5:** si saturación de oxígeno es normal Y fracción inspirada de oxígeno es intensamente elevada ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad muy elevada.
 - **Regla 6:** si saturación de oxígeno es baja Y fracción inspirada de oxígeno es intensamente elevada ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad muy elevada.
 - **Regla 7:** si saturación de oxígeno es baja Y fracción inspirada de oxígeno es elevada ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad muy elevada.
 - **Regla 8:** si saturación de oxígeno es baja Y fracción inspirada de oxígeno es incremento moderado ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad elevada.
 - **Regla 9:** si saturación de oxígeno es baja Y fracción inspirada de oxígeno es discreto aumento ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad elevada.
 - **Regla 10:** si saturación de oxígeno es baja Y fracción inspirada de oxígeno es aire ambiente ENTONCES necesidad de oxígeno suplementario es necesidad elevada.
- Superficie de comportamiento de las variables “fracción inspirada de oxígeno” y “saturación de oxígeno” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable “necesidad de oxígeno suplementario” y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “fracción inspirada de oxígeno” y “saturación de oxígeno” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable “necesidad de oxígeno suplementario” y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):

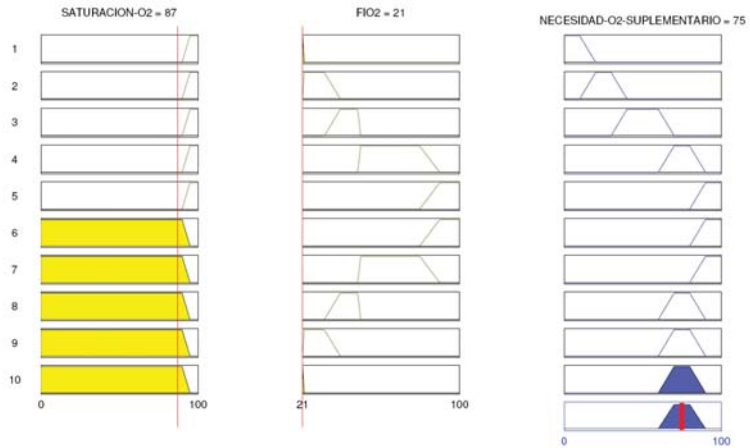


- **Ejemplo 1:** un paciente con una saturación de oxígeno de 87% y una fracción inspirada de oxígeno de 50% presenta un valor de la variable resultante de 92,5 (necesidad muy elevada).

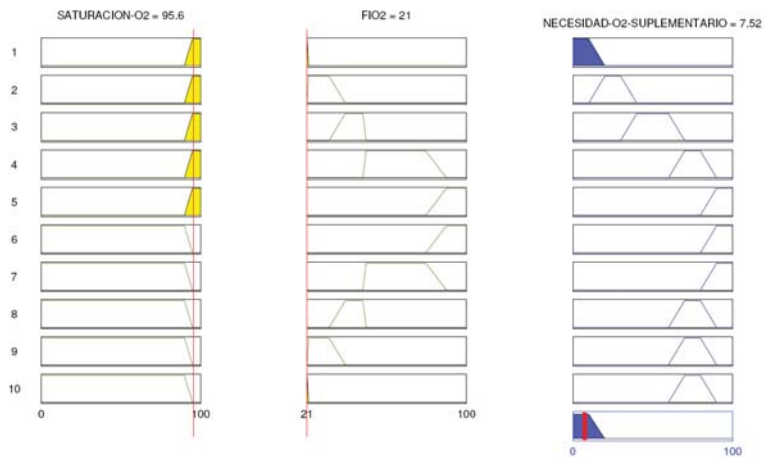


DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

- **Ejemplo 2:** un paciente con una saturación de oxígeno de 87% y una fracción inspirada de oxígeno de 21% presenta un valor de la variable resultante de 75 (necesidad elevada).

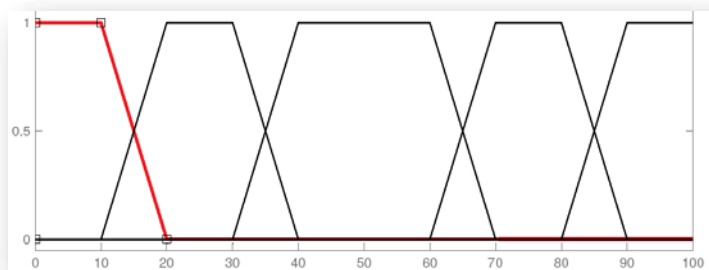


- **Ejemplo 3:** un paciente con una saturación de oxígeno de 95% y una fracción inspirada de oxígeno de 21% presenta un valor de la variable resultante de 7,52 (necesidad ausente).

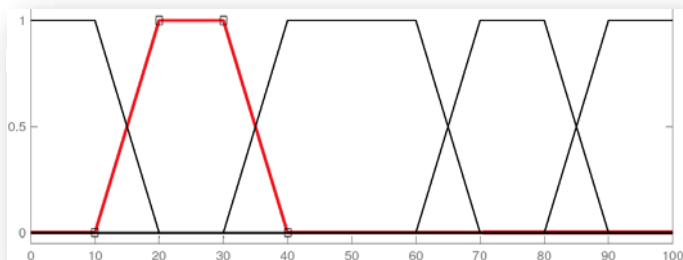


5.1.1.3. MÓDULO DE VARIABLE “ESFUERZO RESPIRATORIO”:

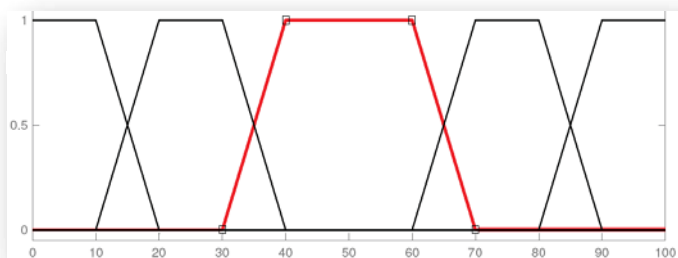
- **Problemática asociada:** variable que puede ser difuminada tomando tanto cadenas de texto como valores numéricos entre 0 y 100. El valor se obtiene por observación clínica (uso de musculatura accesoria – retracciones).
- **Soluciones posibles:**
 - **Solución A:** emplear valores numéricos entre 0 y 100 requiere una gran experiencia clínica, de modo que mentalmente se pueda clasificar al paciente en un grupo u otro.
 - **Solución B:** emplear cadenas de texto con gravedad creciente en relación con la modalidad de esfuerzo respiratorio presentada, a saber: ausente, tiraje subcostal, tiraje intercostal, aleteo nasal, tiraje intercostal y supraesternal.
 - **Solución C:** mixta. Emplea tanto las cadenas de texto como los valores correspondientes a cada conjunto, de modo que se puede indicar una mayor o menor intensidad del esfuerzo respiratorio dentro de cada una de las cadenas de texto empleadas. Es la opción elegida en el modelo presentado. Los intervalos para cada conjunto son de 20 unidades para los conjuntos extremos, 30 unidades para los laterales no extremos y 40 unidades para el conjunto central, correspondiente al concepto “moderado”.
- **Variable : Esfuerzo respiratorio:**
 - Valores posibles de la variable:
 - **Ausente:** de 0 a 20, con pertenencia 0 para el valor 20 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 10.



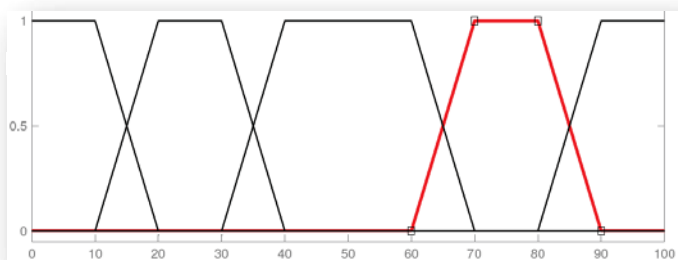
- **Leve – tiraje subcostal:** de 10 a 40, con pertenencia 0 para los valores 10 y 40 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 20 y 30.



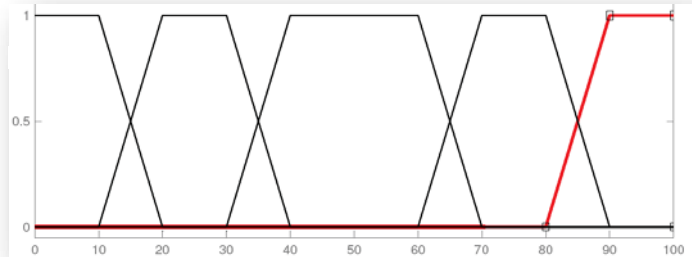
- **Moderado – tiraje intercostal:** de 30 a 70, con pertenencia 0 para los valores 30 y 70 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40 y 60.



- **Intenso – aleteo nasal:** de 60 a 90, con pertenencia 0 para los valores 60 y 90 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 70 y 80.



- **Muy intenso – tiraje intercostal y supraesternal:** de 80 a 100, con pertenencia 0 para el valor 80 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 90 y 100.



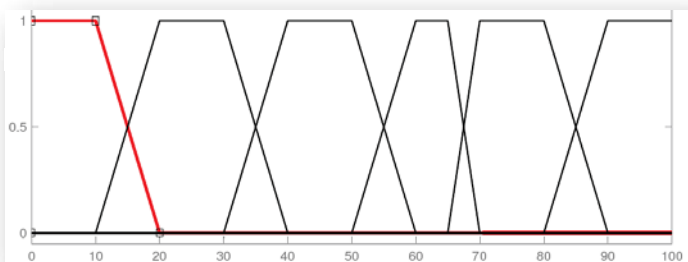
5.1.1.4. MÓDULO DE SALIDA: COMPROMISO RESPIRATORIO:

- **Naturaleza de la variable:** variable que puede ser difuminada tomando tanto valores numéricos (0-100) como cadenas de texto.
- A mayor valor numérico mayor intensidad del compromiso respiratorio.
- Es el resultado de la combinación de las variables agrupadas “incremento de la frecuencia respiratoria base” y “necesidad de oxígeno suplementario” junto con la variable aislada “esfuerzo respiratorio”, mediante reglas de inferencia.
- Los conjuntos extremos contienen un intervalo de 20 unidades, equivalentes a los conceptos “leve” y “crítico”. El resto del universo de discurso se disgrega en 4 conjuntos, que incluyen dos bloques de 30 unidades cada uno, correspondientes a los conceptos “leve-moderado” y “moderado”, y dos bloques asimétricos, correspondientes a los conceptos “moderado-grave” y “grave”. Esta división otorga al concepto “compromiso respiratorio” desde el punto visual una distribución discretamente asimétrica, con un predominio de valores “moderados”, con lo que se pretende equiparar su funcionamiento al de modelos precedentes y a la propia realidad clínica, en la cual es más habitual encontrar pacientes con un compromiso moderado que con un compromiso extremo en uno u otro sentido, si bien tiende a matizar dicha distribución restringiendo a un intervalo de 10 unidades a los pacientes con un compromiso estrictamente moderado, de modo que el funcionamiento sea más preciso que el de modelos anteriores (entiéndase “Wood-Downes-Ferres” y modelos de similar construcción).

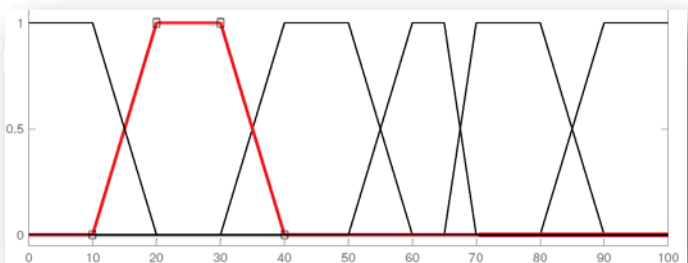
- **Variable de salida: Compromiso respiratorio:**

- Valores posibles de la variable:

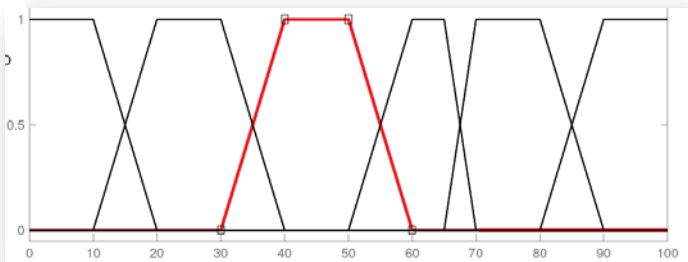
- **Leve:** de 0 a 20, con pertenencia 0 para el valor 20 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 10.



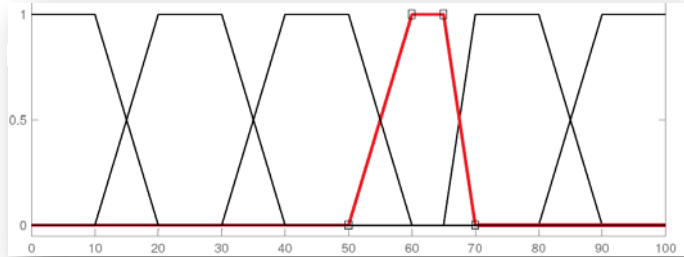
- **Leve-moderado:** de 10 a 20, con pertenencia 0 para los valores 10 y 40 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 20 y 30.



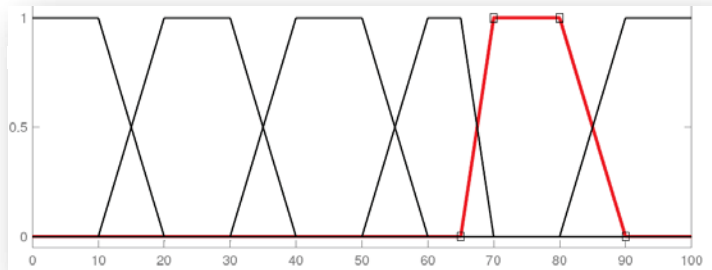
- **Moderado:** de 30 a 60, con pertenencia 0 para los valores 30 y 60 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40 y 50.



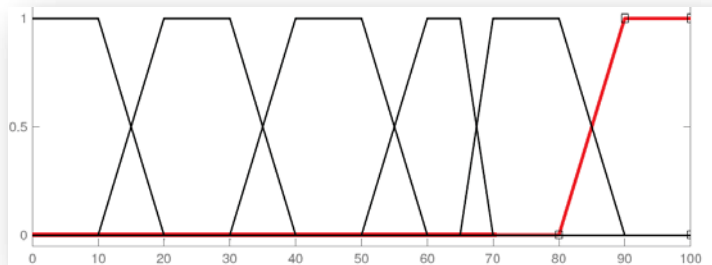
- **Moderado-grave:** de 50 a 70, con pertenencia 0 para los valores 50 y 70 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 60 y 65.



- **Grave:** de 65 a 90, con pertenencia 0 para los valores 65 y 90 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 70 y 80.



- **Crítico:** de 80 a 100, con pertenencia 0 para el valor 80 y pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 90 y 100.



5.1.1.5. REGLAS DE INFERENCIA DEL SISTEMA COMPLETO:

- **Sistemática aplicada:** el resultado de la combinación de las variables precedentes en un único sistema conduce a una variable de salida en cuyo valor tienen un peso diferente cada una de las variables de entrada. La aplicación de reglas con pesos relativos hace menos comprensible el sistema que la atribución de un orden de mayor a menor importancia en las propias reglas de inferencia para cada una de las variables implicadas. Así, se asigna una mayor importancia a la variable “necesidad de oxígeno suplementario”, una importancia intermedia a la variable “esfuerzo respiratorio” y una menor importancia a la variable “incremento de la frecuencia respiratoria base”, de acuerdo con lo analizado previamente en la revisión bibliográfica sistemática.
- **Conjunto de reglas:**
 - **Regla 1:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es leve.
 - **Regla 2:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es leve.
 - **Regla 3:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
 - **Regla 4:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es moderado – grave.
 - **Regla 5:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
 - **Regla 6:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es leve.
 - **Regla 7:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es leve.
 - **Regla 8:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.

- **Regla 9:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es moderado – grave.
- **Regla 10:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 11:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 12:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 13:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 14:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 15:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 16:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 17:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 18:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 19:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 20:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.

- **Regla 21:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 22:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 23:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 24:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 25:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ausente ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 26:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es leve.
- **Regla 27:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es leve.
- **Regla 28:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 29:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 30:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 31:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es leve.
- **Regla 32:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es leve.

- **Regla 33:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 34:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 35:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 36:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 37:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 38:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 39:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 40:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 41:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 42:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 43:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 44:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.

- **Regla 45:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 46:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 47:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 48:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 49:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 50:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 51:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es leve.
- **Regla 52:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es leve-moderado.
- **Regla 53:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 54:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 55:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 56:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es leve.

- **Regla 57:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es leve-moderado.
- **Regla 58:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 59:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 60:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 61:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 62:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 63:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 64:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 65:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 66:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 67:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 68:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.

- **Regla 69:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 70:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 71:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 72:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 73:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 74:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es ENTONCES leve-moderado compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 75:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es leve-moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 76:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 77:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 78:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 79:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 80:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.

- **Regla 81:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 82:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 83:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 84:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 85:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 86:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 87:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 88:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 89:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 90:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 91:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 92:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.

- **Regla 93:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 94:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 95:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 96:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 97:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 98:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 99:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 100:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es moderado ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 101:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 102:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 103:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 104:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.

- **Regla 105:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 106:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 107:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 108:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 109:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 110:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 111:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado-grave.
- **Regla 112:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 113:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 114:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 115:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 116:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.

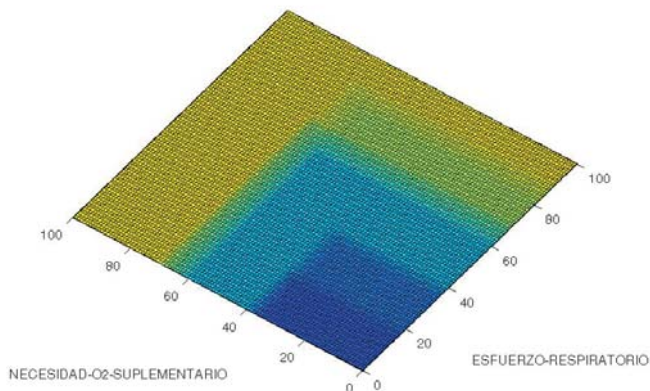
- **Regla 117:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 118:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 119:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 120:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 121:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 122:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 123:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 124:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 125:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 126:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado.
- **Regla 127:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado-grave.
- **Regla 128:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.

- **Regla 129:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 130:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es ausente Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 131:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado-grave.
- **Regla 132:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 133:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 134:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 135:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es leve Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 136:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es moderado-grave.
- **Regla 137:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 138:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es grave.
- **Regla 139:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 140:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es moderada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.

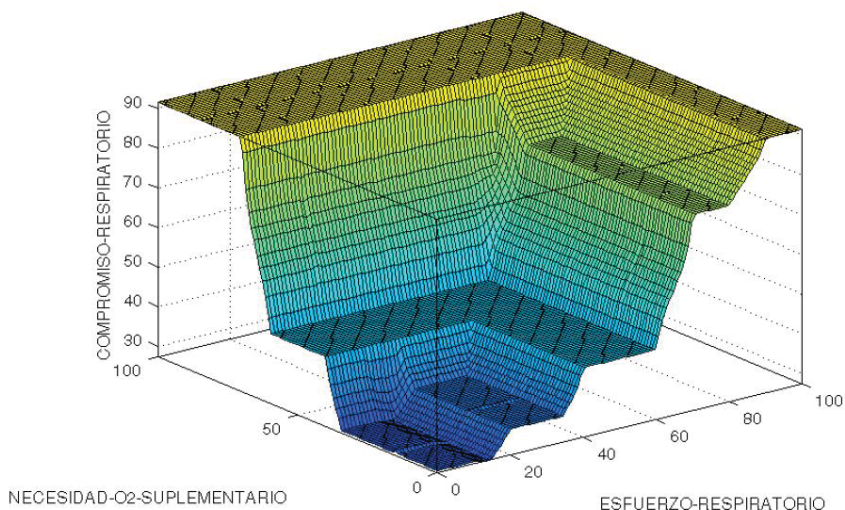
- **Regla 141:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 142:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 143:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 144:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 145:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 146:** si esfuerzo respiratorio es ausente Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 147:** si esfuerzo respiratorio es leve Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 148:** si esfuerzo respiratorio es moderado Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 149:** si esfuerzo respiratorio es intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.
- **Regla 150:** si esfuerzo respiratorio es muy intenso Y necesidad de oxígeno suplementario es muy elevada Y incremento de la frecuencia respiratoria base es muy intenso ENTONCES compromiso respiratorio es crítico.

5.1.1.6. COMPORTAMIENTO GLOBAL DE LAS VARIABLES EN RELACIÓN CON LA VARIABLE DE SALIDA:

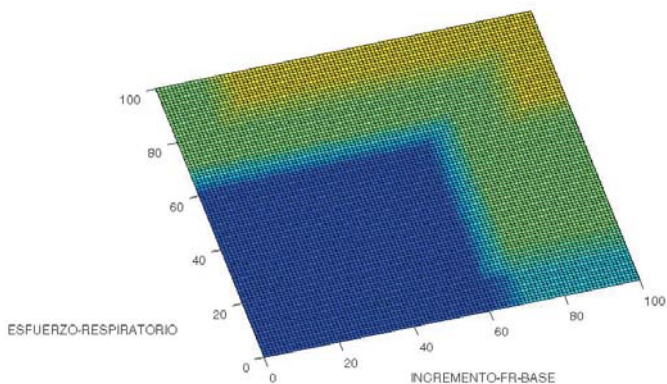
- Superficie de comportamiento de las variables “necesidad de oxígeno suplementario” y “esfuerzo respiratorio” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



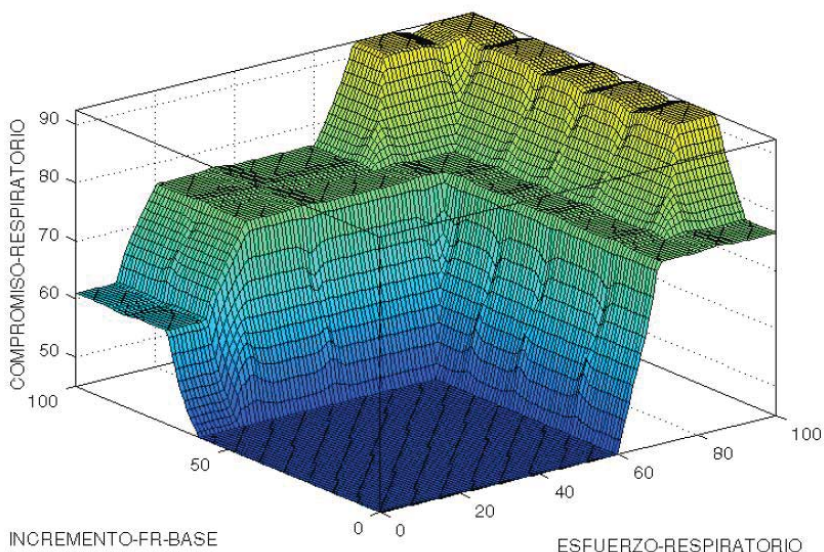
- Superficie tridimensional de comportamiento de las variables “necesidad de oxígeno suplementario” y “esfuerzo respiratorio” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



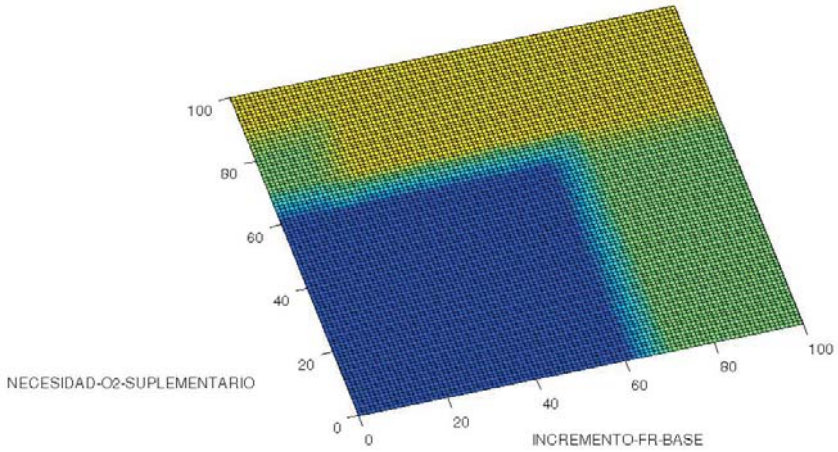
- Superficie de comportamiento de las variables “incremento de la frecuencia respiratoria base” y “esfuerzo respiratorio” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



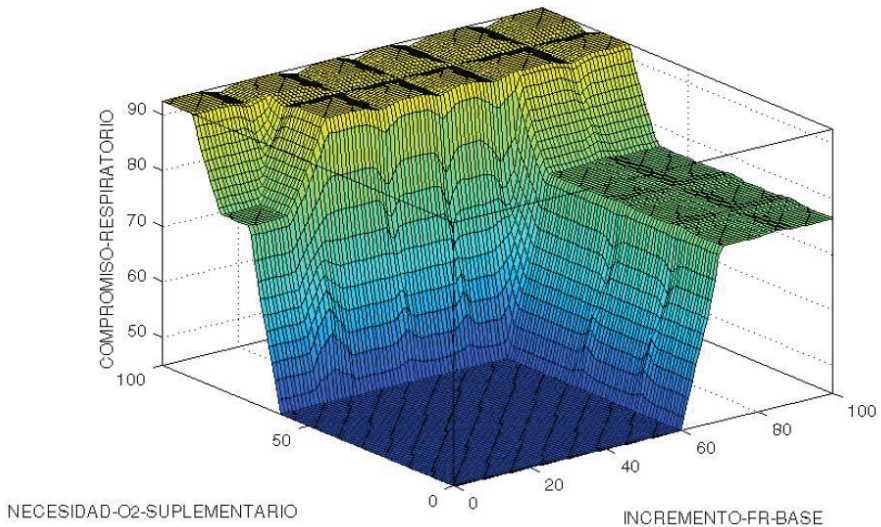
- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “incremento de la frecuencia respiratoria base” y “esfuerzo respiratorio” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie de comportamiento de las variables “necesidad de oxígeno suplementario” e “incremento de la frecuencia respiratoria base” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “necesidad de oxígeno suplementario” e “incremento de la frecuencia respiratoria base” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):

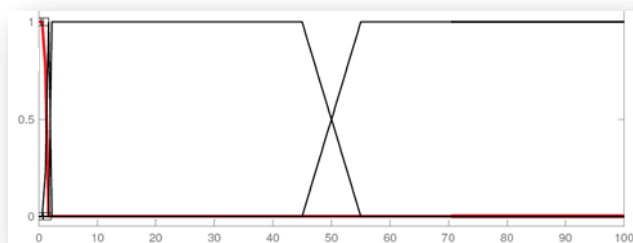


5.1.2. MÓDULO “NECESIDAD DE DRENAJE DE DERRAME PLEURAL”:

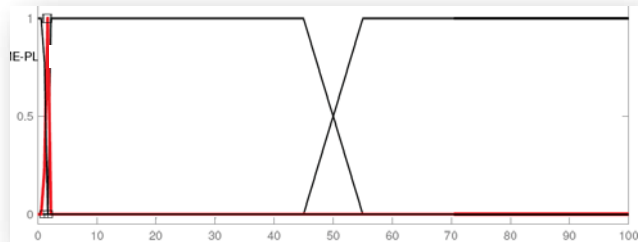
- **Problemática asociada:** la consideración del derrame pleural desde un punto de vista difuso puede llevarse a cabo desde dos enfoques diferentes: la consideración del volumen del mismo y la consideración de las características particulares del líquido. Desde un punto de vista clínico lo más relevante de su presencia es la necesidad o no de una actuación agresiva para drenar el líquido acumulado.
- **Soluciones posibles:**
 - **Solución A:** creación de una variable difusa para cada una de las dos consideraciones previas, enlazando ambas mediante reglas de inferencia. Esta es la solución más aceptable, aunque aumenta la complejidad del sistema.
 - **Solución B:** creación de una única variable difusa que agrupe ambas consideraciones. Es la solución más sencilla desde el punto de vista de la complejidad del sistema, pero la menos inteligible por parte del médico.

5.1.2.1. VARIABLE “VOLUMEN DEL DERRAME PLEURAL”:

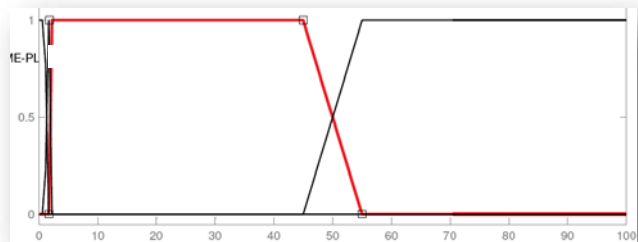
- Variable que puede ser difuminada tomando tanto valores numéricos como cadenas de texto. Corresponde al tamaño del derrame en centímetros y porcentaje del hemitórax (dado que es criterio más aceptado en las guías clínicas nacionales e internacionales). Se obtiene por medio de la valoración mediante pruebas de imagen. Los puntos de cruce se establecen en base al porcentaje ocupado del hemitórax por el derrame pleural definido por las guías clínicas como relevante para tomar una u otra actuación en cuanto a su manejo.
- Conjuntos que la componen:
 - **Ausente:** de 0 a 1,5, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 1 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 1,5.



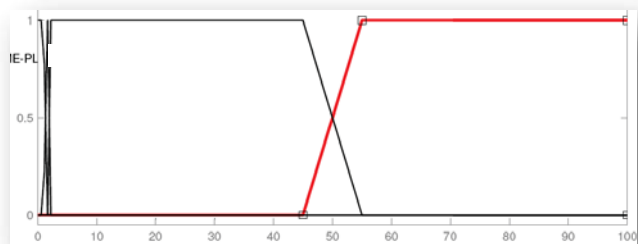
- **Mínimo:** de 1 a 1,8 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 1,5 y 1,7 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 1,5 y 1,8.



- **Moderado:** de 1,7 a 55 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 1,8 y 45 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 1,7 y 55.

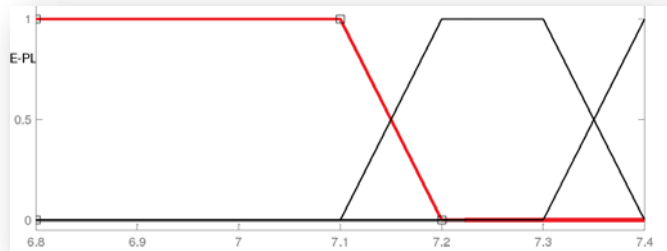


- **Grande:** de 45 a 100 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 55 y 100 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 45.

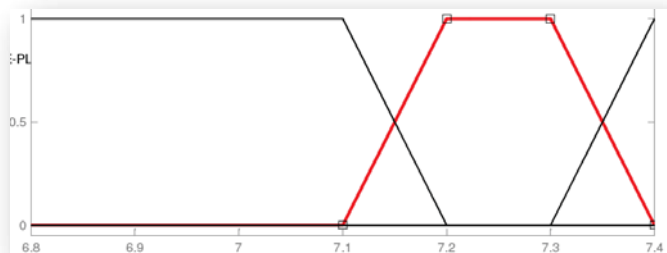


5.1.2.2. VARIABLE “CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL”:

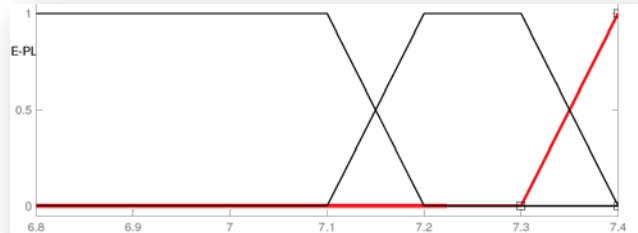
- Variable que puede ser difuminada tomando tanto valores numéricos como cadenas de texto. Corresponde a aquéllos aspectos propios del derrame que actúan como indicadores de una mala respuesta al drenaje del mismo, requiriendo actuaciones adicionales, como puede ser la instilación de fibrinolíticos. Se obtiene por medio de la valoración mediante pruebas de imagen o bien mediante la determinación del pH del líquido, como se ha expuesto previamente en la revisión bibliográfica sistemática. Los puntos de cruce se han construido en base al pH del líquido pleural, si bien la denominación del conjunto incluye una connotación ecográfica – radiológica, de modo que se pueda emplear el mismo modelo en caso de emplear una u otra técnica a la hora de valorar la naturaleza del derrame.
- Conjuntos que la componen:
 - **Pus:** de 6,8 a 7,2 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 6,8 y 7,1 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 7,2.



- **Compartimentado:** de 7,1 a 7,4 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 7,2 y 7,3 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 7,1 y 7,4.

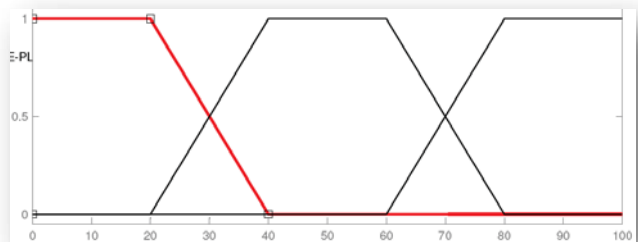


- **Libre:** de 7,3 a 7,4 con coeficiente de pertenencia 1 para el valor 7,4 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 7,3.

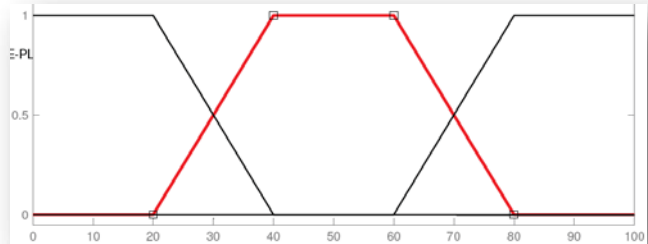


5.1.2.3. VARIABLE "NECESIDAD DE DRENAJE DEL LÍQUIDO PLEURAL":

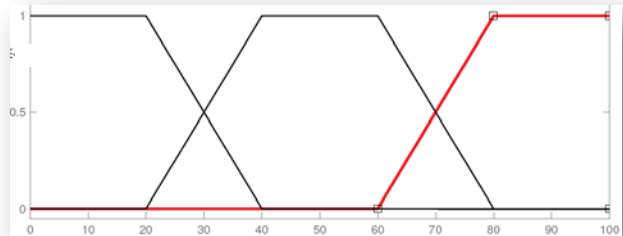
- Variable resultado de la unión de las 2 variables precedentes mediante reglas de inferencia. Se construye en base a 3 conjuntos, con un intervalo de 40 unidades para los extremos y un intervalo de 60 unidades en la región central. Dicha distribución se basa en las tres posibles actuaciones, a saber: "no actitud al no existir derrame", "vigilancia del derrame" y "drenaje del derrame". La distribución se ha realizado con un objetivo meramente funcional, para simplificar la variable de salida, no influyendo otras posibles distribuciones en el resultado, pero sí en la complejidad del sistema y en la comprensibilidad del mismo.
- Conjuntos que la componen:
 - **Ausente:** de 0 a 40, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 20 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 40.



- **Vigilancia:** de 20 a 80, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40 y 60 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 20 y 80.



- **Drenaje:** de 60 a 100, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 80 y 100 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 60.



5.1.2.4. REGLAS DE INFERENCIA DEL MÓDULO “NECESIDAD DE DRENAJE DEL DERRAME PLEURAL”:

- **Sistemática aplicada:** el resultado de la combinación de las variables precedentes en un único sistema conduce a una variable de salida en cuyo valor tienen un peso similar cada una de las variables de entrada. Se tiene pues en cuenta la relación entre ambas descrita en la bibliografía analizada en la revisión sistemática.

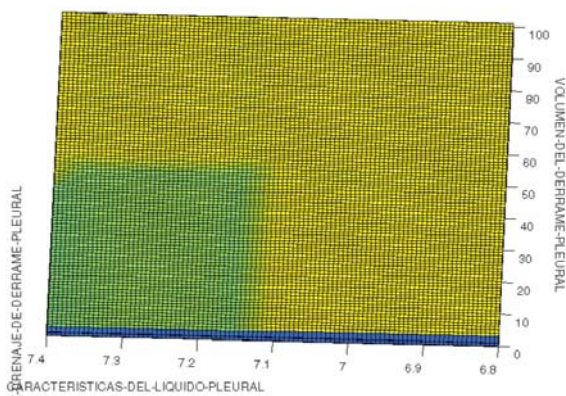
- **Conjunto de reglas:**

- **Regla 1:** si volumen del derrame pleural es ausente Y características del líquido pleural es pus ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es ausente.
- **Regla 2:** si volumen del derrame pleural es ausente Y características del líquido pleural es compartimentado ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es ausente.
- **Regla 3:** si volumen del derrame pleural es ausente Y características del líquido pleural es libre ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es ausente.
- **Regla 4:** si volumen del derrame pleural es moderado Y características del líquido pleural es pus ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es drenaje.
- **Regla 5:** si volumen del derrame pleural es moderado Y características del líquido pleural es compartimentado ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es drenaje.
- **Regla 6:** si volumen del derrame pleural es moderado Y características del líquido pleural es libre ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es vigilancia.
- **Regla 7:** si volumen del derrame pleural es grande Y características del líquido pleural es pus ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es drenaje.
- **Regla 8:** si volumen del derrame pleural es grande Y características del líquido pleural es compartimentado ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es drenaje.
- **Regla 9:** si volumen del derrame pleural es grande Y características del líquido pleural es libre ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es drenaje.
- **Regla 10:** si volumen del derrame pleural es mínimo Y características del líquido pleural es pus ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es drenaje.
- **Regla 11:** si volumen del derrame pleural es mínimo Y características del líquido pleural es compartimentado ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es drenaje.

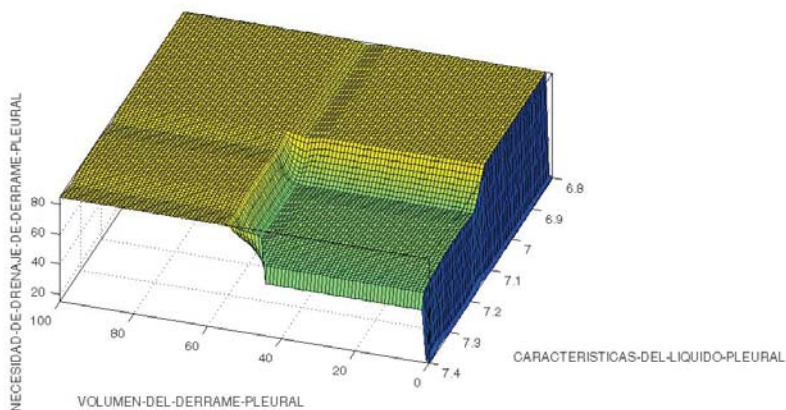
- **Regla 12:** si volumen del derrame pleural es mínimo Y características del líquido pleural es libre ENTONCES necesidad de drenaje del derrame pleural es drenaje vigilancia.

5.1.2.5. COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES EN RELACIÓN CON LA VARIABLE DE SALIDA:

- Superficie de comportamiento de las variables “volumen del derrame pleural” y “características del líquido pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):

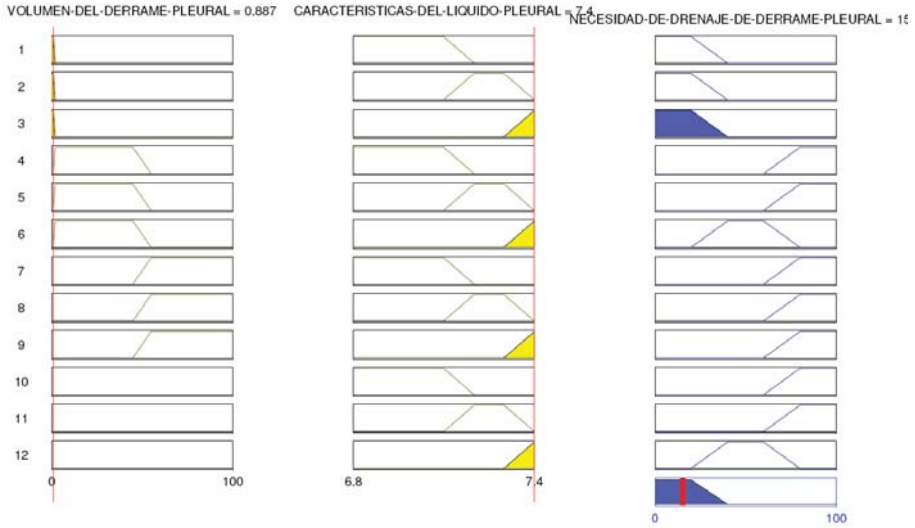


- Superficie tridimensional de comportamiento de las variables “volumen del derrame pleural” y “características del líquido pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):

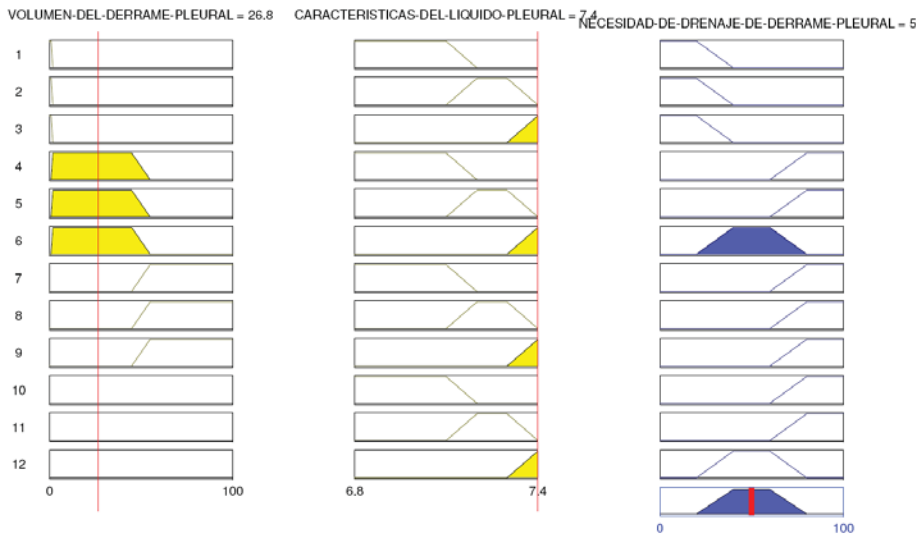


DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

- **Ejemplo 1:** un paciente con un derrame pleural inferior a 1 cm y de características no complicadas presenta una necesidad de drenaje baja.

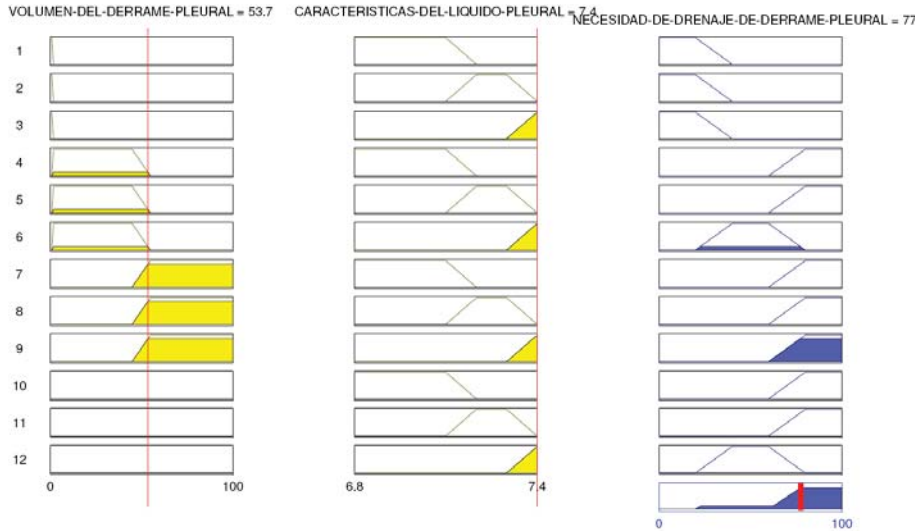


- **Ejemplo 2:** un paciente con un derrame pleural superior a 1 cm aunque no excesivamente grande y de características no complicadas presenta una necesidad de drenaje media.

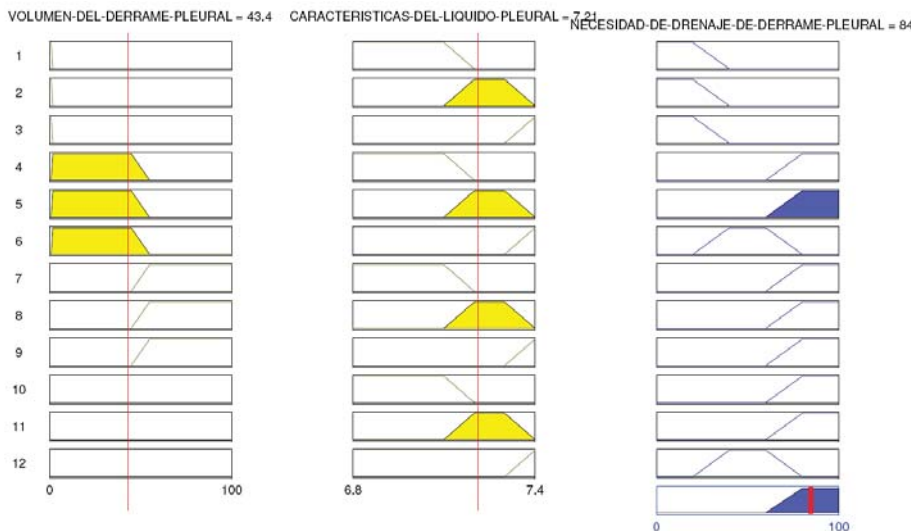


DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

- **Ejemplo 3:** un paciente con un derrame pleural grande y de características no complicadas presenta una necesidad de drenaje elevada.



- **Ejemplo 4:** un paciente con un derrame pleural superior a 1 cm aunque no excesivamente grande, pero con características complicadas presenta una necesidad de drenaje muy alta.



5.1.3. MÓDULO “POSIBILIDAD DE TRATAMIENTO ORAL”:

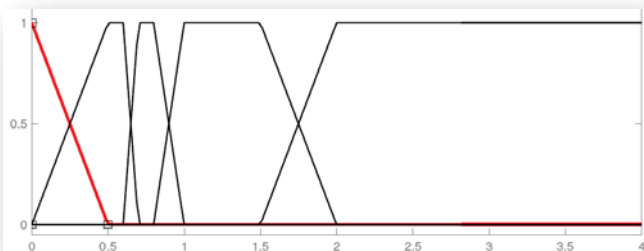
- **Problemática asociada:** la “posibilidad de tratamiento oral” es una variable compleja, cuya naturaleza depende tanto de la propia capacidad del paciente para tolerar un tratamiento por vía oral, lo que requiere la ausencia de vómitos, fundamentalmente, como de la capacidad de los padres / cuidadores para llevar a la práctica la administración. Existen diversos modos, por tanto, de obtener la variable resultante.
- **Soluciones posibles:**
 - **Solución A:** Consideración como variable aislada. Es lo más simple desde el punto de vista computacional y de comprensibilidad. Es la opción elegida.
 - **Solución B:** Consideración como una variable resultado de la suma de las variables “tolerancia oral” y “fiabilidad del tratamiento ambulatorio”.
- **Variable “Posibilidad de tratamiento oral”:** se trata de una variable de tipo singleton, en la cual los valores posibles son 0 (imposibilidad de tratamiento oral) y 1 (tratamiento oral posible).

5.1.4. MÓDULO “PARÁMETROS ANALÍTICOS BACTERIANOS”:

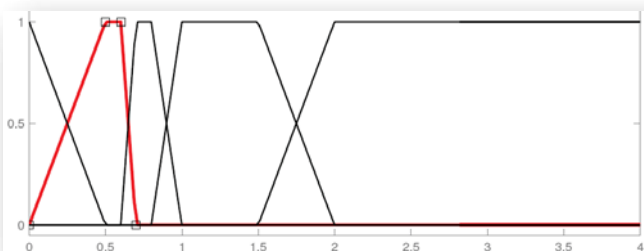
- **Problemática asociada:** como se ha expuesto previamente, cada uno de los marcadores de infección empleados en la práctica clínica presenta una cinética diferente, así como un comportamiento particular en relación con la intensidad de su elevación secundaria a infecciones víricas o bacterianas. Por tanto, deben tenerse en cuenta las variaciones en relación al tiempo de evolución en cuanto a la capacidad discriminativa ante ambos tipos de infección.
- **Solución propuesta:**
 - Consideración como una variable multivaluada denominada “parámetros analíticos bacterianos”, que tiene por objeto discriminar entre la naturaleza vírica o bacteriana del proceso.

5.1.4.1. VARIABLE “PROCALCITONINA”:

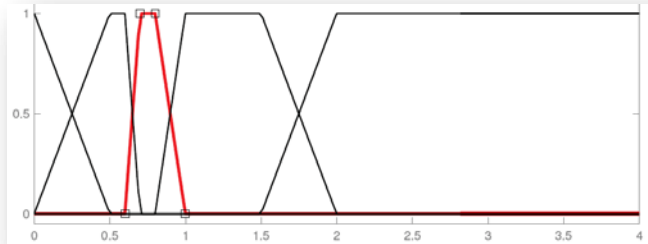
- El universo de discurso lo constituyen los posibles valores de procalcitonina en ng/mL. Los puntos de cruce se establecen en base a lo expuesto en el apartado introductorio correspondiente a biomarcadores de infección respiratoria.
- Conjuntos que la componen:
 - **Muy baja:** de 0 a 0,5 con coeficiente de pertenencia 1 para el valor 0 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 0,5.



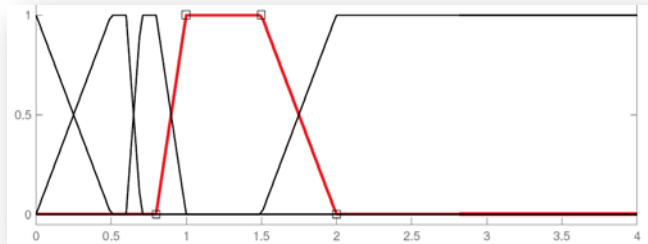
- **Baja:** de 0 a 0,7, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0,5 y 0,6 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 0 y 0,7.



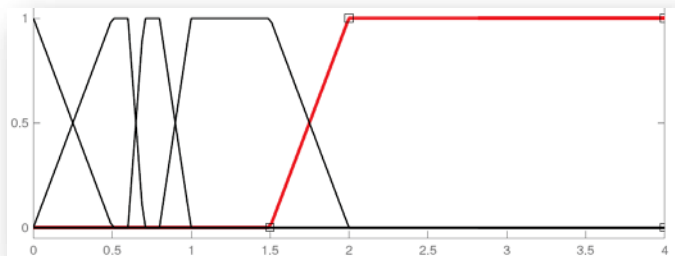
- **Indeterminada:** de 0,6 a 1, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0,7 y 0,8 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 0,6 y 1.



- **Elevada:** de 0,8 a 2, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 1 y 1,5 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 0,8 y 2.

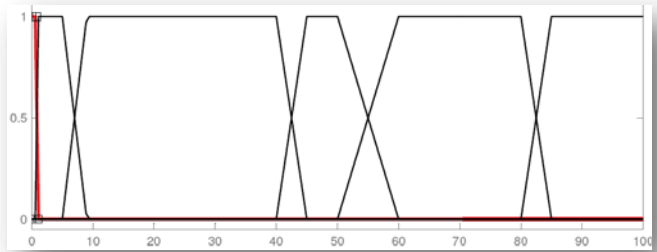


- **Muy elevada:** de 1,5 a 100, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores superiores a 2 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 1,5.

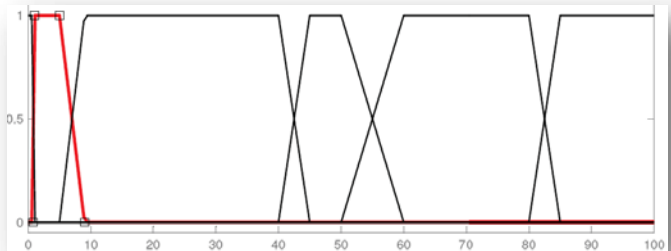


5.1.4.2. VARIABLE “PROTEÍNA C REACTIVA”:

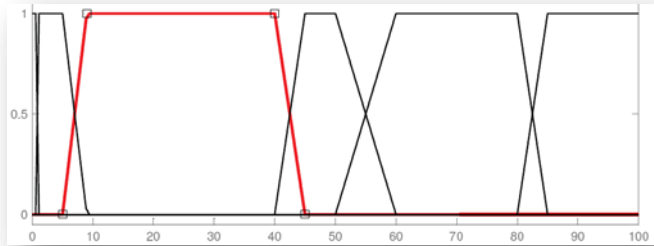
- El universo de discurso lo constituyen los posibles valores de proteína C reactiva en mg/dL. Los puntos de cruce se establecen en base a lo expuesto en el apartado introductorio correspondiente a biomarcadores de infección respiratoria.
- Conjuntos que la componen:
 - **Basal:** de 0 a 1 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 0,8 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 1.



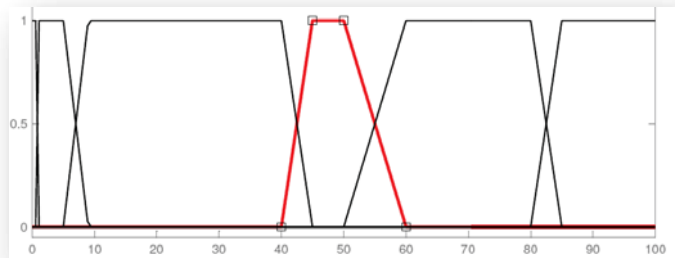
- **Baja:** de 0,8 a 9, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 1 y 5 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 0,8 y 9.



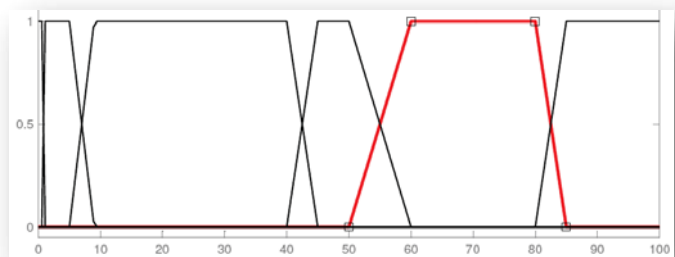
- **Baja-Indeterminada:** de 5 a 45, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 9 y 40 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 5 y 45.



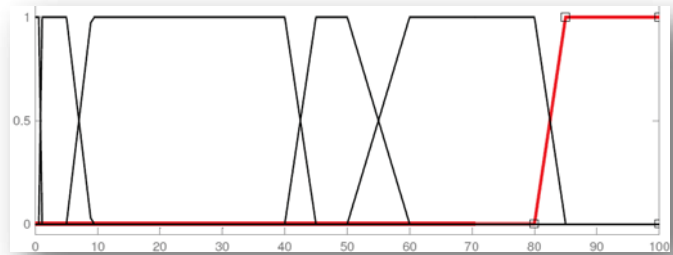
- **Indeterminada:** de 40 a 60, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 45 y 50 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 40 y 60.



- **Elevada:** de 50 a 85, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 60 y 80 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 50 y 85.



- **Muy elevada:** de 80 a 100, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores superiores a 85 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 80.

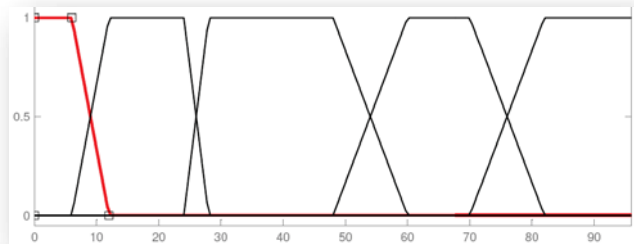


5.1.4.3. VARIABLE "TIEMPO DE EVOLUCIÓN":

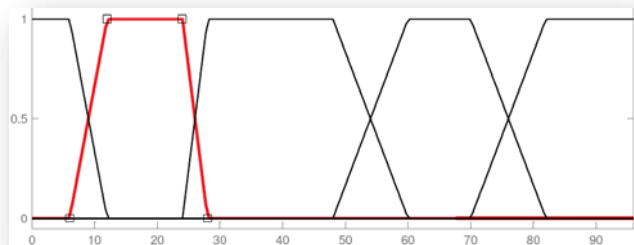
- El universo de discurso lo constituyen los posibles valores de tiempo en horas desde el inicio de la clínica febril. Esta variable tiene un significado clínico intrínseco y está vinculada principalmente con los tiempos de evolución de los procesos infecciosos, que se traducen, por otra parte, en las cinéticas de los diferentes biomarcadores. Así, el concepto "muy breve" hace relación a un período en que no se modificaría ni la proteína C reactiva ni la procalcitonina, el concepto "breve" hace relación al intervalo en el cual se modifica la procalcitonina pero no la proteína C reactiva, el concepto "moderado" indica el punto a partir del cual se iniciaría la elevación de la proteína C reactiva de forma sutil, con una elevación plena de la procalcitonina, el concepto "largo" haría referencia al intervalo en el cual existe una elevación plena de la proteína C reactiva y el concepto "muy largo" apuntaría al momento de máxima elevación de la proteína C reactiva.

○ Conjuntos que la componen:

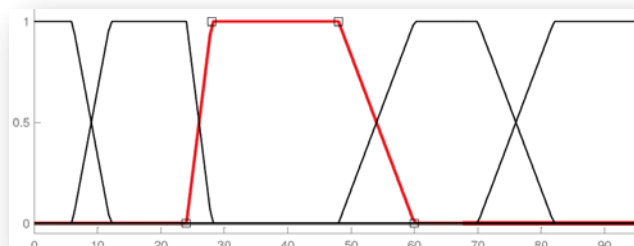
- **Muy breve:** de 0 a 12 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 6 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 12.



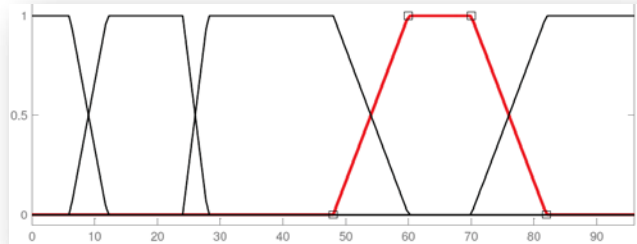
- **Breve:** de 6 a 28, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 12 y 24 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 6 y 28.



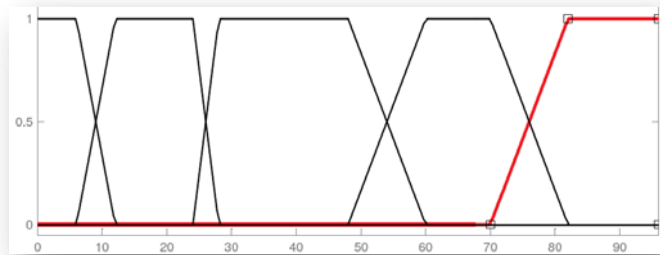
- **Moderado:** de 24 a 60, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 28 y 48 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 24 y 60.



- **Largo:** de 48 a 82, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 60 y 70 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 48 y 82.



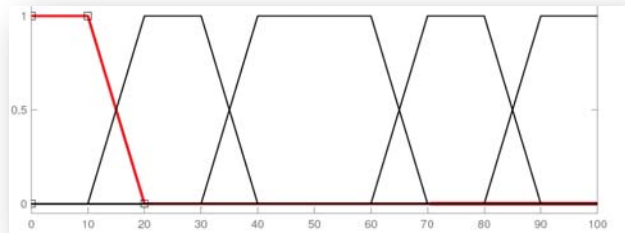
- **Muy largo:** de 70 a 96, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 82 y 96 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 70.



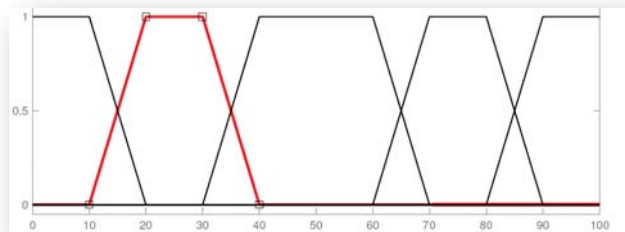
5.1.4.4. VARIABLE DE SALIDA "PARÁMETROS ANALÍTICOS BACTERIANOS":

- La estructura de esta variable se ha construido con el modelo simétrico previamente empleado (modelo estandarizado) para variables conceptuales no numéricas, sobre un universo de discurso de 0 a 100.

- Conjuntos que la componen:
 - **Nula:** de 0 a 20 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 10 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 20. Este conjunto no se emplea en el sistema actual, pero aparece indicado para facilitar su adaptación posterior a otros modelos o para incorporar posibles modificaciones futuras en relación a la significación de los diferentes puntos de corte referidos en la literatura.

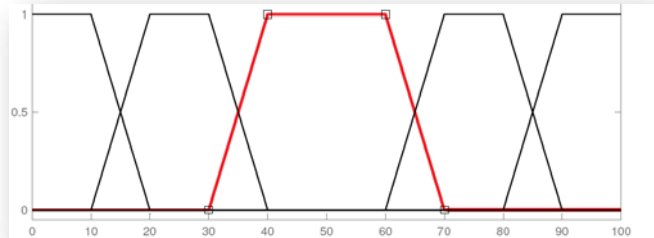


- **Vírica:** de 10 a 40, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 20 y 30 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 10 y 40.

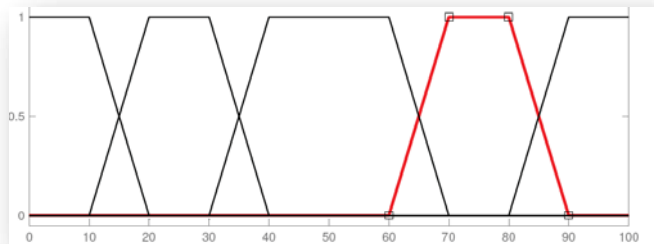


DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

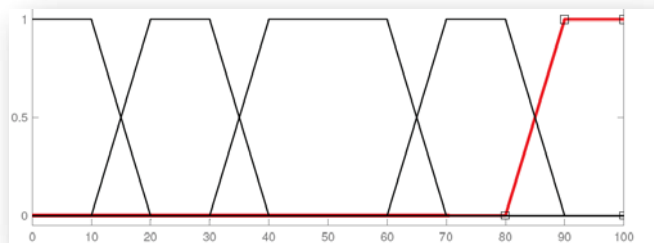
- **Indeterminada:** de 30 a 70, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40 y 60 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 30 y 70.



- **Bacteriana:** de 60 a 90, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 70 y 80 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 60 y 90.



- **Bacteriana – riesgo elevado:** de 80 a 100, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores superiores a 90 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 80.



5.1.4.5. REGLAS DE INFERENCIA DEL MÓDULO “PARÁMETROS ANALÍTICOS BACTERIANOS”:

- **Sistemática aplicada:** el resultado de la combinación de las variables precedentes en un único sistema conduce a una variable de salida en cuyo valor tienen un peso similar cada una de las variables de entrada. Se tiene pues en cuenta la relación entre ellas descrita en la bibliografía analizada en la revisión bibliográfica.
- **Conjunto de reglas:**
 - **Regla 1:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
 - **Regla 2:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
 - **Regla 3:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
 - **Regla 4:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
 - **Regla 5:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
 - **Regla 6:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
 - **Regla 7:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
 - **Regla 8:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
 - **Regla 9:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
 - **Regla 10:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.

- **Regla 11:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 12:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 13:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 14:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 15:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 16:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 17:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 18:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 19:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 20:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 21:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 22:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.

- **Regla 23:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 24:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 25:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 26:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 27:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 28:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 29:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 30:** si procalcitonina es muy baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 31:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 32:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 33:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 34:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.

- **Regla 35:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 36:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 37:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 38:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 39:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 40:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 41:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 42:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 43:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 44:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 45:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 46:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.

- **Regla 47:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 48:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 49:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 50:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 51:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 52:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 53:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 54:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 55:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es vírica.
- **Regla 56:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 57:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 58:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.

- **Regla 59:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 60:** si procalcitonina es baja Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 61:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 62:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 63:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 64:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 65:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 66:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 67:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 68:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 69:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 70:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.

- **Regla 71:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 72:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 73:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 74:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 75:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 76:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 77:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 78:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 79:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 80:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 81:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 82:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.

- **Regla 83:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 84:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 85:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 86:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es indeterminada.
- **Regla 87:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 88:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 89:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 90:** si procalcitonina es indeterminada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 91:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 92:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 93:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 94:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.

- **Regla 95:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 96:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 97:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 98:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 99:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 100:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 101:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 102:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 103:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 104:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 105:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 106:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.

- **Regla 107:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 108:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 109:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 110:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 111:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 112:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 113:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 114:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 115:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 116:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 117:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 118:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.

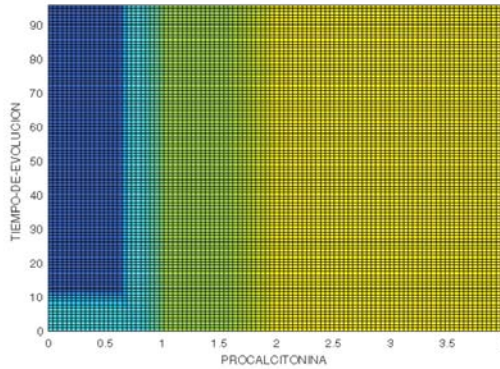
- **Regla 119:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 120:** si procalcitonina es elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana.
- **Regla 121:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 122:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 123:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 124:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 125:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es basal Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 126:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 127:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 128:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 129:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 130:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.

- **Regla 131:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 132:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 133:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 134:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 135:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es baja - indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 136:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 137:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 138:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 139:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 140:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es indeterminada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 141:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 142:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.

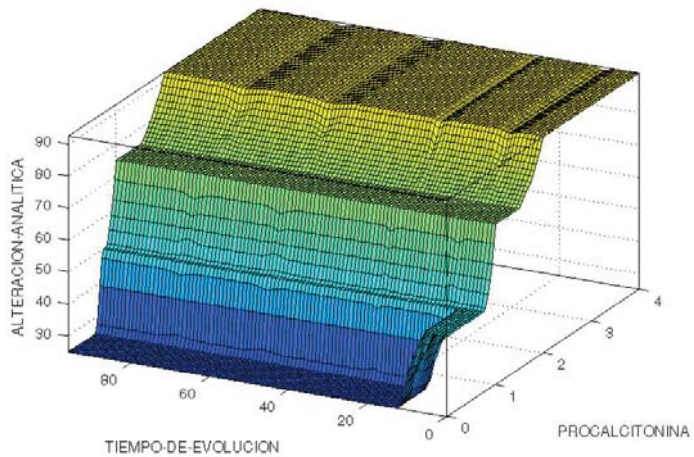
- **Regla 143:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 144:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 145:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 146:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 147:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es breve ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 148:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es moderado ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 149:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.
- **Regla 150:** si procalcitonina es muy elevada Y proteína C reactiva es muy elevada Y tiempo de evolución es muy largo ENTONCES alteración de parámetros analíticos es bacteriana – riesgo elevado.

5.1.4.6. COMPORTAMIENTO DE LAS VARIABLES EN RELACIÓN CON LA VARIABLE DE SALIDA:

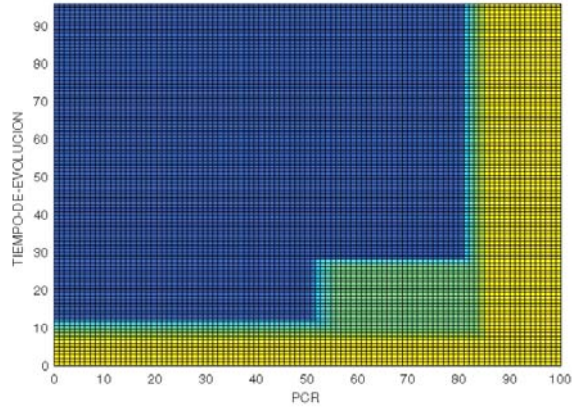
- Superficie de comportamiento de las variables “procalcitonina” y “tiempo de evolución” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



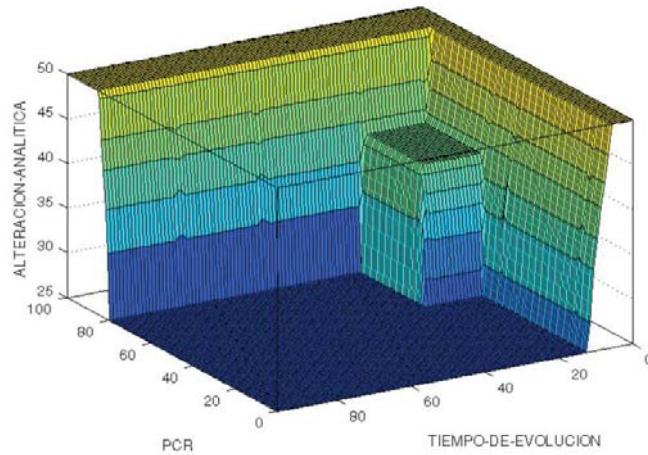
- Superficie tridimensional de comportamiento de las variables “procalcitonina” y “tiempo de evolución” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



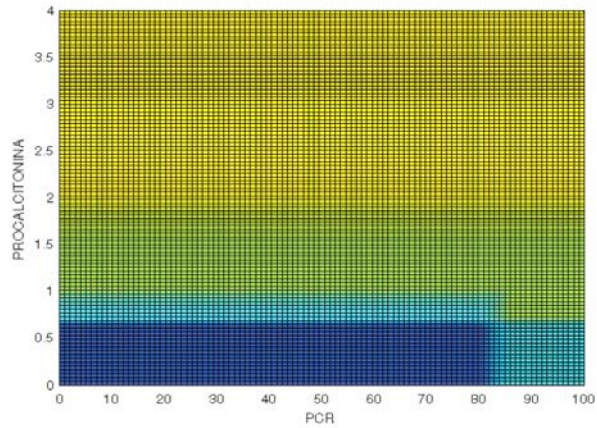
- Superficie de comportamiento de las variables “proteína C reactiva” y “tiempo de evolución” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



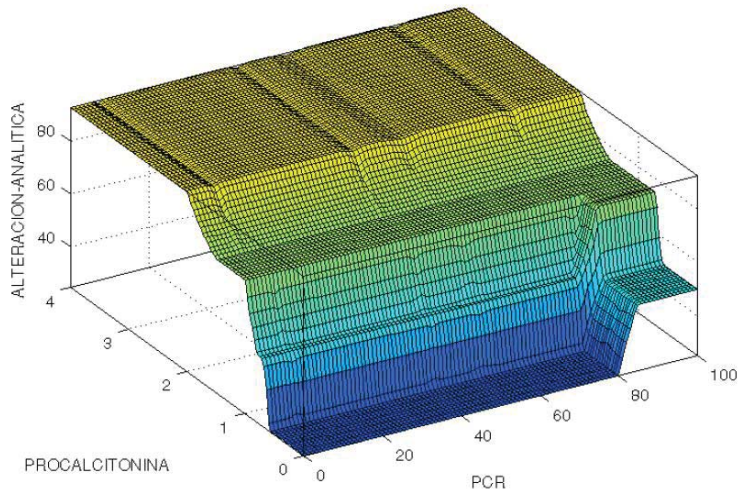
- Superficie tridimensional de comportamiento de las variables “proteína C reactiva” y “tiempo de evolución” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie de comportamiento de las variables “procalcitonina” y “proteína C reactiva” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie tridimensional de comportamiento de las variables “procalcitonina” y “proteína C reactiva” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- **Ejemplo 1:** un paciente con PCT 0,3 ng/mL, PCR 50 mg/L y 50 h de evolución presenta una alteración analítica de 25 (vírica). No se representa la activación de reglas dada la extensión de las mismas.
- **Ejemplo 2:** un paciente con PCT 0,3 ng/mL, PCR 50 mg/L y 2 h de evolución presenta una alteración analítica de 50 (indeterminada, lo que refleja la importancia del tiempo de evolución para la importancia de los diferentes biomarcadores). No se representa la activación de reglas dada la extensión de las mismas.
- **Ejemplo 3:** un paciente con PCT 2 ng/mL, PCR 100 mg/L y 20 h de evolución presenta una alteración analítica de 92,5 (bacteriana – riesgo elevado). No se representa la activación de reglas dada la extensión de las mismas.
- **Ejemplo 4:** un paciente con PCT 0,2 ng/mL, PCR 100 mg/L y 20 h de evolución presenta una alteración analítica de 50 (indeterminada). No se representa la activación de reglas dada la extensión de las mismas.
- **Ejemplo 5:** un paciente con PCT 0,9 ng/mL, PCR 100 mg/L y 60 h de evolución presenta una alteración analítica de 75 (bacteriana). No se representa la activación de reglas dada la extensión de las mismas.

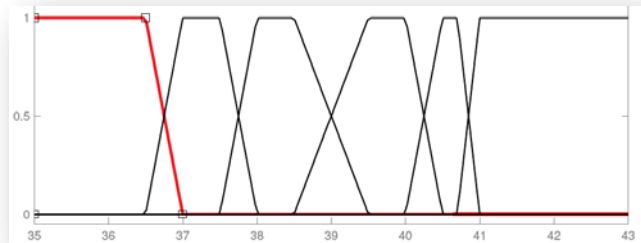
5.1.5. MÓDULO “INTENSIDAD Y EVOLUCIÓN DE LA FIEBRE”:

- **Problemática asociada:** la temperatura máxima alcanzada, así como el momento de inicio de la misma son relevantes a la hora de decidir si un paciente precisa o no pruebas complementarias, de acuerdo con las guías de práctica clínica, si bien existen muchos puntos oscuros al respecto, basándose las recomendaciones en el consejo de expertos. Por otra parte, es útil para determinar el momento de alta de los pacientes, según lo referido previamente en la revisión bibliográfica.
- **Soluciones posibles:**
 - **Solución A:** consideración de la variable como elemento diagnóstico asociada a un factor dinámico, como es el tiempo de evolución y el comportamiento en dicho intervalo. Incrementa notablemente la complejidad del sistema, así como el número de factores a tener en cuenta asociados, como podría ser el uso o no de antitérmicos, entre otros.
 - **Solución B:** Consideración de la variable como una variable aislada. Esta opción simplifica notablemente el sistema, si bien es menos aplicable de forma generalizada. Los puntos de cruce se derivan de la diferencia de importancia clínica atribuida a cada una de las temperaturas posibles en el ser humano entre 35°C axilar y 43°C axilar. Así, se considera la temperatura normal (afebril) en niños entre 35 y 36,9°C axilar. Se considera febrícula entre 37°C y 37,9°C axilar. Se considera fiebre entre 38°C y 38,9°C axilar. Se considera fiebre elevada entre 39°C y 40°C axilar. Se considera fiebre muy elevada entre 40,1°C axilar y 41°C axilar. Por encima de 41°C axilar se considera hiperpirexia, relacionándose el incremento de temperatura

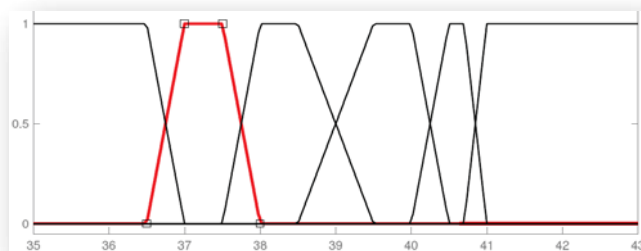
progresivo a partir de dicha temperatura con un incremento en mortalidad, sin necesidad de otras variables intercurrentes. Para los objetivos particulares del sistema de inferencia difuso creado, se considera la temperatura en grados centígrados axilar (o, en caso de medida rectal restándole 0,5 grados centígrados al valor obtenido), así como el tiempo transcurrido desde la temperatura más alta más reciente, con un intervalo máximo de 36 horas. Es la opción elegida.

- **Variable: Temperatura:**

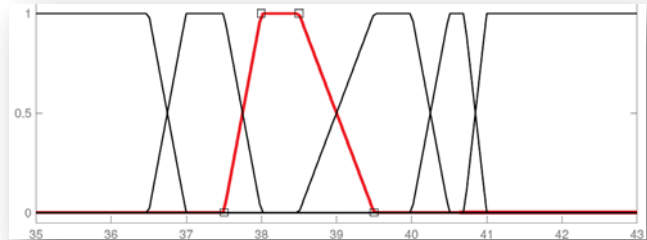
- Determinada en el paciente mediante temperatura axilar indicada por termómetro electrónico homologado y calibrado (rectal en lactantes, restando 0'5°C al valor obtenido en este caso).
- Valores posibles de la variable:
 - **Afebril:** de 35 a 37, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 35 y 36,5 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 37.



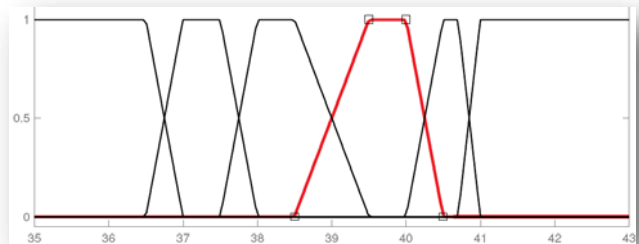
- **Febrícula:** de 36,5 a 38, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 37 y 37,5 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 36,5 y 38.



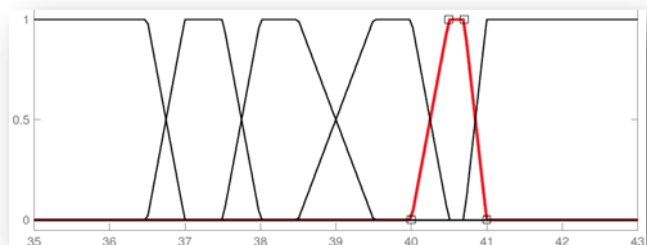
- **Fiebre:** de 37,5 a 39,5, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 38 y 38,5 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 37,5 y 39,5.



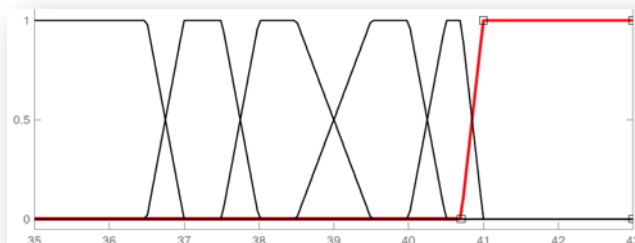
- **Fiebre elevada:** de 38,5 a 40,5, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 39,5 y 40 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 38,5 y 40,5.



- **Fiebre muy elevada:** de 40 a 41, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40,5 y 40,7 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 40 y 41.



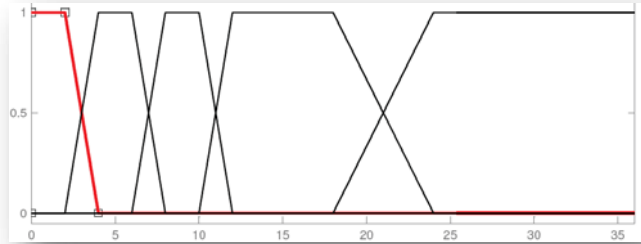
- **Hiperpirexia:** de 40,7 a 43, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 41 y 43 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 40,7.



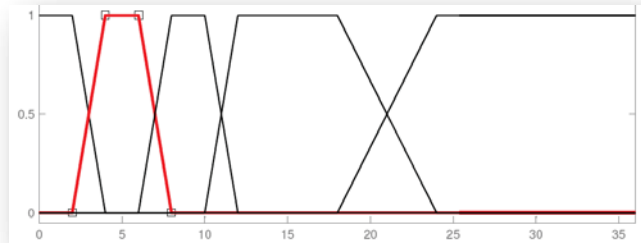
- **Variable: Tiempo desde temperatura más elevada:**
 - Esta variable tiene un significado clínico intrínseco y está vinculada principalmente con los tiempos de evolución de los procesos infecciosos, que se traducen, por otra parte, en las cinéticas de los diferentes biomarcadores. Así, el concepto “muy breve” hace relación a un período en que no se modificaría ni la proteína C reactiva ni la procalcitonina, el concepto “breve” hace relación al intervalo en el cual se modifica la procalcitonina pero no la proteína C reactiva, el concepto “moderado” indica el punto a partir del cual se iniciaría la elevación de la proteína C reactiva de forma sutil, con una elevación plena de la procalcitonina, el concepto “moderado-prolongado” haría referencia al intervalo en el cual existe una elevación plena de la proteína C reactiva y el concepto “prolongado” apuntaría al momento de máxima elevación de la proteína C reactiva. Desde una perspectiva clínica se traducirían en los intervalos aproximados en los cuales existe una seguridad sobre la aparición de nuevo de fiebre de intensidad similar a la más elevada, siendo el concepto “muy breve” el intervalo en el cual no podríamos afirmar la posibilidad de aparición o no de nuevo de fiebre de similares características y el concepto “prolongado” aquél en el cual la aparición de la misma es poco probable.

○ Valores posibles de la variable:

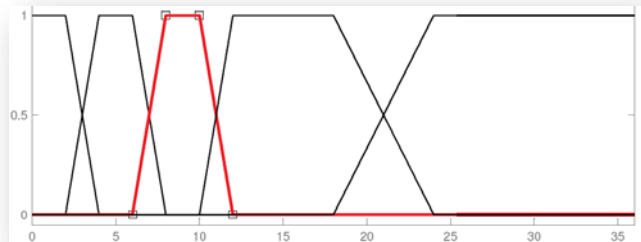
- **Muy breve:** de 0 a 4, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 2 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 4.



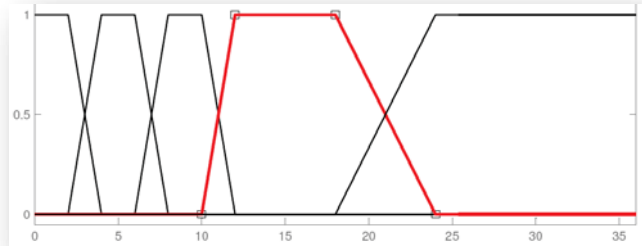
- **Breve:** de 2 a 8, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 4 y 6 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 2 y 8.



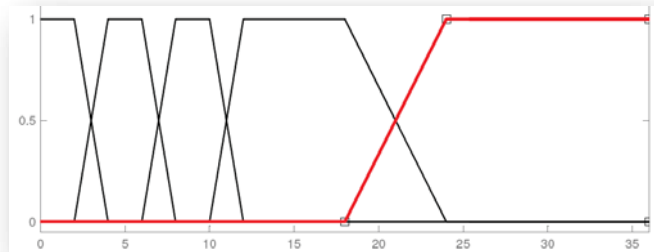
- **Moderado:** de 6 a 12, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 8 y 10 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 6 y 12.



- **Moderado-prolongado:** de 10 a 24, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 12 y 18 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 10 y 24.



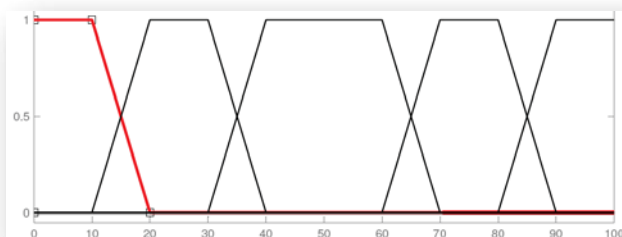
- **Prolongado:** de 18 a 36, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 24 y 36 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 18.



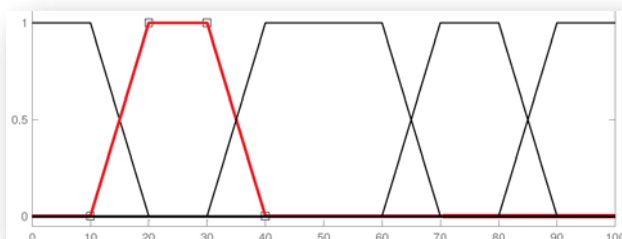
- **Variable de salida: Intensidad y evolución de fiebre:**
 - Se trata de una variable con un marcado significado clínico, basado tanto en la intensidad del proceso febril como en la evolución temporal del mismo, de acuerdo con las Guías de Práctica Clínica presentadas en el apartado introductorio correspondiente del presente proyecto de investigación. Hace referencia principalmente a la evolución favorable o desfavorable del paciente en relación con la respuesta a tratamientos o técnicas administrados o empleados.
 - Empleamos para la misma un modelado estándar, con un centro puramente difuso (50) y un extremo absolutamente desfavorable (100) y otro absolutamente favorable (0).

○ Valores posibles de la variable:

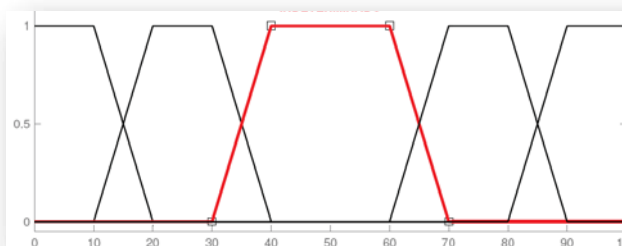
- **Muy favorable:** de 0 a 20, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 0 y 10 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 20.



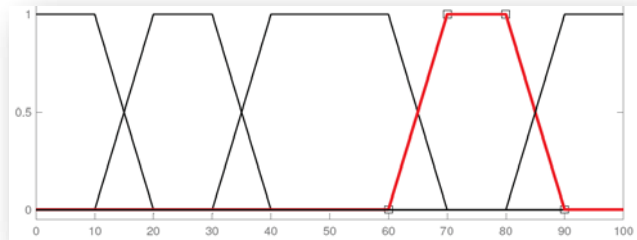
- **Favorable:** de 10 a 40 con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 20 y 30 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 10 y 40.



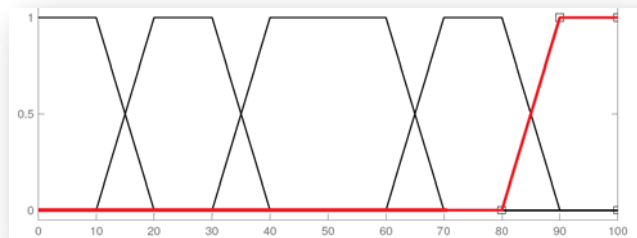
- **Indeterminado:** de 30 a 70, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 40 y 60 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 30 y 70.



- **Desfavorable:** de 60 a 90, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 70 y 80 y coeficiente de pertenencia 0 para los valores 60 y 90.



- **Muy desfavorable:** de 80 a 100, con coeficiente de pertenencia 1 para los valores comprendidos entre 90 y 100 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 80.



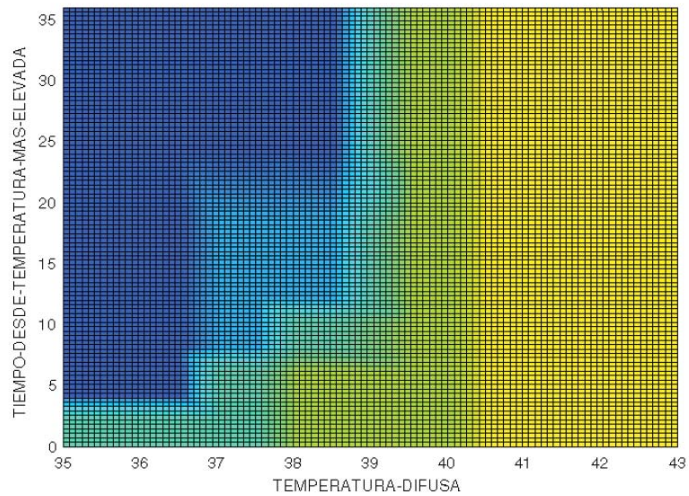
○ Reglas de inferencia:

- **Regla 1:** si temperatura difusa es hiperpirexia Y tiempo desde temperatura más elevada es muy breve ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 2:** si temperatura difusa es hiperpirexia Y tiempo desde temperatura más elevada es breve ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 3:** si temperatura difusa es hiperpirexia Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 4:** si temperatura difusa es hiperpirexia Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.

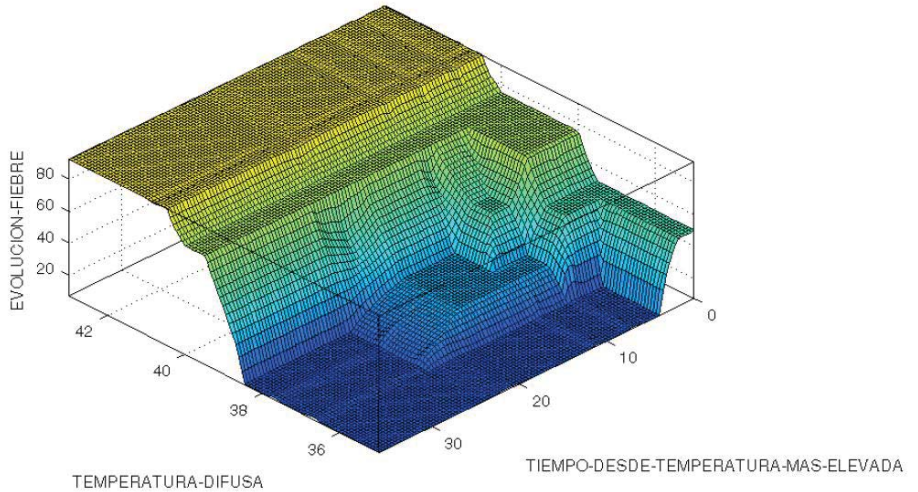
- **Regla 5:** si temperatura difusa es hiperpirexia Y tiempo desde temperatura más elevada es prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 6:** si temperatura difusa es fiebre muy elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es muy breve ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 7:** si temperatura difusa es fiebre muy elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es breve ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 8:** si temperatura difusa es fiebre muy elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 9:** si temperatura difusa es fiebre muy elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 10:** si temperatura difusa es fiebre muy elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es muy desfavorable.
- **Regla 11:** si temperatura difusa es fiebre elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es muy breve ENTONCES evolución de la fiebre es desfavorable.
- **Regla 12:** si temperatura difusa es fiebre elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es breve ENTONCES evolución de la fiebre es desfavorable.
- **Regla 13:** si temperatura difusa es fiebre elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado ENTONCES evolución de la fiebre es desfavorable.
- **Regla 14:** si temperatura difusa es fiebre elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es desfavorable.
- **Regla 15:** si temperatura difusa es fiebre elevada Y tiempo desde temperatura más elevada es prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es desfavorable.
- **Regla 16:** si temperatura difusa es fiebre Y tiempo desde temperatura más elevada es muy breve ENTONCES evolución de la fiebre es desfavorable.

- **Regla 17:** si temperatura difusa es fiebre Y tiempo desde temperatura más elevada es breve ENTONCES evolución de la fiebre es desfavorable.
- **Regla 18:** si temperatura difusa es fiebre Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado ENTONCES evolución de la fiebre es indeterminado.
- **Regla 19:** si temperatura difusa es fiebre Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es favorable.
- **Regla 20:** si temperatura difusa es fiebre Y tiempo desde temperatura más elevada es prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es muy favorable.
- **Regla 21:** si temperatura difusa es febrícula Y tiempo desde temperatura más elevada es muy breve ENTONCES evolución de la fiebre es indeterminado.
- **Regla 22:** si temperatura difusa es febrícula Y tiempo desde temperatura más elevada es breve ENTONCES evolución de la fiebre es indeterminado.
- **Regla 23:** si temperatura difusa es febrícula Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado ENTONCES evolución de la fiebre es favorable.
- **Regla 24:** si temperatura difusa es febrícula Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es favorable.
- **Regla 25:** si temperatura difusa es febrícula Y tiempo desde temperatura más elevada es prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es muy favorable.
- **Regla 26:** si temperatura difusa es afebril Y tiempo desde temperatura más elevada es prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es muy favorable.
- **Regla 27:** si temperatura difusa es afebril Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado prolongado ENTONCES evolución de la fiebre es muy favorable.
- **Regla 28:** si temperatura difusa es afebril Y tiempo desde temperatura más elevada es moderado ENTONCES evolución de la fiebre es muy favorable.

- **Regla 29:** si temperatura difusa es afebril Y tiempo desde temperatura más elevada es breve ENTONCES evolución de la fiebre es muy favorable.
 - **Regla 30:** si temperatura difusa es afebril Y tiempo desde temperatura más elevada es muy breve ENTONCES evolución de la fiebre es indeterminado.
- Superficie de comportamiento de las variables “temperatura difusa” y “tiempo desde temperatura más elevada” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “temperatura difusa” y “tiempo desde temperatura más elevada” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- **Ejemplo 1:** un paciente con una temperatura de 39°C hace 4 horas presenta un valor de la variable resultante de 75 (desfavorable).
- **Ejemplo 2:** un paciente con una temperatura de 39°C hace 24 horas presenta un valor de la variable resultante de 47,2 (favorable - indeterminado).
- **Ejemplo 3:** un paciente con una temperatura de 41°C hace 8 horas presenta un valor de la variable resultante de 92,5 (muy desfavorable).
- **Ejemplo 4:** un paciente con una temperatura de 37°C hace 24 horas presenta un valor de la variable resultante de 7,52 (muy favorable).

5.1.6. MÓDULO “INTENSIDAD DE CONTROL NECESARIO”:

- **Problemática asociada:** la intensidad de control necesario depende del destino del paciente en base a su nivel de gravedad, así como de la posibilidad de alta o no del mismo. Depende de la interacción de las variables: “Compromiso respiratorio”, “Posibilidad de tratamiento oral” y “Necesidad de drenaje del derrame pleural”.

Dado que la variable “compromiso respiratorio” ya presenta un sentido de gravedad de acuerdo a lo analizado y diseñado previamente, es la variable que define principalmente la necesidad de un control más o menos intenso del paciente.

Por otra parte, la variable “posibilidad de tratamiento oral” discrimina entre la necesidad o no de ingreso de los pacientes dado el riesgo de deshidratación y de mala tolerancia a la antibioterapia, en su caso.

Finalmente, aunque depende de cada centro hospitalario, la variable “necesidad de drenaje del derrame pleural” puede definir la necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos, como es el caso del sistema que se ha diseñado y que se refleja a continuación.

5.1.6.1. REGLAS DE INFERENCIA DEL SISTEMA COMPLETO:

- **Regla 1:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es domicilio.
- **Regla 2:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es domicilio.
- **Regla 3:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es domicilio.
- **Regla 4:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es observación.
- **Regla 5:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es observación.
- **Regla 6:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 7:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.

- **Regla 8:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 9:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 10:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 11:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 12:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 13:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 14:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 15:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 16:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 17:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 18:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 19:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 20:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 21:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.

- **Regla 22:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 23:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 24:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 25:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 26:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 27:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 28:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 29:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 30:** si compromiso respiratorio es ausente Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 31:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es observación.
- **Regla 32:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es observación.
- **Regla 33:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es observación.
- **Regla 34:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 35:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.

- **Regla 36:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 37:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 38:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 39:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 40:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 41:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 42:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 43:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 44:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 45:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 46:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 47:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 48:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 49:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.

- **Regla 50:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 51:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 52:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 53:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 54:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 55:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 56:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 57:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 58:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 59:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 60:** si compromiso respiratorio es leve Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 61:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 62:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 63:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.

- **Regla 64:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 65:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 66:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 67:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 68:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia normal.
- **Regla 69:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 70:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 71:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 72:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 73:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 74:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 75:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 76:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible ausente AND evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 77:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.

- **Regla 78:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 79:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 80:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 81:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 82:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 83:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 84:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 85:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 86:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 87:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 88:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 89:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 90:** si compromiso respiratorio es moderado Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 91:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.

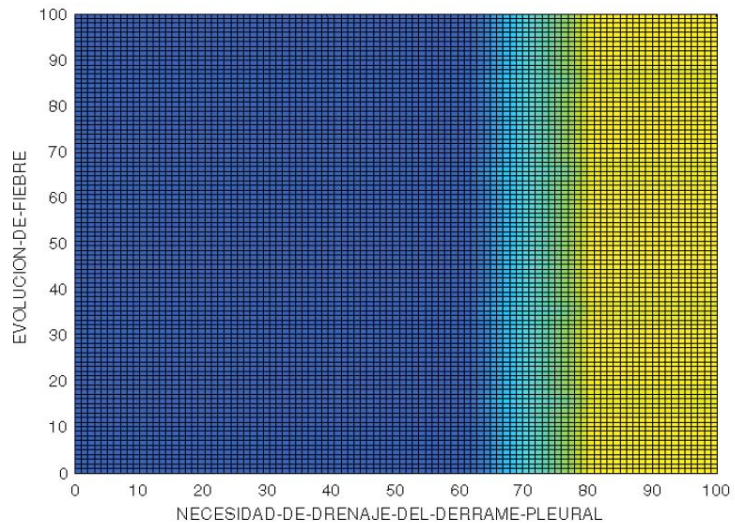
- **Regla 92:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 93:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 94:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 95:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 96:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 97:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 98:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 99:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 100:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 101:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 102:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 103:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 104:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 105:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.

- **Regla 106:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 107:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 108:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 109:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 110:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 111:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 112:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 113:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 114:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 115:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es ingreso vigilancia estrecha.
- **Regla 116:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 117:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 118:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 119:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.

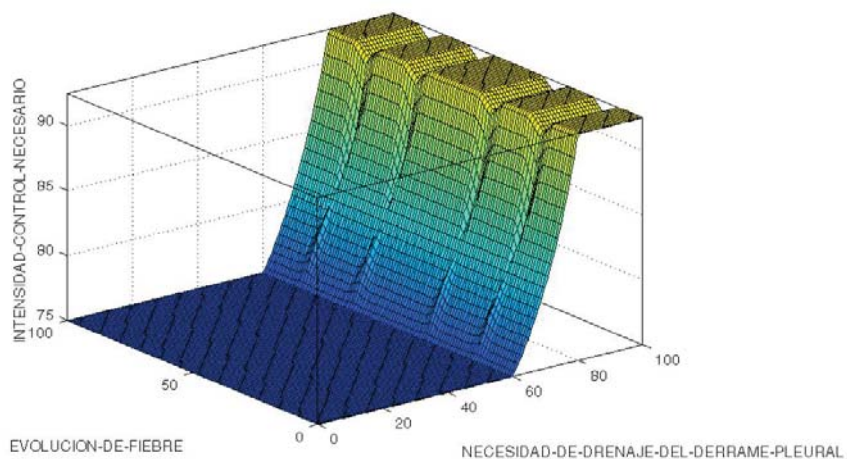
- **Regla 120:** si compromiso respiratorio es intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución es fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 121:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 122:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 123:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 124:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 125:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 126:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 127:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 128:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 129:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 130:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 131:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 132:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 133:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.

- **Regla 134:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos .
- **Regla 135:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 136:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 137:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 138:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 139:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 140:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es ausente Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 141:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 142:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 143:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 144:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 145:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es vigilancia Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 146:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- **Regla 147:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es favorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.

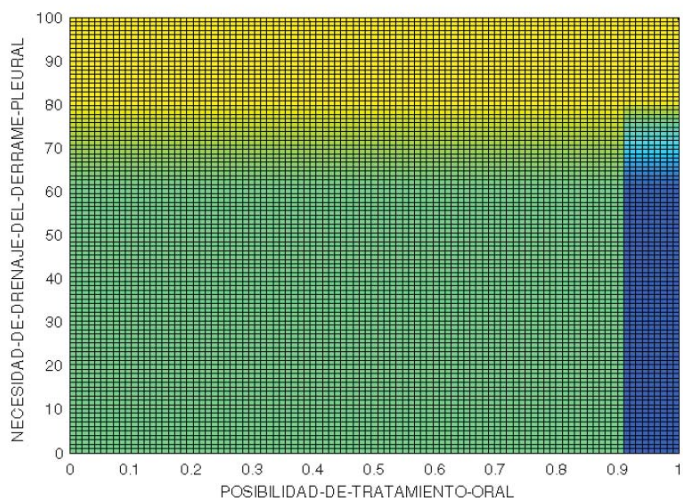
- **Regla 148:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es indeterminado ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
 - **Regla 149:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
 - **Regla 150:** si compromiso respiratorio es muy intenso Y tolerancia oral es no posible Y necesidad de drenaje de derrame pleural es drenaje Y evolución de fiebre es muy desfavorable ENTONCES intensidad de control necesario es cuidados intensivos.
- Superficie de comportamiento de las variables “evolución de fiebre” y “necesidad de drenaje de derrame pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



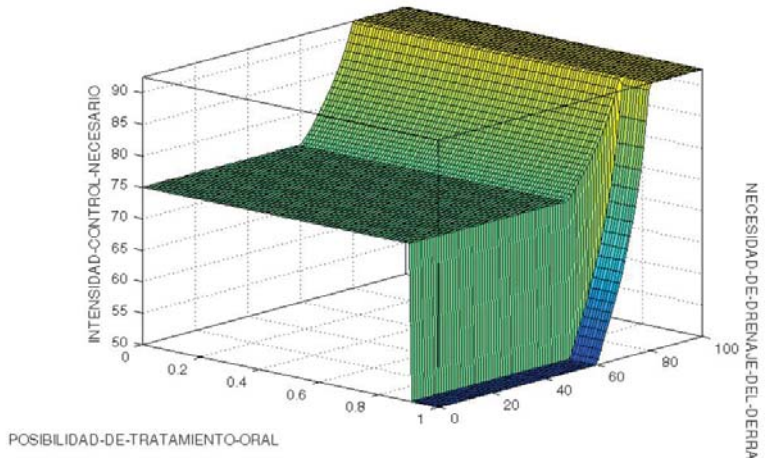
- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “evolución de fiebre” y “necesidad de drenaje de derrame pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



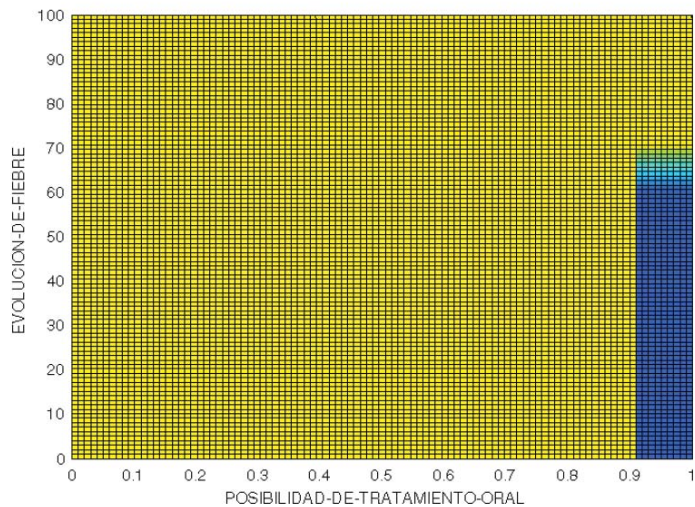
- Superficie de comportamiento de las variables “necesidad de tratamiento oral” y “necesidad de drenaje de derrame pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



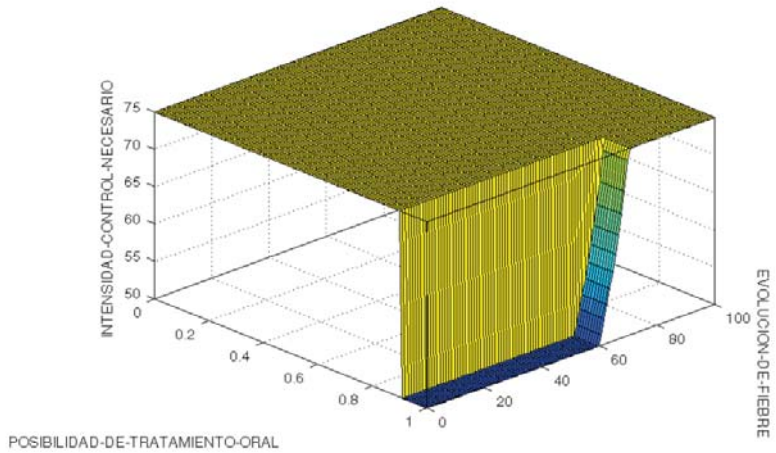
- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “necesidad de tratamiento oral” y “necesidad de drenaje de derame pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



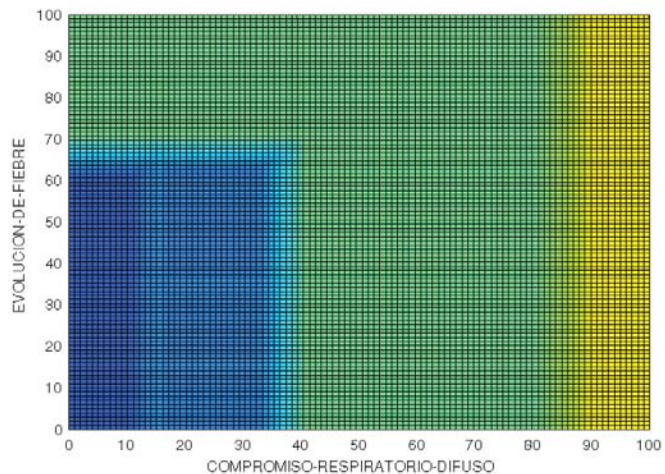
- Superficie de comportamiento de las variables “evolución de fiebre” y “posibilidad de tratamiento oral” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



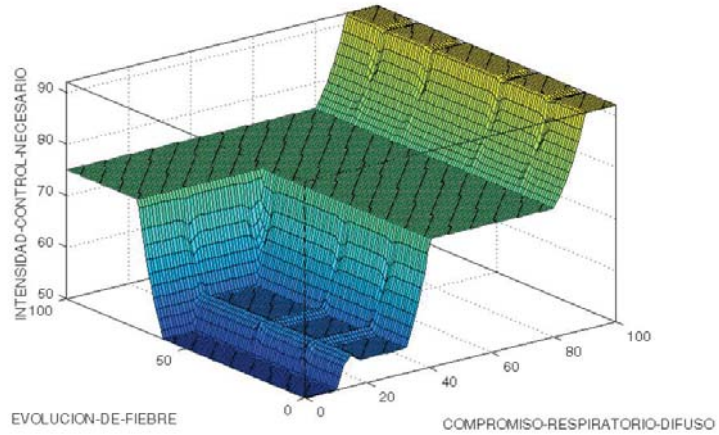
- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “evolución de fiebre” y “necesidad de drenaje de derame pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



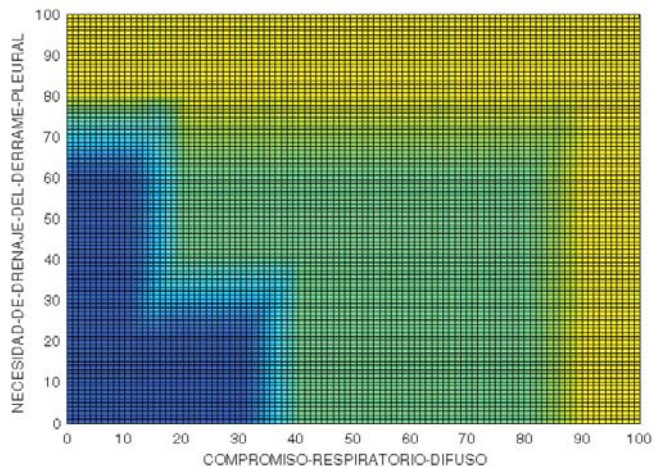
- Superficie de comportamiento de las variables “evolución de fiebre” y “compromiso respiratorio difuso” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



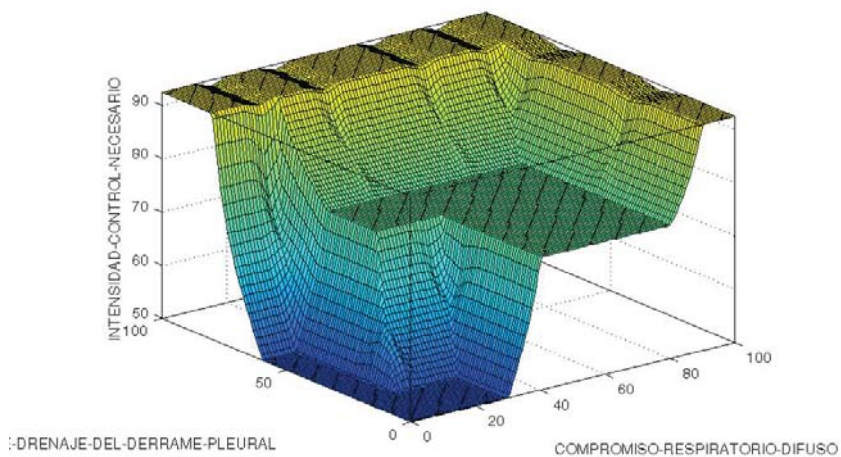
- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “evolución de fiebre” y “compromiso respiratorio difuso” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



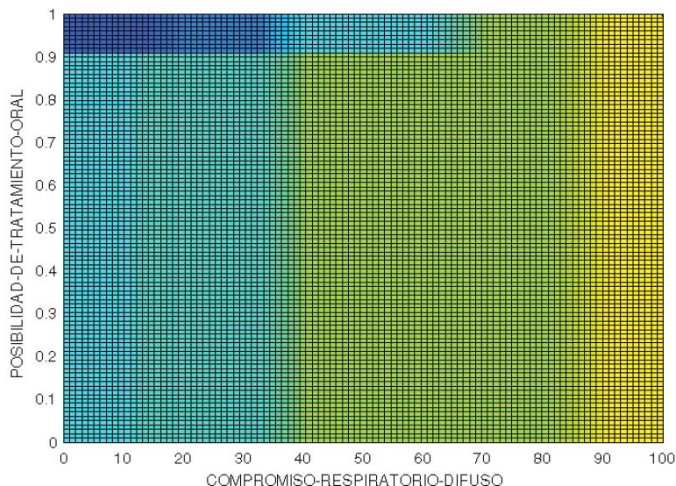
- Superficie de comportamiento de las variables “compromiso respiratorio difuso” y “necesidad de drenaje de derrame pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



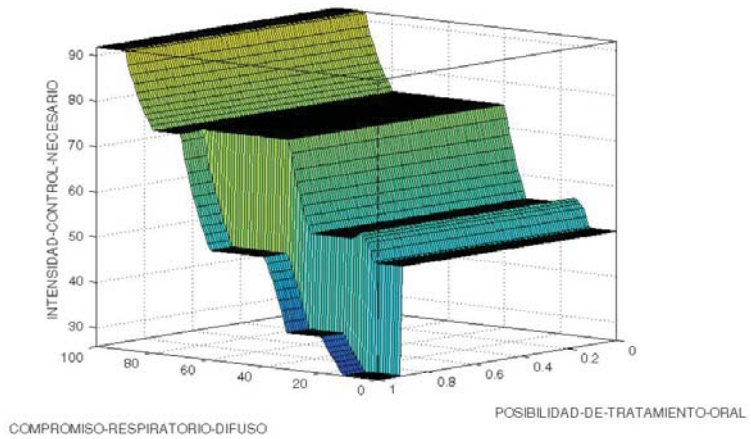
- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “compromiso respiratorio difuso” y “necesidad de drenaje de derrame pleural” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie de comportamiento de las variables “compromiso respiratorio difuso” y “posibilidad de tratamiento oral” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



- Superficie de comportamiento tridimensional de las variables “compromiso respiratorio difuso” y “posibilidad de tratamiento oral” de acuerdo con las reglas previas de inferencia (cuanto más cálido es el color mayor es el valor de la variable de salida y cuanto más frío es el color, menor es el valor de la misma):



5.1.7. MÓDULO “NECESIDAD DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO”:

- **Problemática asociada:** la necesidad de tratamiento antibiótico es directamente dependiente de la posibilidad de que una patología tenga o no una etiología bacteriana.
- **Soluciones posibles:**
 - **Solución A:** consideración de factores clínicos, analíticos y mixtos estructurando sistemas diferentes de diagnóstico, con activación de uno u otro en función de las variables consideradas.
 - **Solución B:** simplificación del sistema, empleando únicamente los datos analíticos. Es la opción escogida para el presente estudio, asimilándose, por tanto, el módulo “necesidad de tratamiento antibiótico” al módulo “parámetros analíticos bacterianos”.

5.1.8. MÓDULOS EXCLUÍDOS:

- Quedan fuera de los objetivos del trabajo de investigación los módulos correspondientes a “Compromiso neurológico”, “Compromiso hemodinámico”, “Indicación de radiología” e “Indicación de pruebas microbiológicas”.
- Si bien en el apartado de Introducción correspondiente se revisan estos aspectos, por cuestiones de simplificación no se emplearán en el trabajo de investigación. Queda, pues, abierta a futuras vías de investigación la incorporación de los mismos en el sistema.

5.1.9. SISTEMA COMPLETO:

- En base a los módulos previamente expuestos, el sistema completo sería el representado en la página siguiente.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

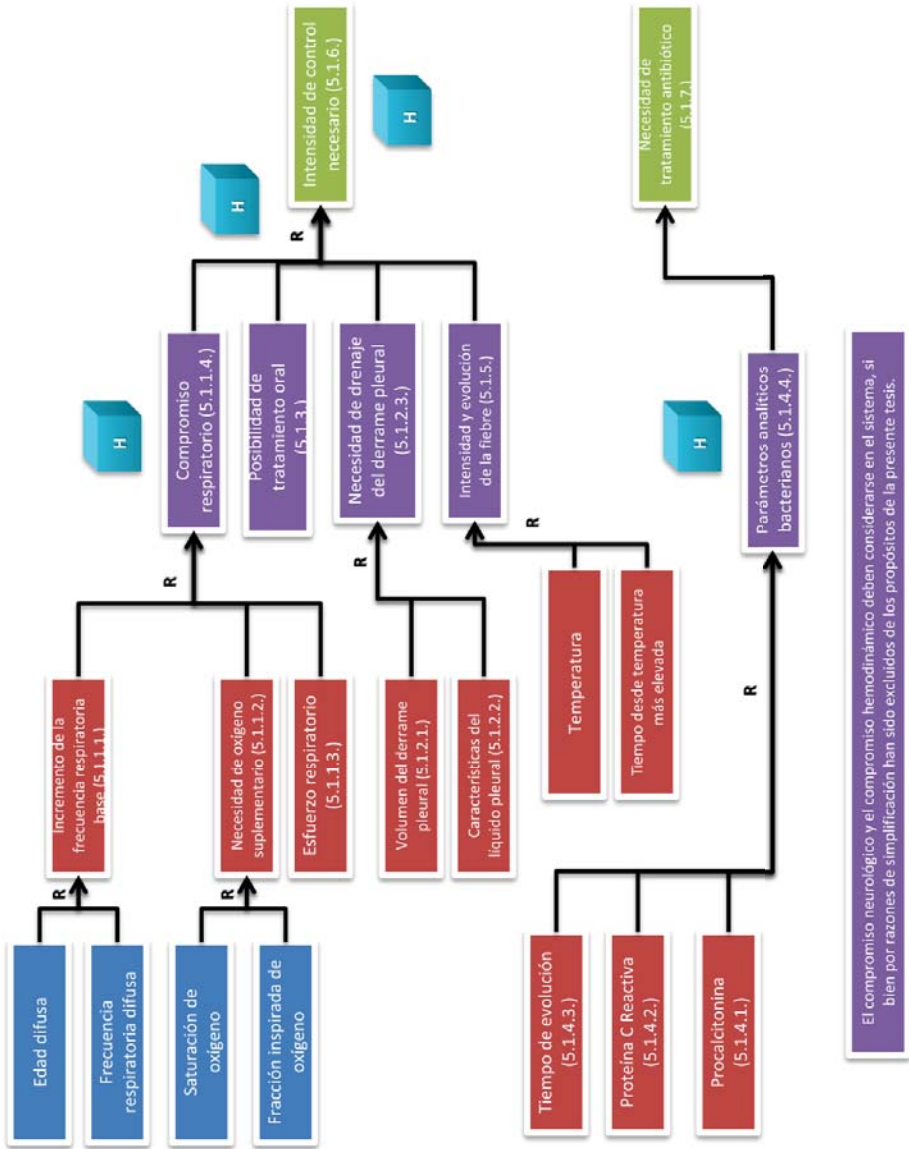


FIGURA 45. SISTEMA DE INFERENCIA COMPLETO PARA LA CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR (H: HIPERCUBO, R: REGLAS DE INFERENCIA).

5.2. CAPTURAS DE PANTALLA DEL PROGRAMA DURANTE EL DESARROLLO DEL SISTEMA.

Se adjuntan a continuación copias de pantalla del sistema funcionando en soporte MatLab. Por razones de simplificación se ha escogido el módulo “Incremento de la frecuencia respiratoria base” para mostrar el funcionamiento del programa. Para cada uno de los módulos las pantallas mostradas son similares en cuanto a estructura.

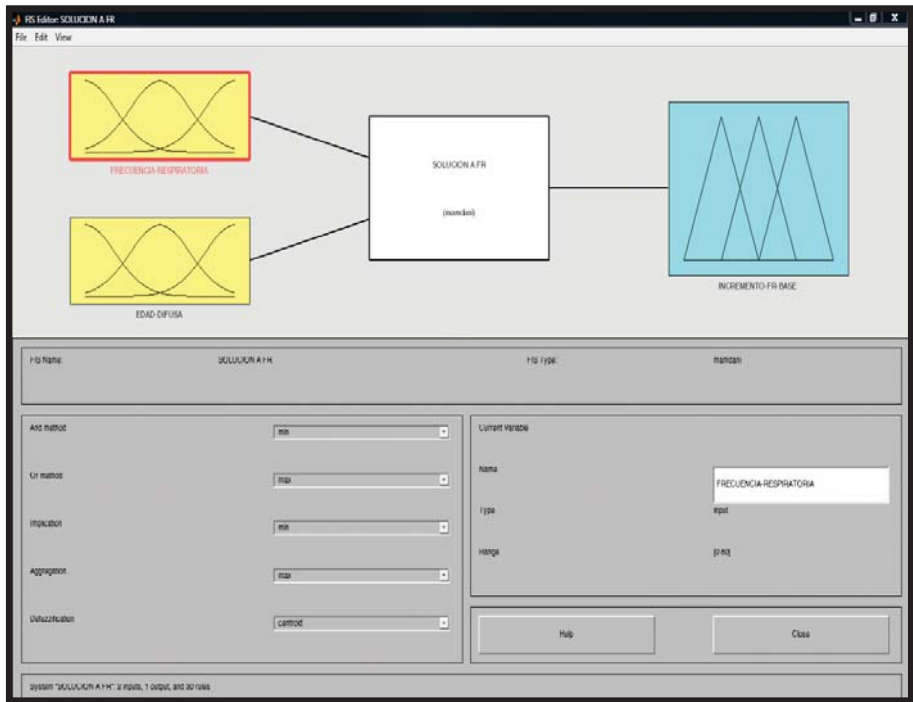


FIGURA 46. PANTALLA PRINCIPAL DEL MÓDULO.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

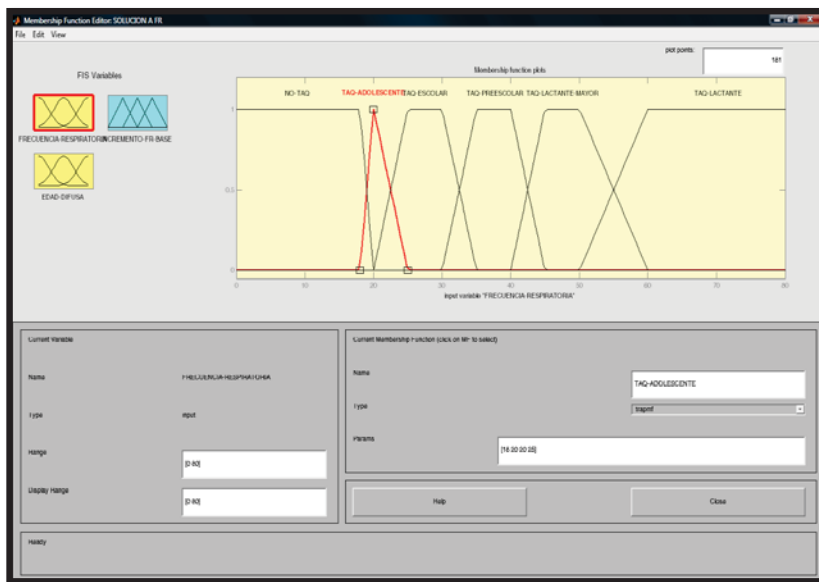


FIGURA 47. PANTALLA DE EDICIÓN DE LA VARIABLE 1.

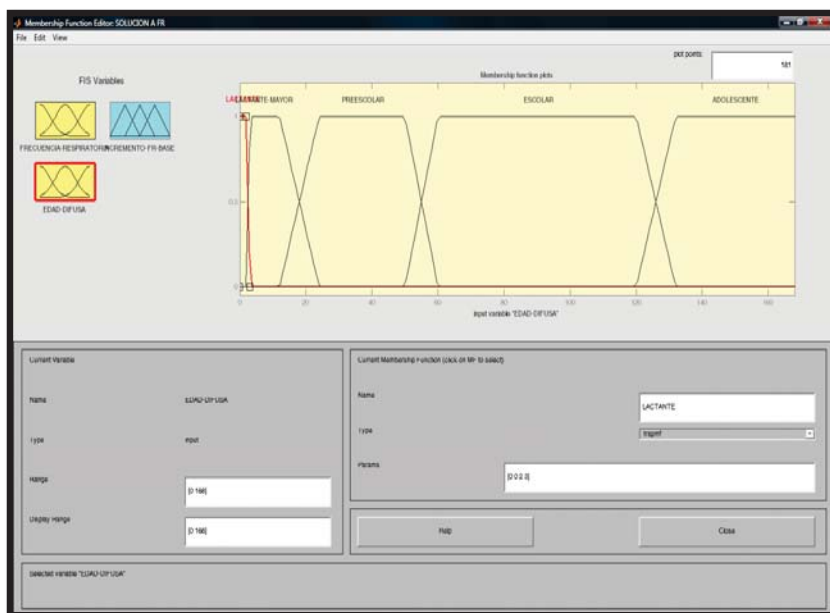


FIGURA 48. PANTALLA DE EDICIÓN DE LA VARIABLE 2.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

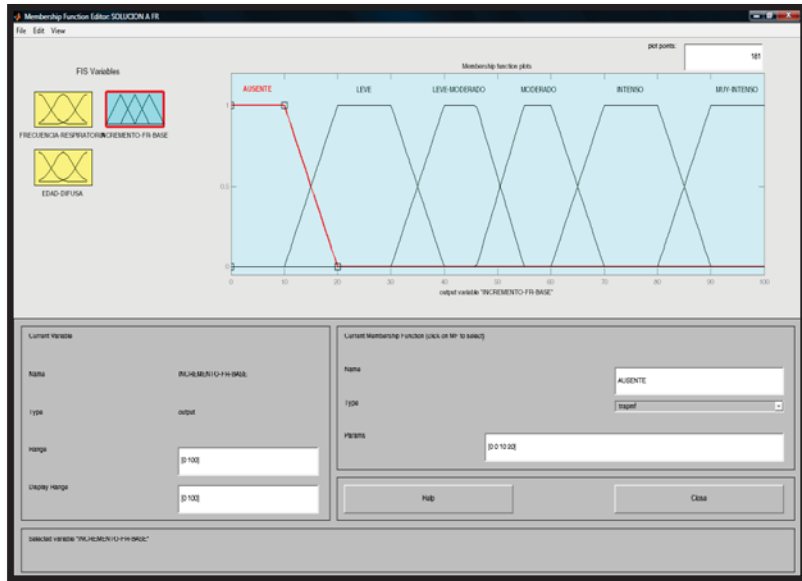


FIGURA 49. PANTALLA DE EDICIÓN DE LA VARIABLE DE SALIDA.

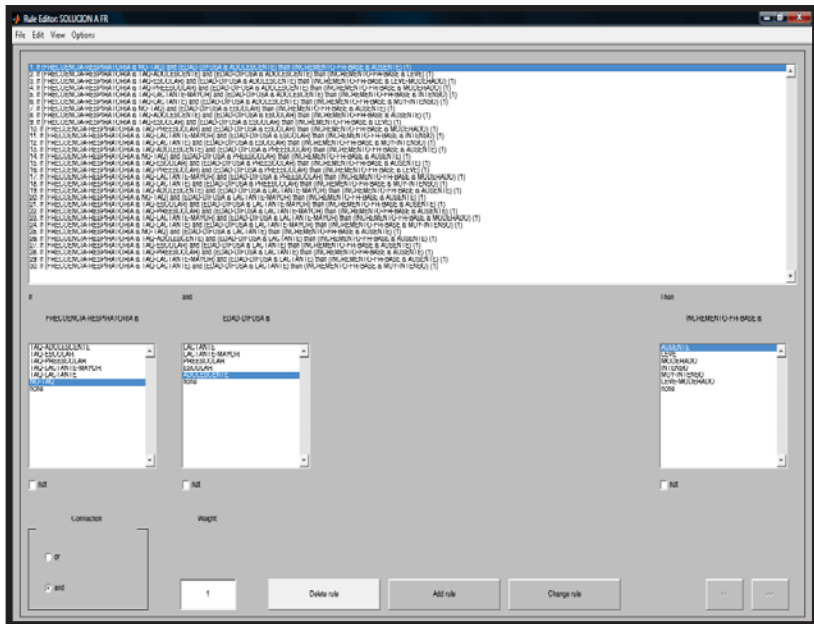


FIGURA 50. PANTALLA DE EDICIÓN DE REGLAS.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

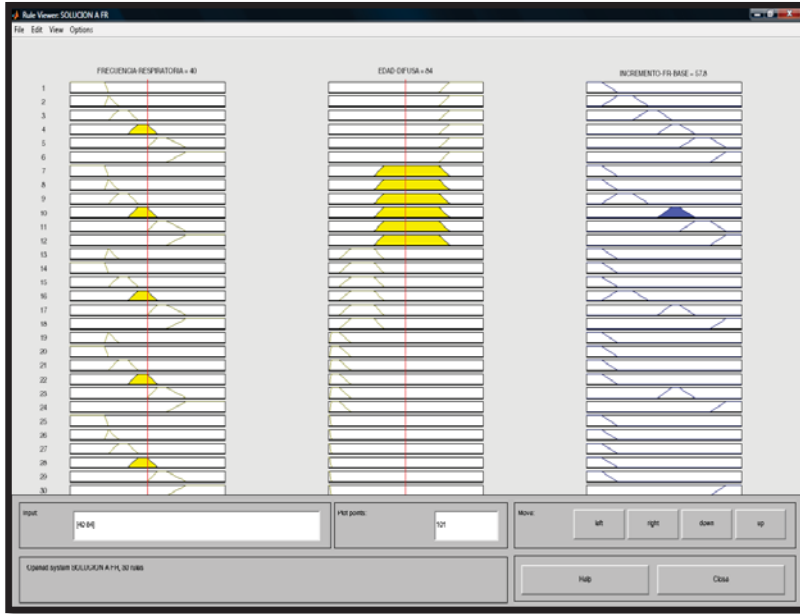


FIGURA 51. PANTALLA DE VISUALIZACIÓN DE LAS REGLAS EN ACTIVIDAD.

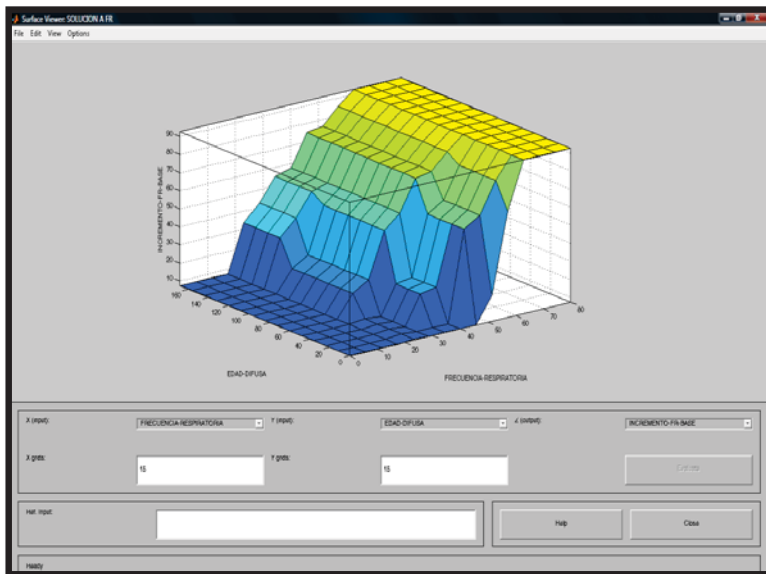


FIGURA 52. PANTALLA DE VISUALIZACIÓN GRÁFICA DE LA SUPERFICIE DE SALIDA CREADA MEDIANTE LA INTERACCIÓN DE LAS REGLAS EN BASE A LOS VALORES DE ENTRADA.

6. RESULTADOS (II). MODELO HIPERCÚBICO. DESARROLLO DE LA CINEMÁTICA CLÍNICA VECTORIAL.

La plasticidad de la materia viva de nuestros sistemas nerviosos es la razón por la que hacemos algo con dificultad cuando lo hacemos por primera vez, pero pronto lo hacemos con una facilidad cada vez mayor y, finalmente, con la habilidad suficiente para hacerlo casi mecánicamente, o sin tener en absoluto conciencia de que lo estamos haciendo.

WILLIAM JAMES. LAS LEYES DE LOS HÁBITOS. CONFERENCIAS PARA PROFESORES DE PSICOLOGÍA.

6.1. ELABORACIÓN DEL HIPERCUBO PARA LA CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES.

6.1.1. MODELOS HIPERCÚBICOS:

En apartados previos se han desarrollado de forma resumida los contenidos esenciales de la Lógica Difusa y la Teoría de Conjuntos Difusos, y se ha aplicado la metodología descrita en el desarrollo de un sistema de inferencia complejo consistente en la adaptación de la práctica clínica habitual basada en los postulados de la Medicina Basada en la Evidencia a los postulados propios de la Teoría de Conjuntos Difusos.

Llegados a este punto, el hipercubo difuso como estructura matemática tiene un excepcional interés que procede de, por una parte, la posibilidad de emplear todos los recursos relacionados con la Lógica Difusa previamente analizados y, por otra parte, de la posibilidad de convertir el hipercubo en el propio medio de trabajo del sistema. Explicado de otro modo, el hipercubo puede actuar como un sistema nosológico en tanto en cuanto nos permite clasificar a pacientes con uno u otro diagnóstico, en función de los valores de pertenencia de las respectivas variables consideradas ^(494, 495), así como actuar como un sistema de monitorización en tanto en cuanto nos permite comparar dichos pacientes con su estado posterior en intervalos determinados. El hipercubo, por tanto, resuelve uno de los mayores problemas existentes en los sistemas de clasificación, diagnóstico y monitorización de pacientes, que es la imposibilidad de comparar de forma real enfermedades, interpretadas como los conjuntos n -dimensionales que son en realidad, basándonos únicamente en las herramientas disponibles hasta ahora basadas en la asociación estadística de variables o el uso de sistemas de puntuación que en el fondo son unidimensionales.

Si consideramos las enfermedades como un conjunto de variables de longitud n , éstas pueden ser convertidas en un vector de longitud n con representación en el hipercubo. Si consideramos otro paciente con criterios comparables, ambas enfermedades pueden ser representadas en el mismo hipercubo y, por tanto, no sólo ser clasificadas, sino también comparadas mediante el análisis de su distancia (Hamming, Euclídea, ...), por ejemplo. Esto mismo puede ser realizado para comparar estados de un mismo paciente y, por tanto, analizar la evolución de las enfermedades en pacientes individuales. En relación con este último aspecto, cada punto en el hipercubo puede ser interpretado como una enfermedad en un determinado instante temporal, reproduciendo de forma mucho más realista que los sistemas actuales la influencia de las diversas medidas terapéuticas empleadas, sin perder el concepto de paciente como unidad clínica ⁽⁴⁹⁶⁻⁴⁹⁸⁾.

En base a dicho sistema y de acuerdo con los objetivos planteados, podemos construir diversos hipercubos, cada uno de los cuales presentaría una funcionalidad diferente. Los más útiles, no obstante, son los siguientes:

- 1) Hipercubo “evolutivo respiratorio” (permite evaluar de forma exclusiva los componentes del concepto “compromiso respiratorio del paciente”):
 - i. Incremento de frecuencia respiratoria difusa.
 - ii. Necesidad de O₂ suplementario.
 - iii. Esfuerzo respiratorio.

- 2) Hipercubo “evolutivo simplificado” (permite valorar de forma completa al paciente considerando su grado de compromiso respiratorio, la evolución favorable o desfavorable del proceso febril, así como la alteración analítica en sentido vírico, bacteriano o indeterminado):
 - i. Compromiso respiratorio difuso.
 - ii. Evolución de la fiebre.
 - iii. Alteración analítica.

- 3) Hipercubo “evolutivo complejo I” (similar al previo pero con los aspectos considerados en la variable compromiso respiratorio difuso desglosados y con la variable tolerancia oral añadida):
 - i. Incremento de frecuencia respiratoria difusa.
 - ii. Necesidad de O₂ suplementario.
 - iii. Esfuerzo respiratorio.
 - iv. Evolución de la fiebre.
 - v. Alteración analítica.
 - vi. Tolerancia oral.

- 4) Hipercubo “evolutivo complejo II” (similar al previo pero sin considerar los parámetros correspondientes a los resultados analíticos, es decir, la evolución de los biomarcadores):
 - i. Incremento de frecuencia respiratoria difusa.
 - ii. Necesidad de O₂ suplementario.
 - iii. Esfuerzo respiratorio.
 - iv. Evolución de la fiebre.
 - v. Tolerancia oral.

En el caso del hipercubo “evolutivo respiratorio” y “evolutivo simplificado” la visualización de la posición de un paciente con respecto a otro o incluso la de diferentes fases en la evolución de un mismo paciente es sencilla, dada la tridimensionalidad de los mismos. Sin embargo, en los hipercubos “evolutivos complejos” la información con respecto a la “posición” o situación global de un paciente es mucho más amplia que en los precedentes, siendo su visualización mucho más compleja al contar con 6 y 5 dimensiones respectivamente.

6.1.2. UNIVERSO CLÍNICO HIPERCÚBICO:

De acuerdo con los postulados de Kosko y las aplicaciones en la clínica indicadas por Sadegh-Zadeh y Helgason, desde un punto de vista geométrico, cada paciente puede ser identificado mediante un vector en el hipercubo, cuya ubicación concreta vendrá dada por los coeficientes de pertenencia de cada una de las variables implicadas.

Con el objeto de alcanzar la máxima representatividad clínica de un paciente en el hipercubo y convertirlo en una herramienta con capacidad de monitorización, hemos desarrollado una serie de aspectos propios del mismo en lo que hemos denominado “Universo Clínico Hipercúbico”, aportación innovadora de esta investigación en el campo de las aplicaciones médicas de la Lógica Difusa.

En el Universo Clínico Hipercúbico, dado que cada una de las variables que constituyen sus dimensiones posee un rango de valores entre 0 y 100, siendo el valor 0 el correspondiente a la menor

gravedad de un paciente (menor “condición de paciente grave”), el valor 100 el correspondiente a la mayor gravedad de un paciente (mayor “condición de paciente grave”) y el valor 50 el correspondiente a una gravedad intermedia, podemos tomar cada una de dichas variables y transformar los conceptos analizados desde una granularidad fina (es decir, con un elevado número de conjuntos difusos correspondientes a cada variable) a una granularidad gruesa, disminuyendo el número de conjuntos difusos que las subdividen a únicamente 2, esto es: un conjunto “leve”, con coeficiente de pertenencia 1 para el valor 0 y coeficiente de pertenencia 0 para el valor 100, y un conjunto “grave”, con coeficiente de pertenencia 0 para el valor 1 y coeficiente de pertenencia 1 para el valor 0, siendo el punto de cruce el valor 50%, con un coeficiente de pertenencia de 0,5 (concepto “moderado” o “tan leve como grave”). Si bien con esto perdemos información desde un punto de vista lingüístico, no es éste el objetivo del hipercubo y sí del sistema de inferencia difuso, por lo que ambas estructuras poseen funciones diferentes.

Una vez realizado este proceso, extremadamente sencillo dada la naturaleza de las variables construidas en el sistema de inferencia difuso, realizadas también con este objetivo con la estructura ya comentada previamente, podemos representar el estado de un paciente en el Universo Clínico Hipercúbico construido, siendo el caso más grave aquél en el cual todos los coeficientes de pertenencia sean de 1 y, por tanto, se ubique en el vértice de cardinalidad máxima. Por otro lado, el caso más leve será aquél en el cual todos los coeficientes de pertenencia sean de 0 y, por tanto, se ubique en el vértice de cardinalidad 0. Ambos son conceptos no difusos (grave y no grave). El punto 0,5 será el punto de mayor difuminación o borrosidad, que corresponderá al concepto “moderado” o “50% grave y 50% no grave”.

La comparación de estados de un mismo paciente con 2 variables es sencilla, dado que el descenso en valor de ambas variables es compatible con el concepto de “mejoría” y el incremento en el valor de ambas variables es compatible con el concepto de “empeoramiento”. Por otro lado, el incremento de una variable y el descenso de otra puede suponer un “empeoramiento”, una “mejoría” o una “estabilidad”, en función del grado en el que se incremente una variable y descienda la otra. Sin embargo, conforme se incrementa el número de variables este proceso es más complejo y se pierde la capacidad de visualización de la “tendencia del paciente”.

6.1.3. CINEMÁTICA CLÍNICA VECTORIAL. COMPARACIÓN ENTRE ESTADOS EVOLUTIVOS DE UN MISMO PACIENTE. TENDENCIA A LA MEJORÍA:

Dado que no existe ningún precedente al respecto en la literatura desde los postulados iniciales de LA Zadeh, el desarrollo siguiente supone una aportación adicional del presente estudio a la aplicación de la Lógica Difusa y el hipercubo en la monitorización de pacientes y constituye el cuerpo inicial de un campo al que hemos denominado “Cinemática Clínica Vectorial”:

Dado un paciente que ocupa una posición A en el hipercubo, la “tendencia evolutiva” tras su paso a una posición B puede ser analizada de forma que aporte la mayor información posible mediante los conceptos de cardinalidad y de ángulo vectorial.

Desde el punto de vista de la cardinalidad, cuanto mayor sea ésta, más grave estará el paciente en su globalidad. No obstante, esto no nos permite conocer la tendencia dentro del hipercubo, ya que

puede haber mejorado en determinados aspectos y empeorado en otros. Así, por ejemplo, un paciente que presente una posición A (0.5, 0.7) y una posición B (0.3, 0.9) tiene la misma cardinalidad en ambas situaciones y sin embargo su situación en el hipercubo no es la misma, por lo que desconocemos su desplazamiento y, por tanto, su situación clínica evolutiva, entre otros aspectos. Por tanto, si bien nos sirve para comparar de forma grosera dos posiciones hipercúbicas de un paciente, no nos sirve de forma completa para conocer su evolución clínica.

Supongamos, por otro lado, que tenemos un paciente en una posición A y evoluciona a una posición B , por ejemplo tras la introducción de cierto tratamiento antibiótico. Sabemos que si se trata de una neumonía bacteriana es lógica la existencia de una mejoría clínica secundaria, pero no sabemos cuánta mejoría va a presentar ni existe hasta el momento actual ninguna herramienta para cuantificar la tendencia a la mejoría.

Si trazamos un hipervector que una el punto A con el punto B , al que denominamos “hipervector evolutivo”, un hipervector que una el punto A con el punto 0, esto es, el punto de menor cardinalidad – menor gravedad del paciente, al que denominamos “hipervector de tendencia ideal”, y un hipervector que una el punto A con el punto 1, esto es, el punto de mayor cardinalidad – mayor gravedad del paciente, al que denominamos “hipervector de tendencia negativa”, podemos calcular el ángulo que forman los vectores entre sí, que vendrá dado por la expresión (ejemplo con 2 variables):

$$\cos \alpha = \frac{u_1 * v_1 + u_2 * v_2}{\sqrt{u_1^2 + u_2^2} * \sqrt{v_1^2 + v_2^2}}$$

Así, si sólo contamos con el punto A , nuestra información es completamente difusa, no podemos calcular el ángulo y el punto A puede ser considerado como el centro perfecto de un hipotético hipercubo evolutivo. Sin embargo, independientemente de dónde se encuentre el paciente en una situación A , podemos saber la evolución global que ha tenido tras su paso a una situación B , dado que siempre podemos calcular el ángulo entre el hipervector AB y el hipervector $A0$, y el ángulo entre el hipervector $A0$ y el hipervector $A1$.

Si consideramos un paciente hipotético cuya ubicación sea el centro del hipercubo, es decir, el punto de máxima borrosidad o difuminación posible, en el cual todas las variables se encuentran en el centro exacto del concepto “moderado”, y denominamos *alfa* al ángulo entre el hipervector AB y el hipervector $A0$, siendo *beta* el ángulo entre el hipervector $A0$ y el hipervector $A1$, toda evolución comprendida entre 45° ($\cos \alpha = 0,7$) y 0° ($\cos \alpha = 1$) será favorable para el paciente. Del mismo modo, toda evolución comprendida entre 135° ($\cos \alpha = -0,7$) y 180° ($\cos \alpha = -1$) será desfavorable para el paciente. Finalmente, toda evolución comprendida entre 45° ($\cos \alpha = 0,7$) y 135° ($\cos \alpha = -0,7$) será indeterminada – completamente difusa, con el valor de máxima borrosidad para el ángulo de 90° ($\cos \alpha = 0$).

De forma similar esto es aplicable a las esquinas del hipercubo, en las cuales el ángulo beta es la mitad del caso previo, por lo que el intervalo angular es menor y todas aquellas diagonales que unan cada esquina del hipercubo con el punto medio del mismo serán las de mayor borrosidad, indeterminación o difuminación clínica.

Si aplicamos la fórmula:

$$TM = \left(\frac{1-\alpha}{\beta}\right) * 100$$

obtenemos un valor porcentual, que equivale a la “tendencia a la mejoría del paciente”. Este dato nos aporta información acerca del “destino” del paciente si no altera su evolución y nos indica igualmente su “respuesta terapéutica” entre otras cosas, cuantificando elementos que previamente no se podían cuantificar de forma precisa ni mucho menos inteligible, lo que añade una cantidad considerable de información a la cardinalidad y a los conjuntos difusos empleados de forma exclusiva en el seno de sistemas de inferencia. Por otro lado, actúa como una herramienta muy útil considerada de forma aislada y en función del tiempo.

Dado que una herramienta de estas características no se ha descrito jamás en la literatura médica ni se emplea en la práctica clínica, supone una aportación completamente innovadora y de gran importancia futura tanto desde el punto de vista de la investigación como de la práctica clínica.

6.1.4. CINEMÁTICA CLÍNICA VECTORIAL. CONCEPTOS DERIVADOS:

En los objetivos del presente trabajo de investigación se propone utilizar el hipercono como sistema de monitorización, es decir, control evolutivo (concepto dinámico) de los pacientes, dadas sus posibilidades desde el punto de vista geométrico (manejo de todas las variables simultáneamente, medida de distancias y posición con respecto a situaciones ideales y catastróficas) así como utilizarlo como un predictor del tiempo de estancia hospitalaria.

Para conseguir este objetivo, planteamos utilizar los principios físicos de la Cinemática (ecuaciones de velocidad, aceleración, etc) al comportamiento dinámico de los pacientes, para lo cual consideramos el concepto previamente planteado de “vectores como puntos en el hipercono” y le asociamos el carácter de “objetos que se desplazan en el espacio”, en este caso el correspondiente al hipercono n-dimensional, siendo n el número de variables consideradas.

La Cinemática Clínica Vectorial podría considerarse, entonces, como la rama de la Lógica Difusa aplicada a la Medicina que se encarga de estudiar el “movimiento clínico” de los pacientes, esto es, el desplazamiento de los vectores representativos de su estado clínico en el Universo Clínico Hipercónico. Estudiar el movimiento clínico de un paciente es obtener sus ecuaciones de movimiento $\{\mathbf{rc}(t); \mathbf{vc}(t); \mathbf{ac}(t)\}$.

Se considera un “desplazamiento clínico” cuando la posición de un paciente en el hipercono varía. Al vector que localiza la posición del paciente en el hipercono lo denominamos “vector de posición clínica $\mathbf{rc}(t)$ ” y representa el estado del paciente en un momento dado. Si dicho vector se desplaza porque el estado clínico del paciente varía, el recorrido que realiza en el hipercono recibe el nombre de “trayectoria clínica”.

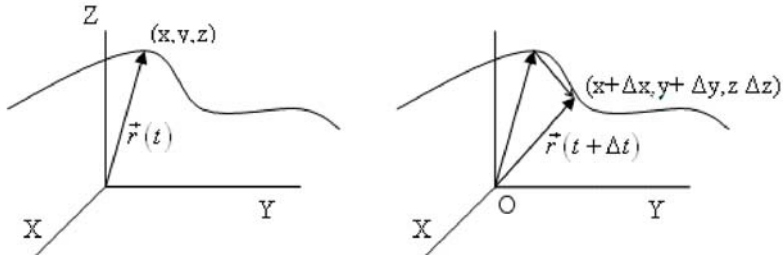


FIGURA 53. TRAYECTORIA CLÍNICA DE UN PACIENTE EN UN UNIVERSO CLÍNICO HIPERCÚBICO TRIDIMENSIONAL.

El hipervector que une dos vectores de posición clínica recibe el nombre de “vector de desplazamiento clínico”.

El espacio clínico que recorre el paciente en el hipercubo no coincide plenamente con la cardinalidad del vector de desplazamiento clínico. Sólo coincidirán en caso de desarrollar un movimiento recto en un solo sentido, para lo que se requieren determinaciones constantes de las variables – dimensiones incorporadas al hipercubo.

Denominamos “velocidad media de cambio clínico” al cociente entre el desplazamiento clínico y el tiempo que ha precisado el paciente en recorrerlo.

$$vc_m = \Delta r / \Delta t$$

En base a estos postulados, si queremos determinar la velocidad de cambio clínico de un paciente en un momento determinado, tendríamos que analizar el intervalo temporal más reducido posible, de modo que la posición P_2 se aproximase tanto a la posición P_1 que fuesen indistinguibles:

$$\vec{v} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta \vec{r}}{\Delta t} = \frac{d\vec{r}}{dt}$$

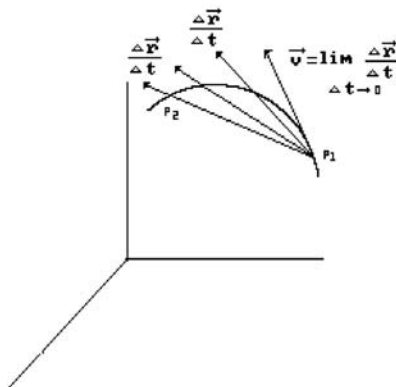


FIGURA 54. VELOCIDAD DE CAMBIO CLÍNICO DE UN PACIENTE EN UN MOMENTO DETERMINADO.

En la figura previa se aprecia cómo la secante que contiene al vector $(\Delta \mathbf{r}/\Delta t)$ se convierte en tangente en el límite, por lo que la velocidad de cambio clínico de un paciente en un momento determinado es un vector tangente a la trayectoria en la posición considerada P_1 y sentido el del movimiento, siendo sus componentes las derivadas en el tiempo de las componentes del vector de posición.

La velocidad de cambio clínico es una magnitud vectorial que mide los cambios de posición clínica con el tiempo, su ecuación de dimensiones es $|v| = |L| * |T|^{-1}$ y se mide en Unidades de cambio clínico por unidad de tiempo.

De acuerdo con el concepto previo, podemos desarrollar la “aceleración clínica media”, que consiste en el cociente entre un incremento de la velocidad de cambio clínico y el tiempo transcurrido en producirse dicho incremento $\mathbf{ac}_m = \frac{\Delta v}{\Delta t}$.

Del mismo modo que en el caso de la velocidad de cambio clínico, para conocer la aceleración clínica de un paciente en un instante concreto, debemos estudiar la derivada de la velocidad con el tiempo.

$$\vec{a} = \frac{d\vec{v}}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta \vec{v}}{\Delta t}$$

La aceleración clínica mide los cambios de la velocidad clínica en relación al tiempo $|a| = |L| * |T|^{-2}$ y se mide en Unidades de cambio clínico por unidad de tiempo al cuadrado.

6.1.5. CINEMÁTICA CLÍNICA VECTORIAL. MOVIMIENTO CLÍNICO DE UN PACIENTE. ECUACIONES:

Una vez descritos los conceptos de posición clínica $\mathbf{rc}(t)$, velocidad de cambio clínico $\mathbf{vc}(t)$ y aceleración clínica $\mathbf{ac}(t)$, así como las relaciones entre éstos, desarrollados en el seno de la presente investigación, podemos obtener las ecuaciones del “movimiento clínico de un paciente”, que en un hiper cubo tridimensional serían:

$\vec{r}(t) = x(t)\vec{i} + y(t)\vec{j} + z(t)\vec{k}$	$\begin{cases} \text{componente } x \text{ de la posición} \equiv x(t) \\ \text{componente } y \text{ de la posición} \equiv y(t) \\ \text{componente } z \text{ de la posición} \equiv z(t) \end{cases}$	$\vec{v} = \frac{d\vec{r}}{dt}$
$\vec{v}(t) = v_x(t)\vec{i} + v_y(t)\vec{j} + v_z(t)\vec{k}$	$\begin{cases} \text{componente } x \text{ de la velocidad} \equiv v_x(t) = \frac{dx}{dt} \\ \text{componente } y \text{ de la velocidad} \equiv v_y(t) = \frac{dy}{dt} \\ \text{componente } z \text{ de la velocidad} \equiv v_z(t) = \frac{dz}{dt} \end{cases}$	$\vec{a} = \frac{d\vec{v}}{dt}$

$$\vec{a}(t) = a_x(t)\vec{i} + a_y(t)\vec{j} + a_z(t)\vec{k} \begin{cases} \text{componente } x \text{ de la aceleración} \equiv a_x(t) = \frac{dv_x}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{dx}{dt} \right) \\ \text{componente } y \text{ de la aceleración} \equiv a_y(t) = \frac{dv_y}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{dy}{dt} \right) \\ \text{componente } z \text{ de la aceleración} \equiv a_z(t) = \frac{dv_z}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{dz}{dt} \right) \end{cases}$$

6.1.6. CINEMÁTICA CLÍNICA VECTORIAL. MOVIMIENTO CLÍNICO DE UN PACIENTE. PROBLEMAS Y SOLUCIONES:

Básicamente la “Cinemática Clínica Vectorial” nos presenta dos problemas:

- Conociendo la posición clínica $\mathbf{rc}(t)$ determinar la velocidad de cambio clínico $\mathbf{vc}(t)$ y la aceleración clínica $\mathbf{ac}(t)$:
 - Solución: derivación con el tiempo $\mathbf{rc}(t) \rightarrow \frac{d}{dt} \rightarrow \mathbf{vc}(t) \rightarrow \frac{d}{dt} \rightarrow \mathbf{ac}(t)$.
 - Nos permite conocer de forma aproximada el comportamiento de un paciente tras la realización de una intervención, es decir, la respuesta clínica del paciente (por ejemplo, tras la introducción de un tratamiento antibiótico o el inicio de oxigenoterapia).
- Conociendo la aceleración clínica $\mathbf{ac}(t)$ obtener la velocidad de cambio clínico $\mathbf{vc}(t)$ y la posición clínica $\mathbf{rc}(t)$.
 - Solución: integración (inversa de la derivación) $\mathbf{ac}(t) \rightarrow \int \rightarrow \mathbf{vc}(t) \rightarrow \int \rightarrow \mathbf{rc}(t)$.
 - Nos permite predecir de forma aproximada la evolución de un paciente en un tiempo determinado. Del mismo modo, si un paciente no ocupa la posición indicada por el sistema probablemente se deberá a la irrupción de un factor externo al hipercubo, es decir, una nueva variable no considerada, como puede ser, por ejemplo, otro proceso infeccioso, un neumotórax, etc... .
- Conociendo la aceleración clínica, la posición clínica inicial y la velocidad de cambio clínico obtener el tiempo hasta alcanzar una posición determinada.
 - Solución: aplicación de la fórmula cuadrática
 -

$$\text{tiempo} = \frac{-\text{velocidad} \pm \sqrt{\text{velocidad}^2 - 4 * \text{aceleración} * \text{espacio}}}{2 * \text{aceleración}}$$

6.1.7. CINEMÁTICA CLÍNICA VECTORIAL. UTILIDAD DE LAS COMPONENTES INTRÍNSECAS DE LA ACCELERACIÓN:

Si centramos el sistema de referencia en el paciente y estudiamos el movimiento clínico respecto a dicho sistema, de modo que uno de sus ejes sea perpendicular en todo momento a la trayectoria clínica (con el semieje positivo dirigido hacia el centro de la curvatura y definido por \mathbf{u}_n ó vector unitario normal) y otro de sus ejes sea tangente en todo momento a la trayectoria, coincidente en dirección con la velocidad (con el semieje positivo definido por \mathbf{u}_t ó vector unitario tangente), podremos determinar el valor de la velocidad de cambio clínico en base a las componentes hipercúbicas o a $\frac{ds}{dt}$ si conocemos el arco recorrido en función del tiempo $[s(t)]$.

$$|vc| = (v_x^2 + v_y^2 + v_z^2)^{\frac{1}{2}}$$

$$|vc| = \frac{ds}{dt}$$

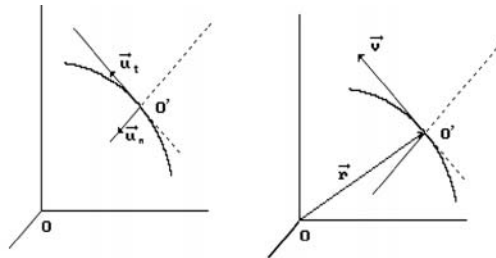


FIGURA 55. VECTOR UNITARIO TANGENTE Y NORMAL EN UN HIPERCUBO TRIDIMENSIONAL.

Del mismo modo podemos determinar la aceleración clínica en función de sus componentes hipercúbicas (x, y, z, \dots, n) y sus componentes intrínsecas $\mathbf{ac}(a_t, a_n)$:

$$\vec{v} = \frac{d\vec{r}}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta \vec{r}}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta \vec{r}}{\Delta s} * \frac{\Delta s}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta s}{\Delta t} * \frac{\Delta \vec{r}}{\Delta s} = \frac{ds}{dt} * \frac{\Delta \vec{r}}{\Delta s}; \rightarrow \frac{\Delta \vec{r}}{\Delta s} \left\{ \begin{array}{l} \text{módulo} \equiv \frac{|\Delta \vec{r}|}{\Delta s} = 1 \\ \text{dirección tangente trayectoria} \\ \text{sentido el del movimiento} \end{array} \right\} \equiv \vec{u}_t$$

$$\vec{v} = \frac{ds}{dt} \vec{u}_t, v = \frac{ds}{dt}, \vec{v} = v \vec{u}_t; \vec{a} = \frac{d\vec{v}}{dt} = \frac{dv}{dt} \vec{u}_t + v \frac{d\vec{u}_t}{dt} = \frac{dv}{dt} \vec{u}_t + \frac{v^2}{R} \vec{u}_n = a_t \vec{u}_t + a_n \vec{u}_n; \left\{ \begin{array}{l} a_t = \frac{dv}{dt} \\ a_n = \frac{v^2}{R} \\ a = \sqrt{a_t^2 + a_n^2} \end{array} \right.$$

Si conocemos éstas últimas, tenemos la posibilidad de analizar de forma independiente los cambios del módulo de la velocidad de cambio clínico $(a_t = \frac{dv}{dt})$ de los cambios de la dirección de la velocidad de cambio clínico $(a_n = \frac{v^2}{R})$.

En caso de que un paciente presente un movimiento clínico recto no existirá aceleración normal, al no existir cambios en la dirección de la velocidad.

6.1.8. CINEMÁTICA CLÍNICA VECTORIAL. CONCLUSIONES:

El Universo Clínico Hipercúbico y la Cinemática Clínica Vectorial son aportaciones únicas e innovadoras de este trabajo de investigación y llevan implícito todo un futuro campo de investigación y desarrollo. Si bien en este apartado se han presentado muchos de sus postulados y aplicaciones, en el estudio de cohortes únicamente se analizarán algunos de sus aspectos de forma comparativa desde el punto de vista estadístico con variables de salida evolutivas clínicamente relevantes, como puede ser el tiempo de estancia hospitalaria, por ejemplo, para el cual es muy útil el uso de la fórmula para la obtención del tiempo en base a la velocidad, aceleración y posición inicial, según se ha visto previamente (lo que ofrece la solución a uno de los objetivos planteados en el presente proyecto de investigación).

6.2. CAPTURA DE PANTALLA DE HIPERCUBO TRIDIMENSIONAL DESARROLLADO EN MATLAB.

Aunque previamente se ha expuesto en detalle la estructura del modelo hipercúbico, con ejemplos asociados, así como el desarrollo conceptual que hemos denominado “Cinemática Clínica Vectorial”, se adjunta a continuación una copia de pantalla del sistema funcionando en soporte MatLab mediante la herramienta Plot Tools. Por razones de simplificación se ha escogido el hipercubo de monitorización de 3 variables respiratorias para mostrar el funcionamiento del programa. Para cada uno de los módulos las pantallas mostradas son similares.

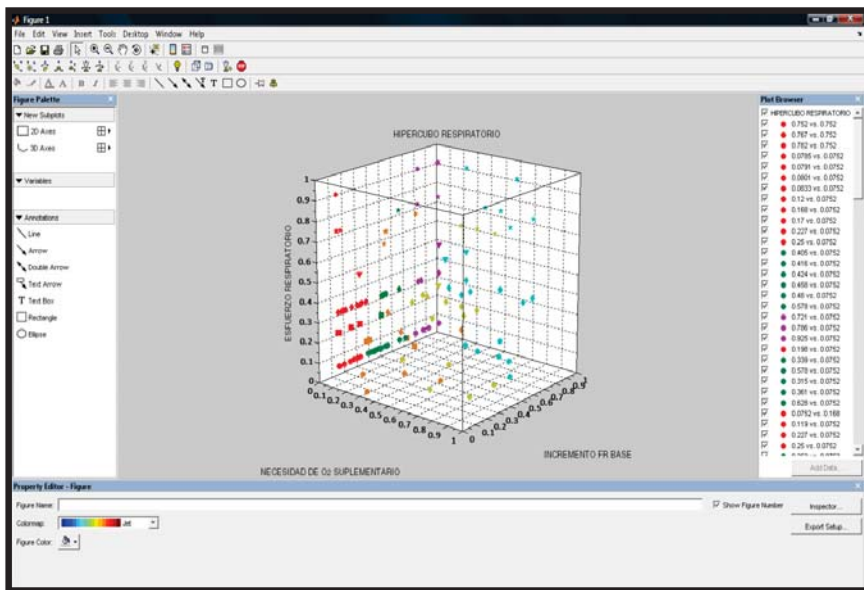


FIGURA 56. PANTALLA DE VISUALIZACIÓN GRÁFICA DEL HIPERCUBO DE TRES VARIABLES PARA MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA, CON LAS HERRAMIENTAS DE EDICIÓN DEL MISMO.

7. RESULTADOS (III). DATOS PROCEDENTES DEL ESTUDIO DE COHORTES PARA VALIDACIÓN DEL SISTEMA.

“El estudiante debería tener siempre presente que realizar deducciones estadísticas a partir de los datos es algo que no sigue estrictamente un planteamiento matemático. Los modelos son subjetivos y la conclusión resultante depende en gran medida del modelo elegido. Dos expertos en estadística podrían elegir modelos diferentes para aplicarlos a la misma situación y realizar deducciones a partir de exactamente los mismos datos. La mayoría de los expertos en estadística utilizarían algún tipo de diagnóstico de modelos para ver si los modelos elegidos son razonables, pero hemos de reconocer que puede haber diferencias entre las conclusiones de estos expertos”.

ROBERT V. HOGG & ALLEN T. CRAIG. INTRODUCCIÓN A LA ESTADÍSTICA MATEMÁTICA.

A medida que las ciencias han tenido un mayor desarrollo, el concepto que ha ido ganando más terreno, quizás hasta abarcarlo totalmente, es la idea de que nuestras leyes son sólo aproximaciones.

WILLIAM JAMES. PRAGMATISMO.

7.1. ESTUDIO DE COHORTES. ESTUDIO DESCRIPTIVO

7.1.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyeron inicialmente en el estudio 238 pacientes, número superior al tamaño muestral considerado inicialmente (200 pacientes) y superior al calculado teniendo en cuenta un 15% de pérdidas (230 pacientes). Del total de pacientes se consideraron finalmente en el estudio 207 pacientes, existiendo 31 pérdidas relacionadas con la ausencia de variables analíticas completas, por muestra insuficiente, o por presentar durante el proceso diagnóstico y/o durante la evolución alguno de los criterios de exclusión del estudio.

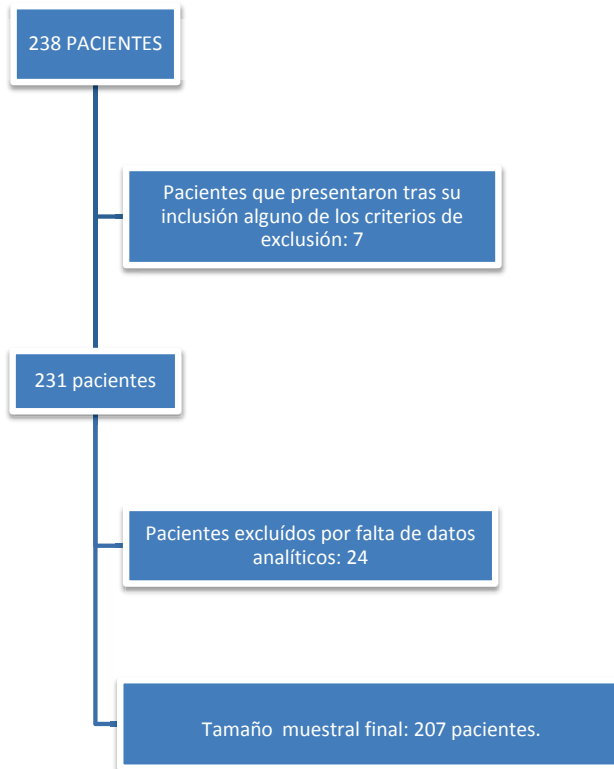


FIGURA 57. PACIENTES INCLUIDOS.

7.1.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO:

7.1.2.1. VARIABLE EDAD:

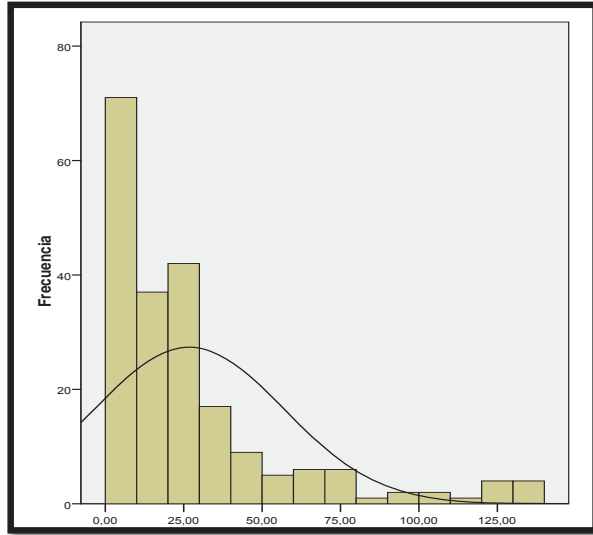


FIGURA 58. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE EDAD (MESES).

		Estadístico	Error típico
Media		26,7560	2,09728
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	22,6212	
	Límite superior	30,8909	
Media recortada al 5%		22,8086	
Mediana		18,9600	
Varianza		910,507	
Desviación típica		30,17461	
Mínimo		1,00	
Máximo		140,00	
Rango		139,00	
Amplitud intercuartil		25,20	
Asimetría		1,961	,169
Curtosis		3,681	,337

TABLA 52. VARIABLE EDAD. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

7.1.2.2. VARIABLE SEXO:

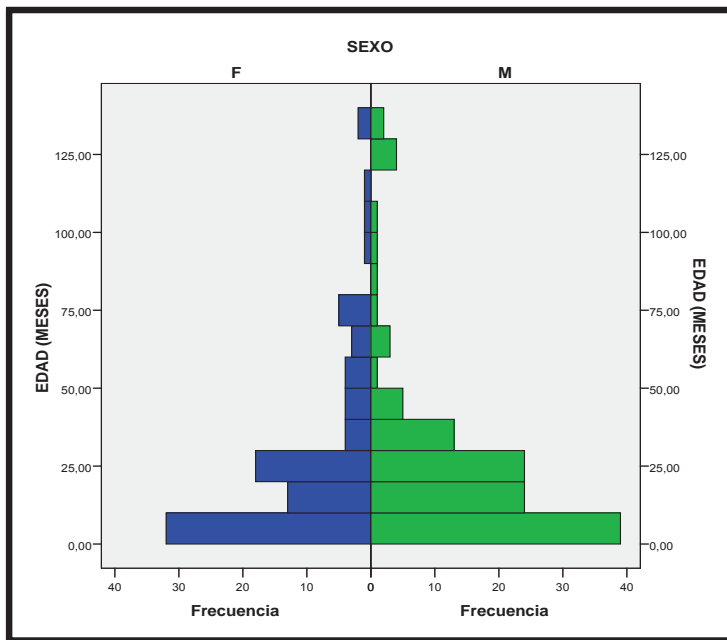


FIGURA 59. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE SEXO EN FUNCIÓN DE LA EDAD.

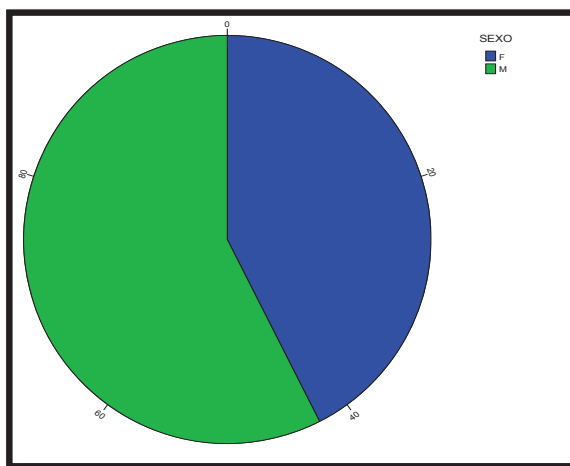


FIGURA 60. GRÁFICO DE SECTORES / POLAR DE LA VARIABLE SEXO.

	Frecuencia	Porcentaje
F (Femenino)	88	42,5
M (Masculino)	119	57,5
Total	207	100,0

TABLA 53. VARIABLE SEXO. FRECUENCIAS.

7.1.2.3. VARIABLE FRECUENCIA RESPIRATORIA:

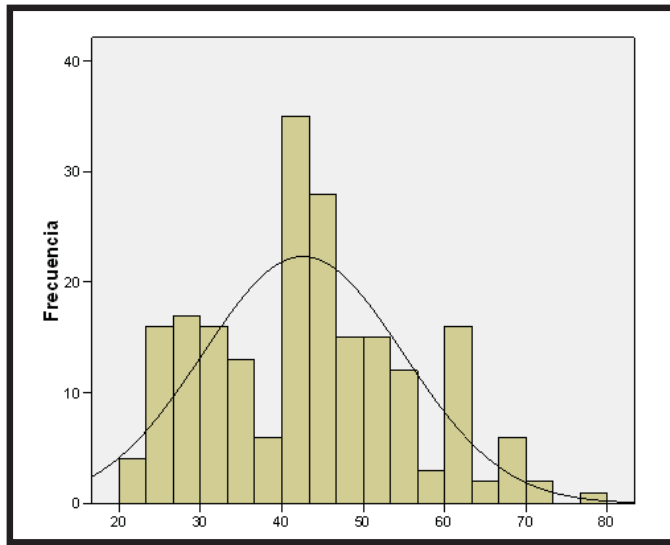


FIGURA 61. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE FRECUENCIA RESPIRATORIA.

Media	42,61
Error típico de la media	,857
Mediana	42,00
Moda	40
Desviación típica	12,324
Varianza	151,870
Asimetría	,333
Error típico de asimetría	,169

TABLA 54. VARIABLE FRECUENCIA RESPIRATORIA. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS (I).

Curtosis		-,386
Error típ. de curtosis		,337
Rango		60
Mínimo		20
Máximo		80
Percentiles	10	26,80
	20	30,00
	25	32,00
	30	36,00
	40	40,00
	50	42,00
	60	44,00
	70	48,00
	75	50,00
	80	54,00
	90	60,00

TABLA 55. VARIABLE FRECUENCIA RESPIRATORIA. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS (II).

7.1.2.4. VARIABLE FRECUENCIA CARDIACA:

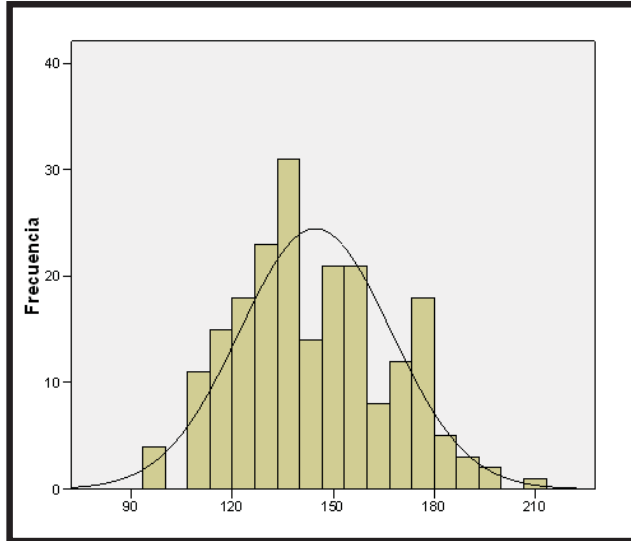


FIGURA 62. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE FRECUENCIA CARDIACA.

Media		144,68
Error típico de la media		1,564
Mediana		143,00
Moda		130
Desviación típica		22,498
Varianza		506,160
Asimetría		,268
Error típico de asimetría		,169
Curtosis		-,436
Error típico de curtosis		,337
Rango		112
Mínimo		95
Máximo		207
Percentiles	10	116,00
	20	125,00
	25	128,00
	30	130,00
	40	136,00
	50	143,00
	60	150,00
	70	155,00
	75	160,00
	80	166,80
	90	176,00

TABLA 56. VARIABLE FRECUENCIA CARDIACA. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

7.1.2.5. VARIABLE SIBILANCIAS:

	Frecuencia	Porcentaje
FIN ESPIRACION	29	14,0
INSPIRACION Y ESPIRACION	7	3,4
NO	141	68,1
TODA LA ESPIRACION	30	14,5
Total	207	100,0

TABLA 57. VARIABLE SIBILANCIAS. FRECUENCIAS.

7.1.2.6. VARIABLE VENTILACIÓN:

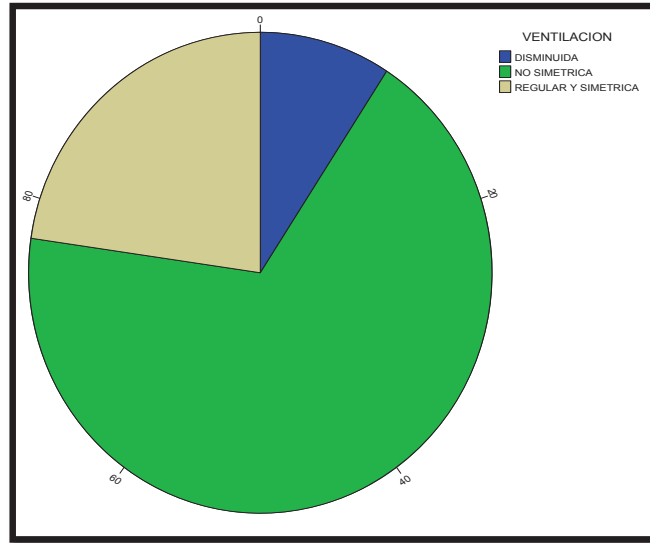


FIGURA 63. GRÁFICO DE SECTORES / POLAR DE LA VARIABLE VENTILACIÓN.

	Frecuencia	Porcentaje
DISMINUIDA	19	9,2
NO SIMETRICA	141	68,1
REGULAR Y SIMETRICA	47	22,7
Total	207	100,0

TABLA 58. VARIABLE VENTILACIÓN. FRECUENCIAS.

7.1.2.7. VARIABLE CIANOSIS:

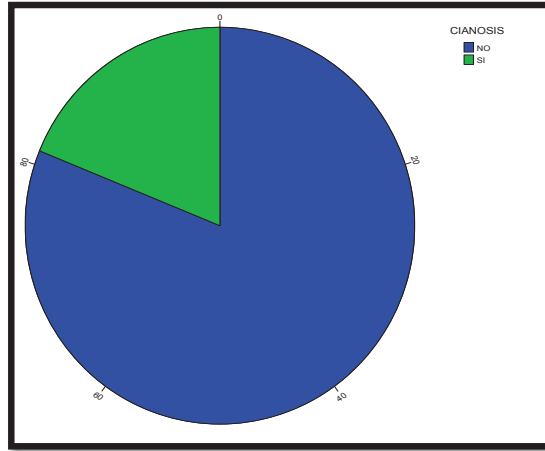


FIGURA 64. GRÁFICO DE SECTORES / POLAR DE LA VARIABLE CIANOSIS.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	168	81,2
SI	39	18,8
Total	207	100,0

TABLA 59. VARIABLE CIANOSIS. FRECUENCIAS.

7.1.2.8. VARIABLE SATURACIÓN DE OXÍGENO SIN O₂ SUPLEMENTARIO:

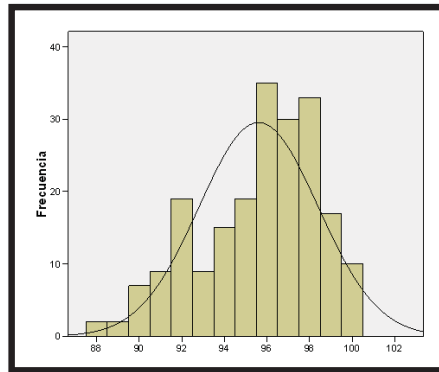


FIGURA 65. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE SATURACIÓN DE OXÍGENO SIN OXÍGENO SUPLEMENTARIO.

Media		95,60
Error típico de la media		,194
Mediana		96,00
Moda		96
Desviación típica		2,795
Varianza		7,813
Asimetría		-,589
Error típico de asimetría		,169
Curtosis		-,395
Error típico de curtosis		,337
Rango		12
Mínimo		88
Máximo		100
Percentiles	10	91,80
	20	93,00
	25	94,00
	30	94,00
	40	96,00
	50	96,00
	60	97,00
	70	97,00
	75	98,00
	80	98,00
	90	99,00

TABLA 60. VARIABLE SATURACIÓN DE OXÍGENO SIN OXÍGENO SUPLEMENTARIO. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

7.1.2.9. VARIABLE SATURACIÓN DE OXÍGENO CON O₂ SUPLEMENTARIO:

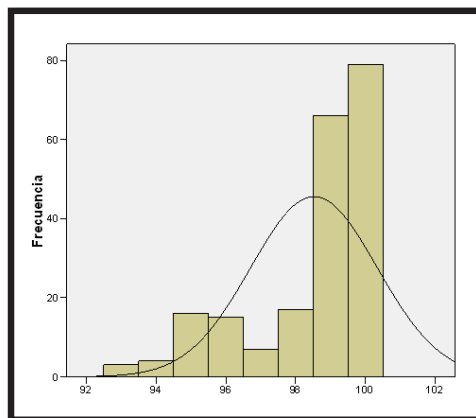


FIGURA 66. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE SATURACIÓN DE OXÍGENO CON OXÍGENO SUPLEMENTARIO.

Media		98,52
Error típico de la media		,126
Mediana		99,00
Moda		100
Desviación típica		1,811
Varianza		3,280
Asimetría		-1,303
Error típico de asimetría		,169
Curtosis		,649
Rango		7
Mínimo		93
Máximo		100
Percentiles	10	95,00
	20	97,00
	25	98,00
	30	98,40
	40	99,00
	50	99,00
	60	99,00
	70	100,00
	75	100,00
	80	100,00
	90	100,00

TABLA 61. VARIABLE SATURACIÓN DE OXÍGENO CON OXÍGENO SUPLEMENTARIO. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

7.1.2.10. VARIABLE RETRACCIONES - TIRAJE:

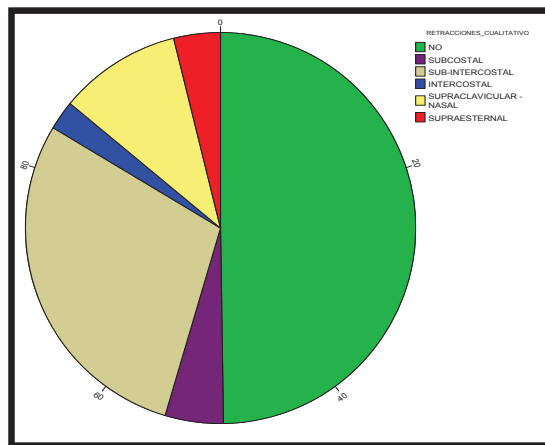


FIGURA 67. GRÁFICO DE SECTORES / POLAR DE LA VARIABLE TIRAJE.

	Frecuencia	Porcentaje
INTERCOSTAL	5	2,4
NO	103	49,8
SUB-INTERCOSTAL	60	29,0
SUBCOSTAL	10	4,8
SUPRACLAVICULAR - NASAL	21	10,1
SUPRAESTERNAL	8	3,9

TABLA 62. VARIABLE RETRACCIONES - TIRAJE. FRECUENCIAS.

7.1.2.11.VARIABLE ACTIVIDAD DEL ESTERNOCLEIDOMASTOIDEO:

	Frecuencia	Porcentaje
AUMENTO	4	1,9
DUDOSO AUMENTO	25	12,1
NO	177	85,5
SI	1	,5

TABLA 63. VARIABLE ACTIVIDAD DEL ESTERNOCLEIDOMASTOIDEO. FRECUENCIAS.

7.1.2.12.VARIABLE PUNTUACIÓN EN ESCALA DE WOOD-DOWNES-FERRES:

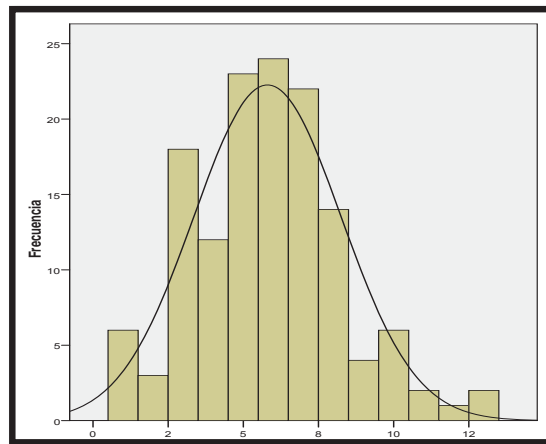


FIGURA 68. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE WOOD-DOWNES-FERRES.

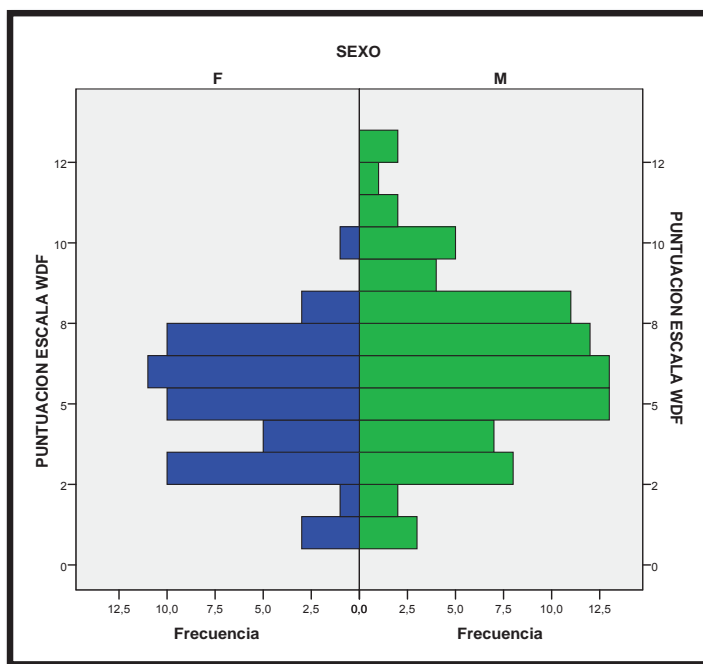


FIGURA 69. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE WOOD-DOWNES-FERRES EN RELACIÓN CON EL SEXO.

	Frecuencia	Porcentaje
GRAVE	29	14,0
LEVE	27	13,0
MODERADO	81	39,1
NO PROCEDE	70	33,8

TABLA 64. VARIABLE PUNTUACIÓN CUALITATIVA DE WOOD-DOWNES-FERRES. FRECUENCIAS.

Media		5,80
Error típ. de la media		,210
Mediana		6,00
Moda		6
Desv. típ.		2,455
Varianza		6,027
Asimetría		,361
Error típ. de asimetría		,207
Curtosis		,321
Error típ. de curtosis		,411
Rango		12
Mínimo		1
Máximo		13
Suma		795
Percentiles	10	3,00
	20	3,60
	25	4,00
	30	5,00
	40	5,00
	50	6,00
	60	6,00
	70	7,00
	75	7,00
	80	8,00
	90	9,00

TABLA 65. VARIABLE PUNTUACIÓN DE WOOD-DOWNES-FERRES. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

7.1.2.13. VARIABLES RELACIONADAS CON LA PRESENCIA RADIOLÓGICA DE INFILTRADO:

	Frecuencia	Porcentaje
INFILTRADO	124	59,9
INTERSTICIAL	1	,5
PERIBRONQUIAL	82	39,6

TABLA 66. VARIABLE NATURALEZA DEL INFILTRADO. FRECUENCIAS.

Media		,88
Error típ. de la media		,063
Mediana		1,00
Moda		1
Desv. típ.		,903
Varianza		,815
Asimetría		1,080
Error típ. de asimetría		,169
Curtosis		1,515
Error típ. de curtosis		,337
Rango		5
Mínimo		0
Máximo		5
Suma		182
Percentiles	10	,00
	20	,00
	25	,00
	30	,00
	40	1,00
	50	1,00
	60	1,00
	70	1,00
	75	1,00
	80	2,00
	90	2,00

TABLA 67. VARIABLE NÚMERO DE LÓBULOS AFECTOS. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

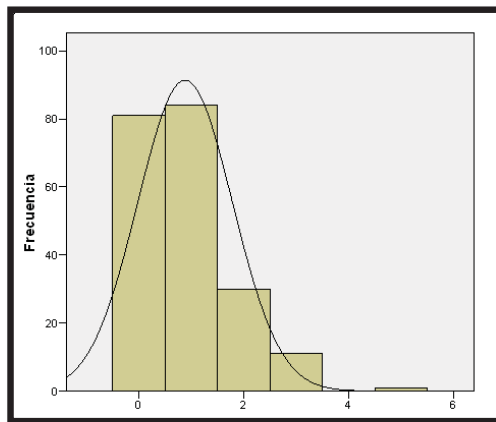


FIGURA 70. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE NÚMERO DE LÓBULOS AFECTOS.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	165	79,7
SI	42	20,3

TABLA 68. VARIABLE AFECTACIÓN MULTILOBAR. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
BASAL BILATERAL	8	3,9
BASAL BILATERAL Y LOBULO MEDIO	7	3,4
BASAL DERECHA	18	8,7
BASAL DERECHA Y LOBULO MEDIO	3	1,4
BASAL DERECHA Y LOBULO MEDIO Y LINGULA	3	1,4
BASAL DERECHA Y SUPERIOR DERECHA	1	,5
BASAL IZQUIERDA	32	15,5
BASAL IZQUIERDA Y LINGULA	1	,5
BASAL IZQUIERDA Y LOBULO MEDIO	5	2,4
BASAL IZQUIERDA Y SUPERIOR DERECHA	2	1,0
BASAL IZQUIERDA Y SUPERIOR DERECHA Y LOBULO MEDIO	1	,5
BASAL IZQUIERDA Y SUPERIOR IZQUIERDA	4	1,9
INTERSTICIAL BILATERAL	1	,5
LINGULA	1	,5
LINGULA Y LOBULO MEDIO	1	,5
LOBULO MEDIO	8	3,9
PERIBRONQUIAL	81	39,1
SUPERIOR DERECHA	20	9,7
SUPERIOR DERECHA Y LINGULA	3	1,4
SUPERIOR DERECHA Y LOBULO MEDIO	2	1,0
SUPERIOR IZQUIERDA	3	1,4
SUPERIOR IZQUIERDA Y LINGULA	2	1,0

TABLA 69. VARIABLE LOCALIZACIÓN DEL INFILTRADO. FRECUENCIAS.

7.1.2.14.VARIABLES INTERMEDIAS OBTENIDAS MEDIANTE EL SISTEMA DE INFERENCIA DIFUSO:

		NECESIDAD DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO	INCREMENTO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA BASE
Media		20,7741	39,0445
Error típ. de la media		1,50979	2,07681
Mediana		7,5200	26,8000
Moda		7,52	7,52
Desv. típ.		21,72211	29,88014
Varianza		471,850	892,823
Asimetría		1,338	,563
Error típ. de asimetría		,169	,169
Curtosis		,308	-1,056
Error típ. de curtosis		,337	,337
Rango		67,48	84,98
Mínimo		7,52	7,52
Máximo		75,00	92,50
Suma		4300,24	8082,21
Percentiles	10	7,5200	7,5200
	20	7,5200	7,9100
	25	7,5200	7,9100
	30	7,5200	12,7600
	40	7,5200	24,2000
	50	7,5200	26,8000
	60	7,5200	44,9800
	70	27,9000	57,8000
	75	27,9000	57,8000
	80	41,5000	72,1000
	90	54,6200	92,5000

TABLA 70. VARIABLES INTERMEDIAS OBTENIDAS MEDIANTE EL SISTEMA DE INFERENCIA DIFUSO. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

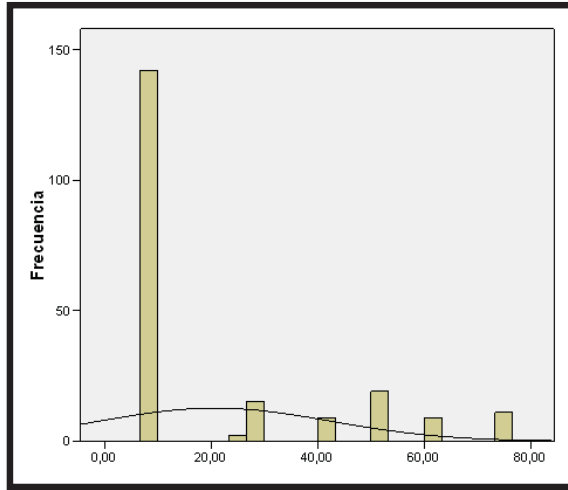


FIGURA 71. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE NECESIDAD DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO.

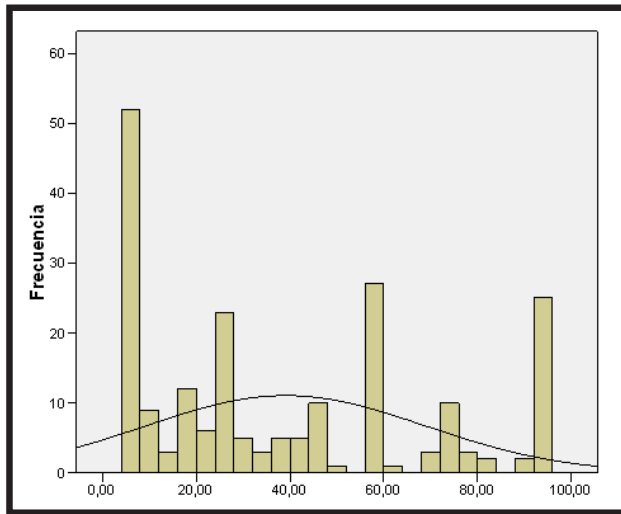


FIGURA 72. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE INCREMENTO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA BASE.

7.1.2.15. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO:

	Frecuencia	Porcentaje
NO	57	27,5
SI	150	72,5

TABLA 71. VARIABLE ANTIOTBIOTERAPIA INDICADA POR EL FACULTATIVO. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
BETA-LACTÁMICO	50	24,2
BETA-LACTÁMICO + CEFALOSPORINA	2	1,0
BETA-LACTÁMICO + MACRÓLIDO	5	2,4
CEFALOSPORINA	29	14,0
INHIBIDOR BETA-LACTAMASAS	41	19,8
INHIBIDOR BETA-LACTAMASAS + MACRÓLIDO	6	2,9
MACRÓLIDO	17	8,2
NO	57	27,5

TABLA 72. VARIABLE TIPO DE ANTIOTBIOTERAPIA INDICADA POR EL FACULTATIVO. FRECUENCIAS.

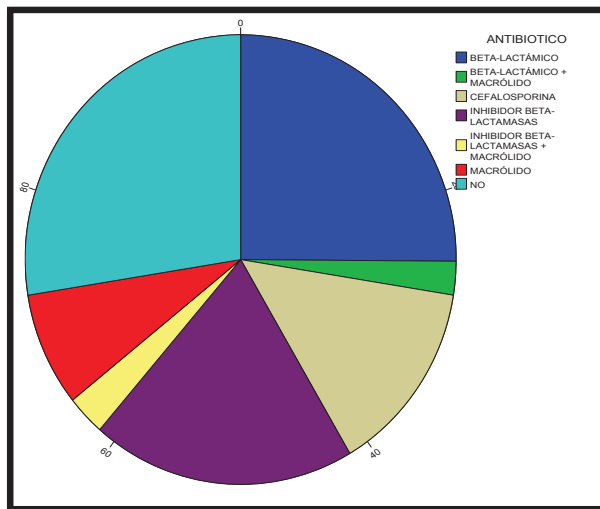


FIGURA 73. DIAGRAMA DE SECTORES / POLAR DE LA VARIABLE TIPO DE ANTIOTBIOTERAPIA INDICADA.

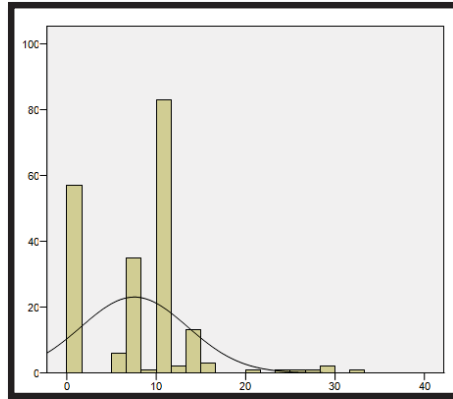


FIGURA 74. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.

Media		7,55
Error típ. de la media		,415
Mediana		10,00
Moda		10
Desv. típ.		5,974
Varianza		35,686
Asimetría		,893
Error típ. de asimetría		,169
Curtosis		2,583
Error típ. de curtosis		,337
Rango		33
Mínimo		0
Máximo		33
Suma		1563
Percentiles	10	,00
	20	,00
	25	,00
	30	5,40
	40	7,00
	50	10,00
	60	10,00
	70	10,00
	75	10,00
	80	10,00
	90	14,00

TABLA 73. VARIABLE DÍAS DE ANTIBIOTERAPIA. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

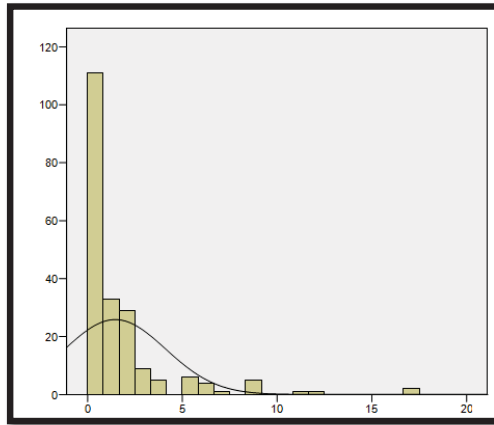


FIGURA 75. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE OXIGENOTERAPIA.

Media		1,46
Error típ. de la media		,185
Mediana		,00
Moda		0
Desv. típ.		2,664
Varianza		7,098
Asimetría		3,185
Error típ. de asimetría		,169
Curtosis		12,625
Error típ. de curtosis		,337
Rango		17
Mínimo		0
Máximo		17
Suma		302
Percentiles	10	,00
	20	,00
	25	,00
	30	,00
	40	,00
	50	,00
	60	1,00
	70	2,00
	75	2,00
	80	2,00
	90	4,20

TABLA 74. VARIABLE DÍAS DE OXIGENOTERAPIA. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

	Frecuencia	Porcentaje
FLUIDOTERAPIA	70	33,8
NO	137	66,2

TABLA 75. VARIABLE FLUIDOTERAPIA. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	141	68,1
SI	66	31,9

TABLA 76. VARIABLE SIBILANCIAS A LOS 4 DÍAS DE LA VALORACIÓN INICIAL. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	159	76,8
SI	48	23,2

TABLA 77. VARIABLE SIBILANCIAS A LOS 11 DÍAS DE LA VALORACIÓN INICIAL. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	199	96,1
SI	8	3,9

TABLA 78. VARIABLE TRATAMIENTO CORTICOIDEO INHALADO A LOS 4 DÍAS DE LA VALORACIÓN INICIAL. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	199	96,1
SI	8	3,9

TABLA 79. VARIABLE TRATAMIENTO CORTICOIDEO INHALADO A LOS 11 DÍAS DE LA VALORACIÓN INICIAL. FRECUENCIAS.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	167	80,7
SI	40	19,3

TABLA 80. VARIABLE TRATAMIENTO CORTICOIDEO ORAL A LOS 4 DÍAS DE LA VALORACIÓN INICIAL. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	199	96,1
SI	8	3,9

TABLA 81. VARIABLE TRATAMIENTO CORTICOIDEO ORAL A LOS 11 DÍAS DE LA VALORACIÓN INICIAL. FRECUENCIAS.

		BRONCODILATADORES	ADRENALINA
Media		3,3527	,1353
Error típ. de la media		,38073	,03631
Mediana		,0000	,0000
Moda		,00	,00
Desv. típ.		5,47778	,52238
Varianza		30,006	,273
Asimetría		1,597	7,589
Error típ. de asimetría		,169	,169
Curtosis		1,440	77,926
Error típ. de curtosis		,337	,337
Rango		20,00	6,00
Mínimo		,00	,00
Máximo		20,00	6,00
Suma		694,00	28,00
Percentiles	10	,0000	,0000
	20	,0000	,0000
	25	,0000	,0000
	30	,0000	,0000
	40	,0000	,0000
	50	,0000	,0000
	60	,0000	,0000
	70	3,6000	,0000
	75	6,0000	,0000
	80	7,0000	,0000
	90	14,0000	1,0000

TABLA 82. VARIABLES DÍAS DE TRATAMIENTO CON ADRENALINA Y CON BRONCODILATADORES. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

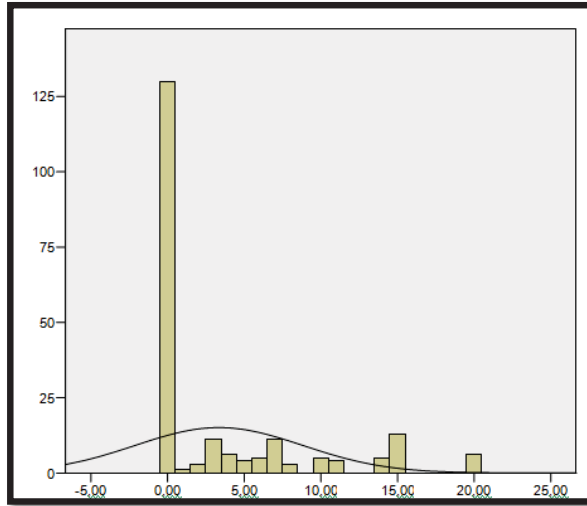


FIGURA 76. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE TRATAMIENTO BRONCODILATADOR.

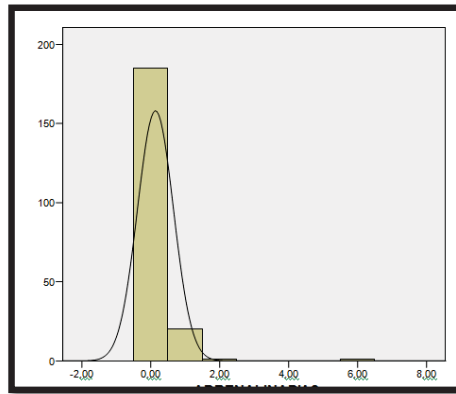


FIGURA 77. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE TRATAMIENTO CON ADRENALINA.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	191	92,3
SI, DRENAJE	6	2,9
SI, NO TRATAMIENTO	10	4,8

TABLA 83. VARIABLE DERRAME PLEURAL. PRESENCIA Y TRATAMIENTO PRECISADO. FRECUENCIAS.

7.1.2.16. VARIABLE FIEBRE:

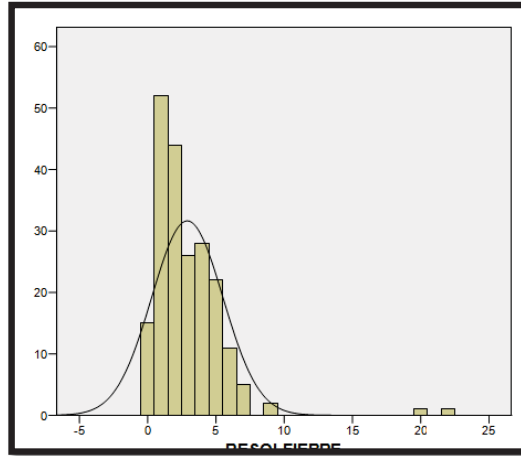


FIGURA 78. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE RESOLUCIÓN DE LA FIEBRE (DÍAS).

Media		2,90
Error típ. de la media		,181
Mediana		2,00
Moda		1
Desv. típ.		2,609
Varianza		6,806
Asimetría		3,469
Error típ. de asimetría		,169
Rango		22
Mínimo		0
Máximo		22
Suma		601
Percentiles	10	1,00
	20	1,00
	25	1,00
	30	1,00
	40	2,00
	50	2,00
	60	3,00
	70	4,00
	75	4,00
	80	5,00
	90	5,20

TABLA 84. VARIABLE DÍAS HASTA RESOLUCIÓN DE LA FIEBRE. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

7.1.2.17. VARIABLES RELACIONADAS CON EL DESTINO Y ESTANCIA HOSPITALARIA:

		Frecuencia	Porcentaje
Categoría	CUIDADOS INTENSIVOS	6	2,9
	DOMICILIO	28	13,5
	HOSPITAL	173	83,6

TABLA 85. VARIABLE DESTINO INICIAL. FRECUENCIAS.

		Frecuencia	Porcentaje
Categoría	NO	175	84,5
	SI	32	15,5

TABLA 86. VARIABLE REHOSPITALIZACIÓN EN PRIMERAS 36 HORAS. FRECUENCIAS.

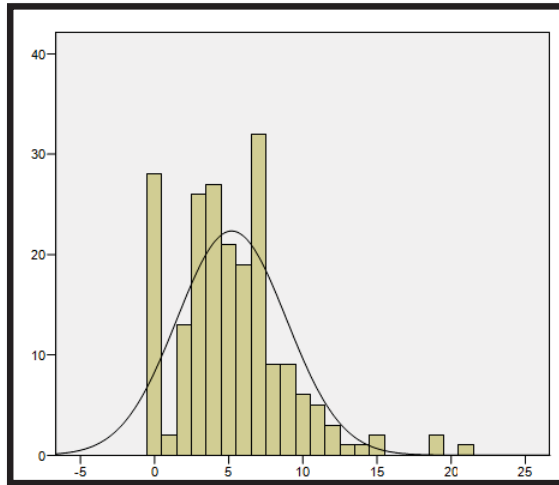


FIGURA 79. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE INGRESO HOSPITALARIO REALES.

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

	DIAS DE INGRESO REALES	DIAS DE INGRESO TOTALES CON REINGRESO	DIA CON ALTA INDICADA SEGÚN O2	DIA CON ALTA INDICADA SEGÚN O2, DERRAME Y FLUIDOS	DIA CON ALTA INDICADA SEGÚN O2, FIEBRE, DERRAME Y FLUIDOS
Media	5,20	5,95	3,94	4,05	4,47
Error típ. de la media	,257	,239	,249	,243	,259
Mediana	5,00	6,00	4,00	4,00	5,00
Moda	7	7	0	0	0
Desv. típ.	3,696	3,440	3,579	3,499	3,732
Varianza	13,658	11,837	12,812	12,245	13,930
Asimetría	1,054	1,018	,746	,759	,951
Error típ. de asimetría	,169	,169	,169	,169	,169
Curtosis	2,422	2,813	,837	1,031	3,171
Error típ. de curtosis	,337	,337	,337	,337	,337
Rango	21	21	18	18	23
Mínimo	0	0	0	0	0
Máximo	21	21	18	18	23
Suma	1077	1231	816	839	926
Percentiles					
	10	2,00	,00	,00	,00
	20	3,00	2,00	,00	,00
	25	4,00	3,00	,00	,00
	30	4,00	3,00	2,00	2,00
	40	5,00	4,00	3,00	4,00
	50	6,00	5,00	4,00	5,00
	60	7,00	6,00	5,00	5,00
	70	7,00	7,00	6,00	6,60
	75	7,00	7,00	6,00	7,00
	80	8,00	7,00	7,00	7,00
	90	10,00	10,00	9,00	9,00

TABLA 87. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA REAL Y DE ACUERDO CON LOS CRITERIOS DE ALTA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

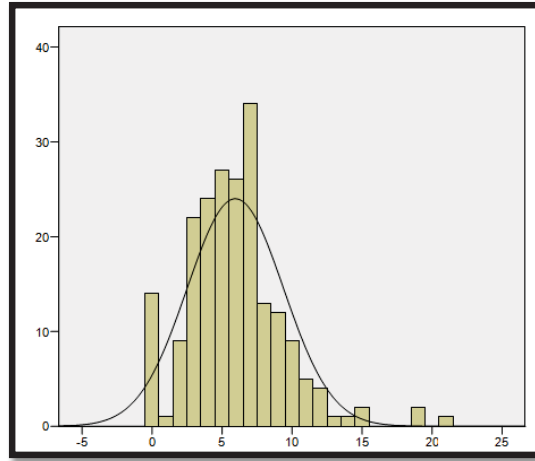


FIGURA 80. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE INGRESO HOSPITALARIO REALES CORREGIDOS CON LOS DÍAS TRAS REINGRESO EN EL TOTAL DE CASOS.

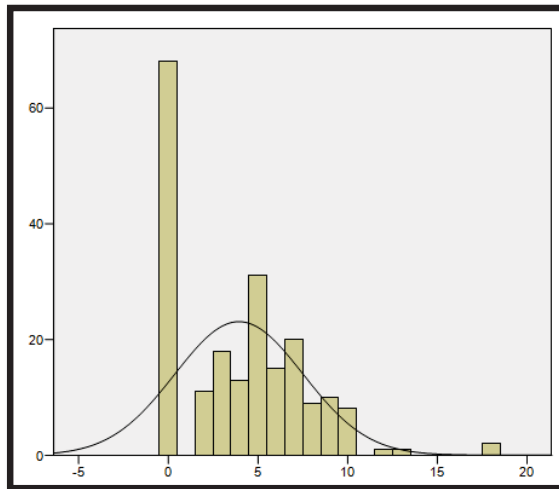


FIGURA 81. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE INGRESO HOSPITALARIO CORREGIDOS DE ACUERDO CON LA NECESIDAD DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO.

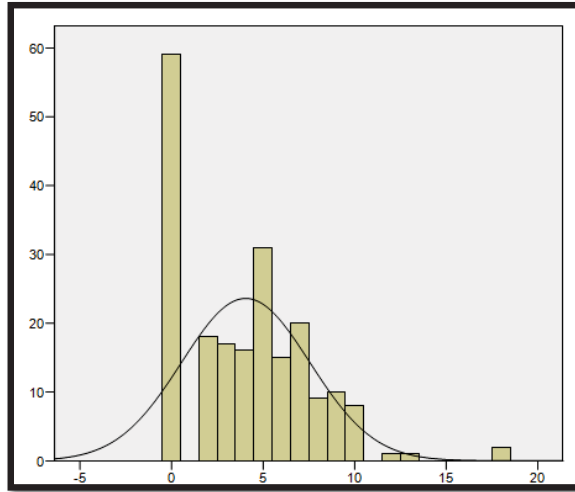


FIGURA 82. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE INGRESO HOSPITALARIO CORREGIDOS DE ACUERDO CON LA NECESIDAD DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO, FLUIDOTERAPIA Y NECESIDAD DE DRENAJE DE DERRAME PLEURAL.

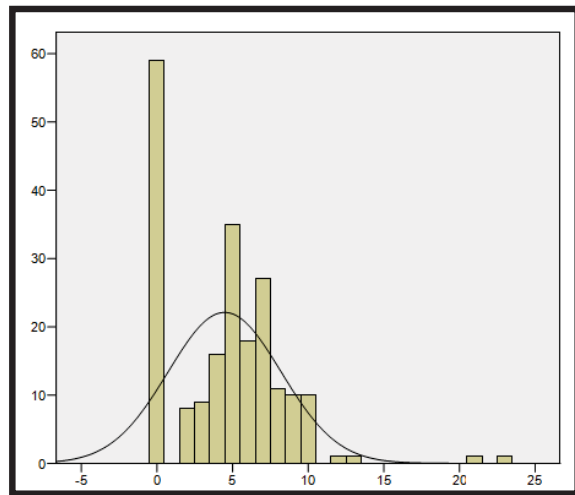


FIGURA 83. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE DÍAS DE INGRESO HOSPITALARIO CORREGIDOS DE ACUERDO CON LA NECESIDAD DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO, FLUIDOTERAPIA, NECESIDAD DE DRENAJE DE DERRAME PLEURAL Y RESOLUCIÓN DE FIEBRE.

	Frecuencia	Porcentaje
CUIDADOS INTENSIVOS	9	4,3
DOMICILIO	14	6,8
INGRESO	171	82,6
INGRESO TARDIO	13	6,3

TABLA 88. VARIABLE DESTINO FINAL. FRECUENCIAS.

7.1.2.18. VARIABLES DIFUSAS DE SALIDA:

		COMPROMISO RESPIRATORIO DIFUSO	INTENSIDAD DE CONTROL DIFUSO
Media		37,5448	46,6244
Error típ. de la media		2,05261	2,16157
Mediana		35,3000	50,0000
Moda		7,52	7,52
Desv. típ.		29,53194	31,09954
Varianza		872,136	967,181
Asimetría		,435	-,120
Error típ. de asimetría		,169	,169
Curtosis		-1,161	-1,472
Error típ. de curtosis		,337	,337
Rango		84,98	84,98
Mínimo		7,52	7,52
Máximo		92,50	92,50
Suma		7771,77	9651,26
Percentiles	10	7,5200	7,5200
	20	7,5200	7,5200
	25	7,5200	7,5200
	30	7,5200	7,5200
	40	8,4540	50,0000
	50	35,3000	50,0000
	60	45,0000	50,6000
	70	57,4000	75,0000
	75	61,0000	75,0000
	80	68,1600	75,0000
	90	80,5000	92,5000

TABLA 89. VARIABLES DE SALIDA DIFUSAS. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

	Frecuencia	Porcentaje
CRITICO	17	8,2
GRAVE-CRITICO	3	1,4
GRAVE - CRITICO	1	,5
GRAVE	19	9,2
LEVE-MODERADO -- MODERADO	8	3,9
LEVE-MODERADO - MODERADO	9	4,3
LEVE-MODERADO	4	1,9
LEVE - LEVE - MODERADO	1	,5
LEVE	84	40,6
MODERADO-GRAVE - GRAVE	4	1,9
MODERADO-GRAVE	11	5,3
MODERADO - GRAVE	4	1,9
MODERADO - MODERADO-GRAVE	5	2,4
MODERADO - MODERADO GRAVE	1	,5
MODERADO	36	17,4

TABLA 90. VARIABLE DE SALIDA COMPROMISO RESPIRATORIO DIFUSO. FRECUENCIAS.

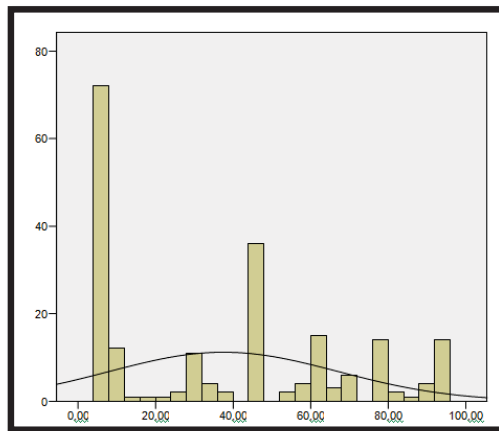


FIGURA 84. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE COMPROMISO RESPIRATORIO DIFUSO.

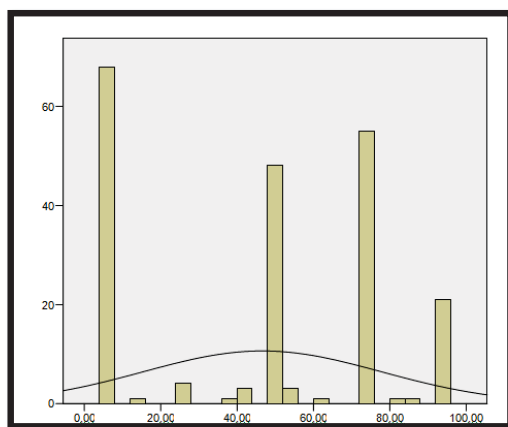


FIGURA 85. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE INTENSIDAD DE CONTROL DIFUSO.

7.1.2.19. VARIABLES ANALÍTICAS:

		LEUCOCITOS TOTALES	NEUTRÓFILOS TOTALES	PCR	PCT
Media		14045,9517	8632,2947	69,1034	1,8111
Error típ. de la media		498,76931	459,87081	5,72603	,29881
Mediana		12900,0000	6972,0000	40,0000	,2500
Moda		6700,00	2600,00	14,00	,10
Desv. típ.		7176,04068	6616,38876	82,38329	4,29913
Varianza		51495559,862	43776600,199	6787,007	18,483
Asimetría		,938	1,258	2,193	4,733
Error típ. de asimetría		,169	,169	,169	,169
Rango		32400,00	30590,00	415,00	33,84
Mínimo		3000,00	190,00	,00	,06
Máximo		35400,00	30780,00	415,00	33,90
Percentiles	10	5848,0000	2258,0000	7,0000	,1000
	20	7720,0000	3060,0000	13,9200	,1000
	25	8200,0000	3510,0000	17,0000	,1000
	30	9400,0000	3821,6000	23,0000	,1300
	40	10700,0000	5116,0000	29,0000	,2000
	50	12900,0000	6972,0000	40,0000	,2500
	60	14680,0000	8480,0000	56,0000	,5000
	70	16360,0000	10449,6000	75,0000	,9000
	75	17300,0000	11150,0000	83,0000	1,5000
	80	19680,0000	13757,2000	95,4000	2,0000
	90	24060,0000	18820,0000	167,5600	5,4600

TABLA 91. VARIABLES ANALÍTICAS. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

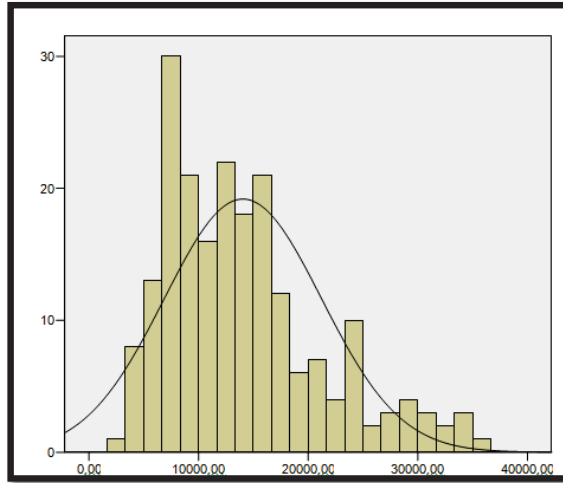


FIGURA 86. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE LEUCOCITOS TOTALES.

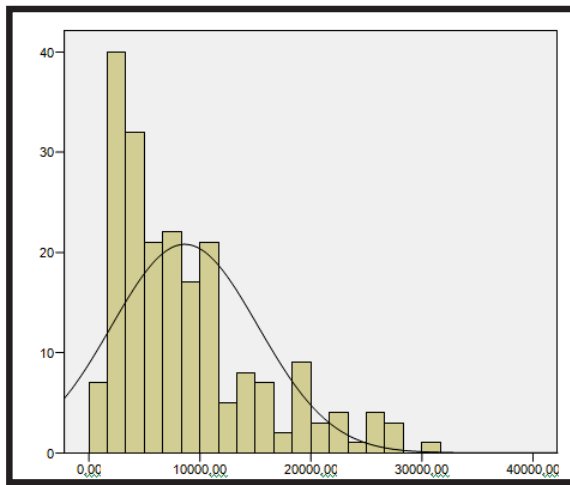


FIGURA 87. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE NEUTRÓFILOS TOTALES.

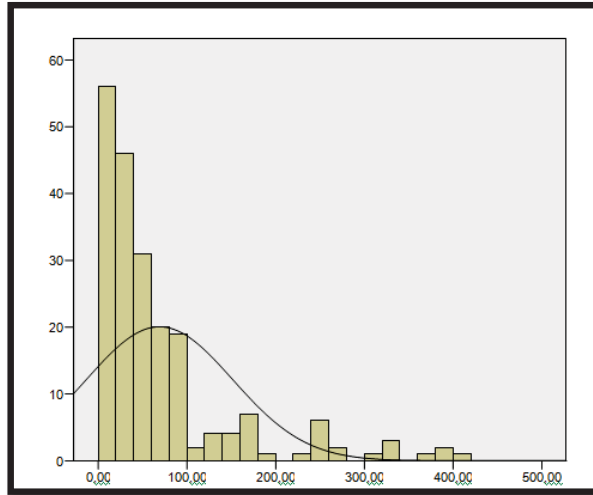


FIGURA 88. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE PROTEÍNA C REACTIVA.

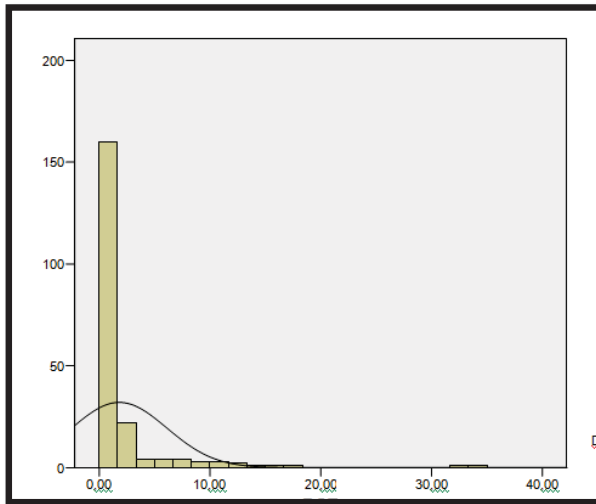


FIGURA 89. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE PROCALCITONINA.

*DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE
CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.*

	Frecuencia	Porcentaje
BACTERIANA	73	35,3
VIRICA	134	64,7

TABLA 92. VARIABLE BACTERIANO O VÍRICO SEGÚN PCR + PCT CON PUNTOS DE CORTE TRADICIONALES. FRECUENCIAS.

Media		46,8159
Error típ. de la media		1,99884
Mediana		25,0000
Moda		25,00
Desv. típ.		28,75834
Varianza		827,042
Asimetría		,708
Error típ. de asimetría		,169
Curtosis		-1,327
Error típ. de curtosis		,337
Rango		67,50
Mínimo		25,00
Máximo		92,50
Suma		9690,90
Percentiles	10	25,0000
	20	25,0000
	25	25,0000
	30	25,0000
	40	25,0000
	50	25,0000
	60	25,0000
	70	75,0000
	75	75,0000
	80	91,7800
	90	92,5000

TABLA 93. VARIABLE ALTERACIÓN ANALÍTICA DIFUSA. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

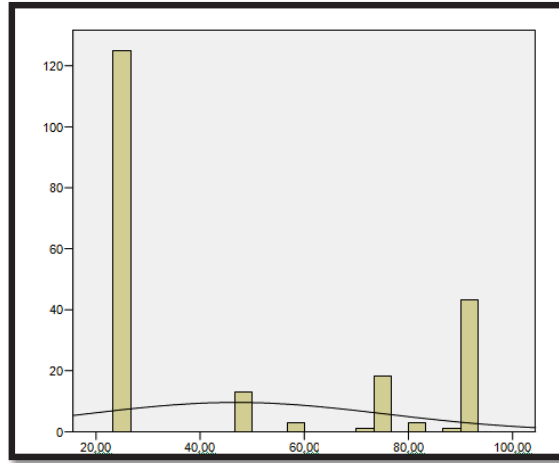


FIGURA 90. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE ALTERACIÓN ANALÍTICA DIFUSA.

7.1.2.20. VARIABLES MICROBIOLÓGICAS:

	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	184	88,9
POSITIVO	23	11,1

TABLA 94. VARIABLE HEMOCULTIVO. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	150	72,5
POSITIVO	57	27,5

TABLA 95. VARIABLE ESPUTO. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	144	69,6
POSITIVO	63	30,4

TABLA 96. VARIABLE ANTÍGENO DE VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN ASPIRADO DE MUCOSIDAD NASAL. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	195	94,2
POSITIVO	12	5,8

TABLA 97. VARIABLE SEROLOGÍA MYCOPLASMA. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO	1	,5
NO	201	97,1
POSITIVO	5	2,4

TABLA 98. VARIABLE CULTIVO DEL LÍQUIDO PLEURAL. FRECUENCIAS.

7.1.2.21. VARIABLES DE DIAGNÓSTICO:

	Frecuencia	Porcentaje
BRONQUIOLITIS	77	37,2
NEUMONIA	64	30,9
NEUMONIA ATIPICA	23	11,1
VIRICA	43	20,8

TABLA 99. VARIABLE DIAGNÓSTICO INICIAL. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
NEUMONIA	64	30,9
NEUMONIA ATIPICA	23	11,1
VIRICA	120	58,0

TABLA 100. VARIABLE DIAGNÓSTICO INICIAL (BRONQUIOLITIS COMO VIRIASIS). FRECUENCIAS.

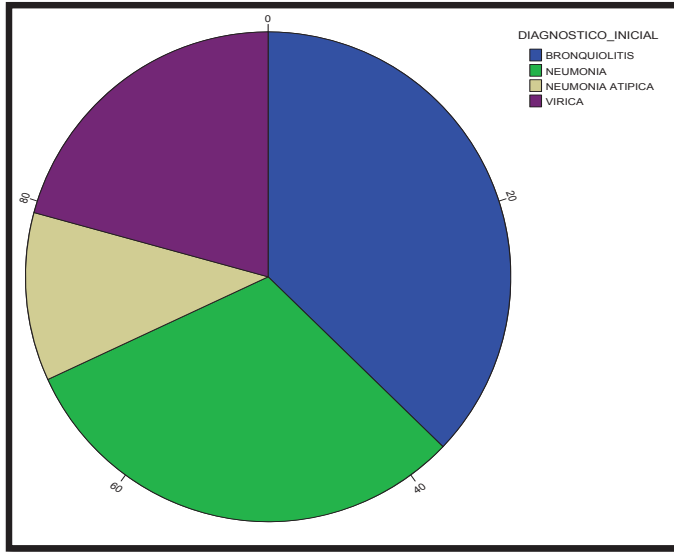


FIGURA 91. DIAGRAMA DE SECTORES / POLAR DE LA VARIABLE DIAGNÓSTICO INICIAL.

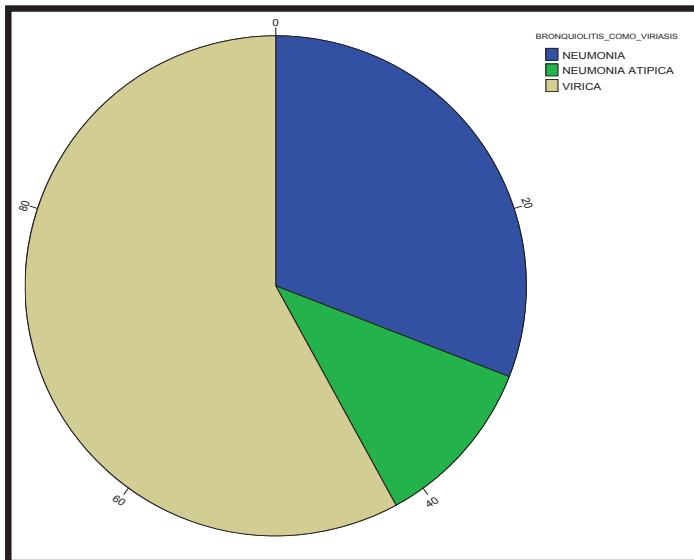


FIGURA 92. DIAGRAMA DE SECTORES / POLAR DE LA VARIABLE DIAGNÓSTICO INICIAL (BRONQUIOLITIS COMO VIRIASIS).

	Frecuencia	Porcentaje
BACTERIANA - BACTERIANA RIESGO ELEVADO	4	1,9
BACTERIANA	19	9,2
BACTERIANA RIESGO ELEVADO	43	20,8
INDETERMINADA	16	7,7
VIRICA	125	60,4

TABLA 101. VARIABLE SALIDA ANALÍTICA. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
INDETERMINADA	16	7,7
BACTERIANA	66	31,9
VIRICA	125	60,4

TABLA 102. VARIABLE SALIDA ANALÍTICA SIMPLIFICADA. FRECUENCIAS.

	Frecuencia	Porcentaje
INDETERM	1	,5
NEUMONIA	68	32,9
NEUMONIA ATÍPICA	8	3,9
VIRICA	130	62,8

TABLA 103. VARIABLE DIAGNÓSTICO FINAL. FRECUENCIAS.

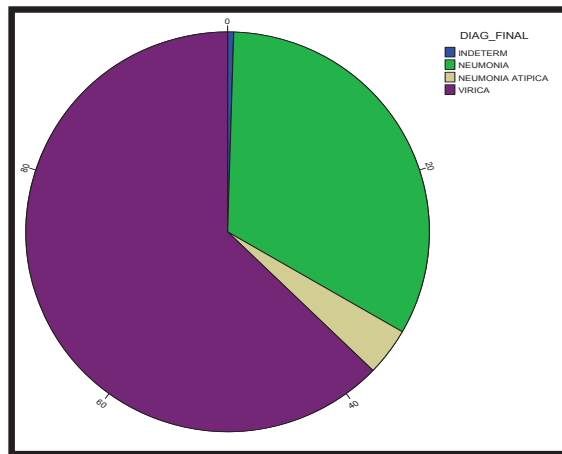


FIGURA 93. DIAGRAMA DE SECTORES / POLAR DE LA VARIABLE DIAGNÓSTICO FINAL.

7.1.2.22. VARIABLES DE CARDINALIDAD EN EL HIPERCUBO:

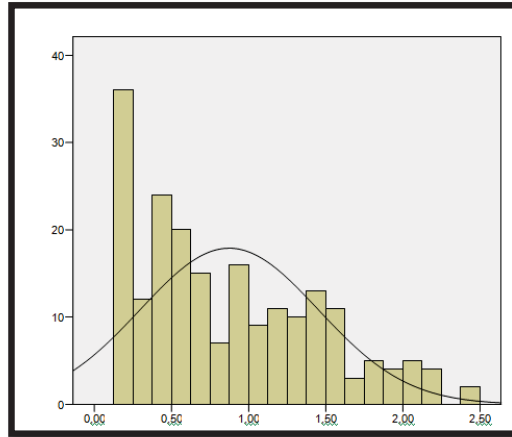


FIGURA 94. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE CARDINALIDAD EN EL HIPERCUBO RESPIRATORIO.

		CARDINALIDAD HIPERCUBO RESPIRATORIO	CARDINALIDAD CON ALTERACIÓN ANALÍTICA
Media		,8744	1,3426
Error típ. de la media		,04011	,04169
Mediana		,7312	1,3200
Moda		,23	,48
Desv. típ.		,57710	,59976
Varianza		,333	,360
Asimetría		,695	,370
Error típ. de asimetría		,169	,169
Rango		2,25	2,83
Mínimo		,23	,48
Máximo		2,48	3,31
Percentiles	10	,2284	,4823
	20	,3212	,7504
	25	,3842	,8581
	30	,4032	,9784
	40	,5470	1,1534
	50	,7312	1,3200
	60	,9374	1,4988
	70	1,1957	1,6549
	75	1,3502	1,7030
	80	1,4228	1,8060
	90	1,7430	2,2018

TABLA 104. VARIABLES DE CARDINALIDAD EN EL HIPERCUBO CON Y SIN CONSIDERACIÓN EN EL SUMATORIO DE LA VARIABLE ALTERACIÓN ANALÍTICA. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

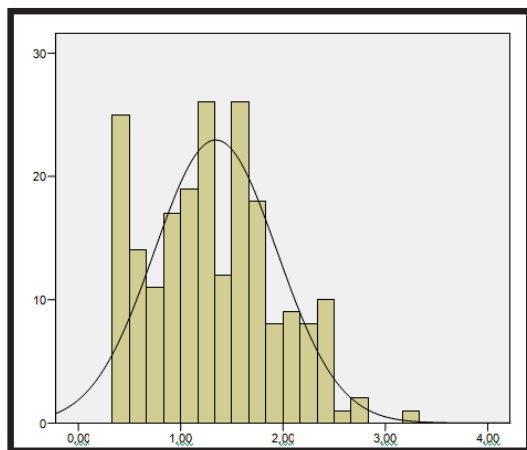


FIGURA 95. HISTOGRAMA DE LA VARIABLE CARDINALIDAD EN EL HIPERCUBO RESPIRATORIO CON ANALÍTICA.

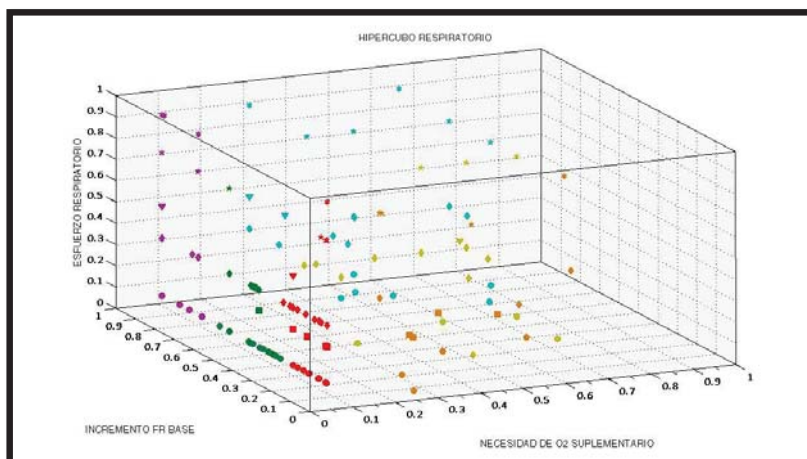


FIGURA 96. UBICACIÓN DE LOS PACIENTES EN EL HIPERCUBO RESPIRATORIO (LOS COLORES ROJO, VERDE OSCURO Y MORADO INDICAN LAS POSICIONES DE LOS PACIENTES SIN NECESIDADES DE OXÍGENO, EN FUNCIÓN DEL INCREMENTO DE FRECUENCIA RESPIRATORIA BASE; LOS COLORES NARANJA, VERDE CLARO Y AZUL INDICAN LAS POSICIONES DE LOS PACIENTES CON NECESIDADES DE OXÍGENO, EN FUNCIÓN DEL INCREMENTO DE FRECUENCIA RESPIRATORIA BASE; LAS DIFERENTES FORMAS INDICAN LA INTENSIDAD DE LA VARIABLE ESFUERZO RESPIRATORIO).

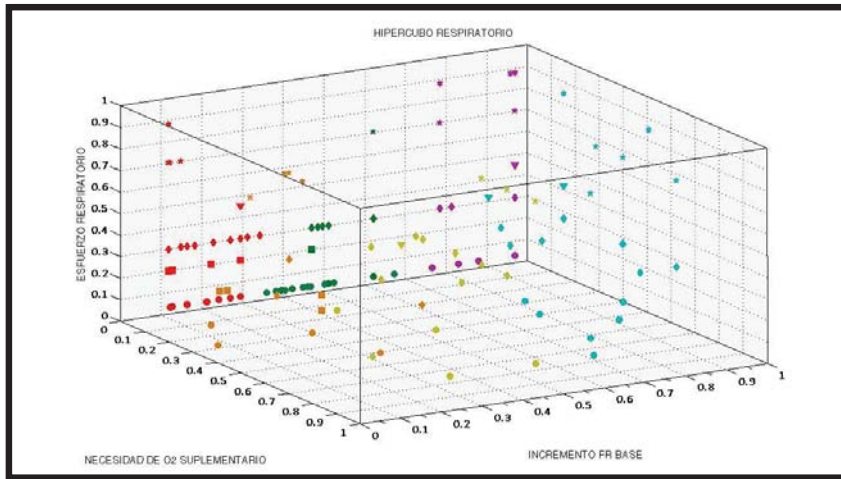


FIGURA 97. DIFERENTE ANGULACIÓN DE LA FIGURA 96, PARA MEJOR VISUALIZACIÓN DE LA TRIDIMENSIONALIDAD DEL HIPERCUBO (SE APRECIAN MEJOR LOS CASOS CON MAYOR CARDINALIDAD).

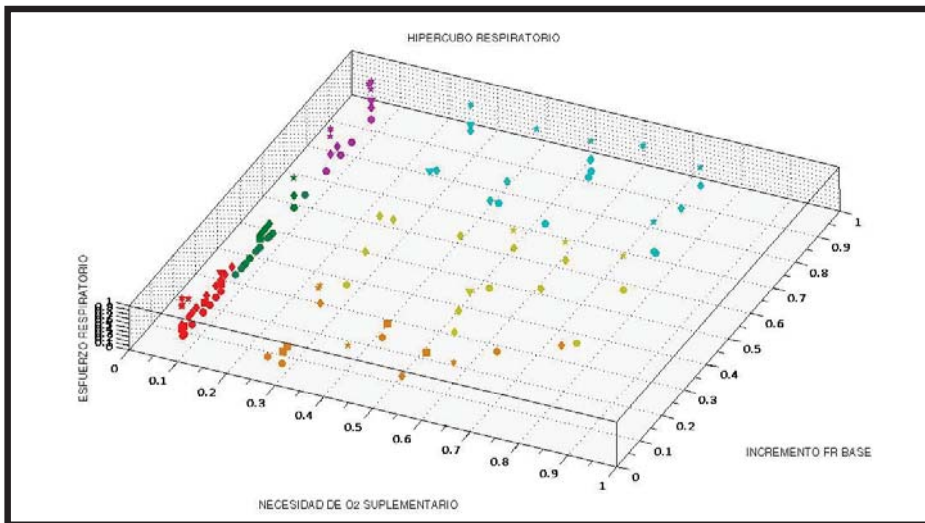


FIGURA 98. DIFERENTE ANGULACIÓN DE LA FIGURA 87, PARA MEJOR VISUALIZACIÓN DE LA TRIDIMENSIONALIDAD DEL HIPERCUBO (SE APRECIA LA TENDENCIA A LA AGRUPACIÓN DE DETERMINADOS PACIENTES POR SECTORES, EN GENERAL CON UNA PREPONDERANCIA DE LOS DE MENOR CARDINALIDAD).

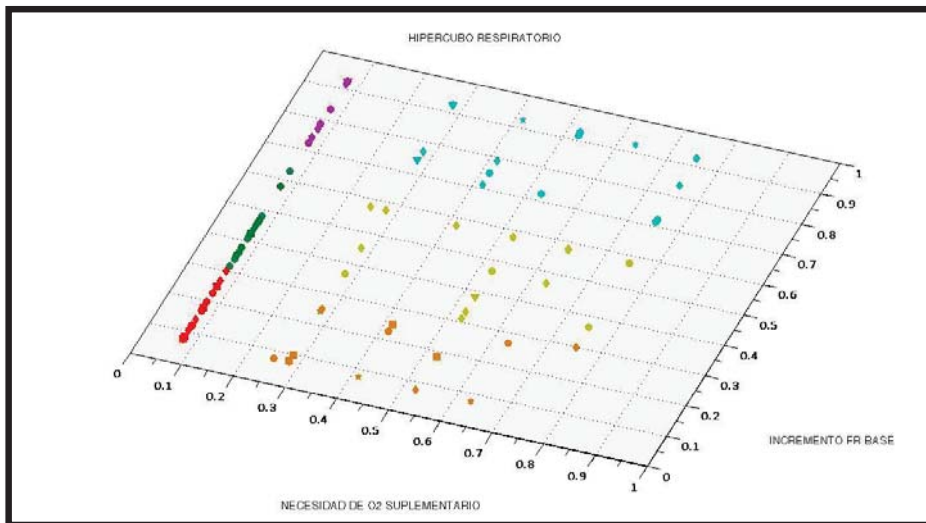


FIGURA 99. DIFERENTE ANGULACIÓN DE LA FIGURA 98, CON VISIÓN BIDIMENSIONAL (SE EXCLUYE LA VARIABLE ESFUERZO RESPIRATORIO, APRECIÁNDOSE LA CONSIDERABLE PÉRDIDA DE INFORMACIÓN QUE SE PRODUCE; ESTA ES LA VISIÓN QUE MUESTRAN LA INMENSA MAYORÍA DE LAS GRÁFICAS DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL).

7.2. ESTUDIO DE COHORTES. ESTUDIO ANALÍTICO

7.2.1. HIPÓTESIS 1 – RELACIÓN DE LAS VARIABLES DIFUSAS CON LA GRAVEDAD DE LOS PACIENTES:

7.2.1.1. INFLUENCIA DEL SEXO EN LAS VARIABLES ANALIZADAS:

Se llevó a cabo un análisis comparativo por sexos en cuanto a nivel de gravedad en los pacientes con infección del tracto respiratorio inferior, encontrando únicamente diferencias en el grupo de pacientes con bronquiolitis, en el cual la proporción hombre : mujer era de 88 : 119, con una mayor gravedad en su presentación (25 graves frente a 4, 45 moderados frente a 36; $p < 0,008$ Chi cuadrado).

		ESCALA DE WOOD-DOWNES-FERRES. CLASIFICACIÓN NOMINAL				Total
		GRAVE	LEVE	MODERADO	NO PROCEDE	
SEXO	F	4	14	36	34	88
	M	25	13	45	36	119
Total		29	27	81	70	207

TABLA 105. TABLA DE CONTINGENCIA PARA VALORAR LA INFLUENCIA DEL SEXO EN LA GRAVEDAD DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE WOOD-DOWNES-FERRES.

No obstante, dado que la comparación entre sexos no es el objetivo del estudio ni su existencia influye en las comparativas con el modelado difuso, no fue necesaria la introducción de medidas correctoras en el mismo.

El análisis por sexos no mostró diferencias significativas en cuanto a variables de salida difusas (necesidad de O2 suplementario difuso $p = 0,082$; compromiso respiratorio difuso $p = 0,151$).

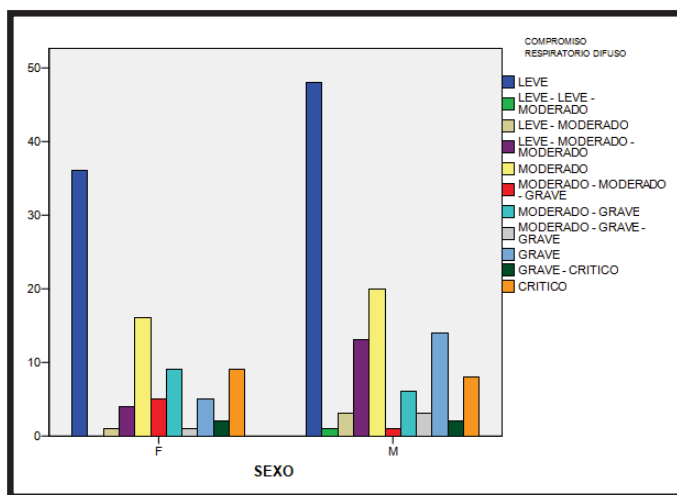


FIGURA 100. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE COMPROMISO RESPIRATORIO DIFUSO EN FUNCIÓN DEL SEXO.

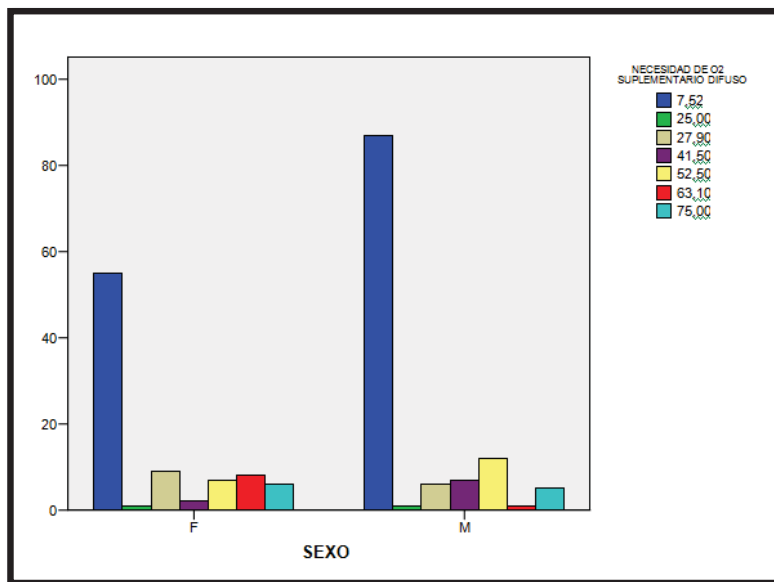


FIGURA 101. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE NECESIDAD DE OXÍGENO SUPLEMENTARIO DIFUSO EN FUNCIÓN DEL SEXO.

El análisis de otras variables relevantes en función del sexo tampoco mostró diferencias significativas:

- Diagnóstico final ($p = 0,133$).

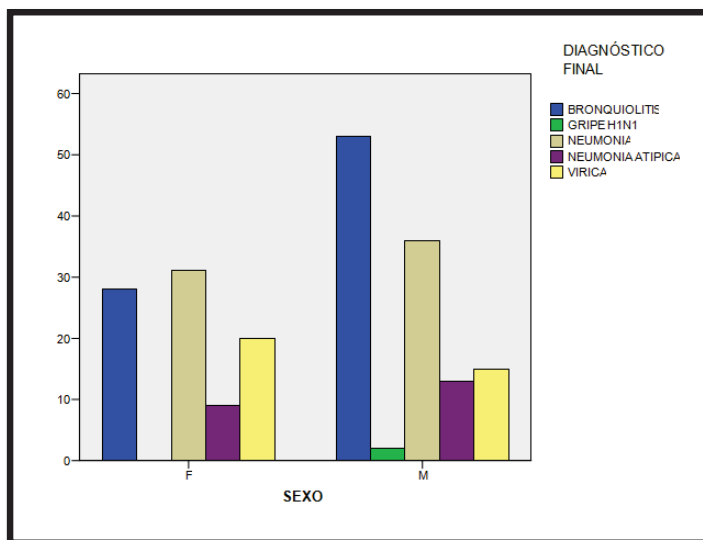


FIGURA 102. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE DIAGNÓSTICO FINAL EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Carácter multilobar del infiltrado radiológico ($p = 0,113$).

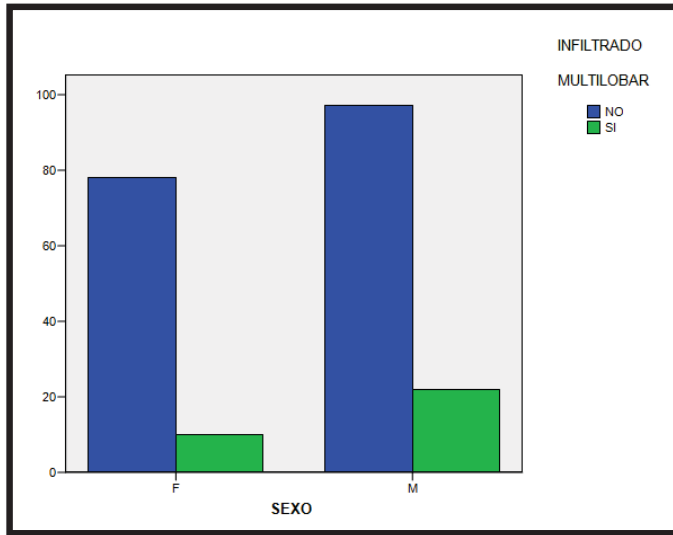


FIGURA 103. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE CARÁCTER MULTILOBAR DEL INFILTRADO EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Existencia de derrame pleural ($p = 0,172$).

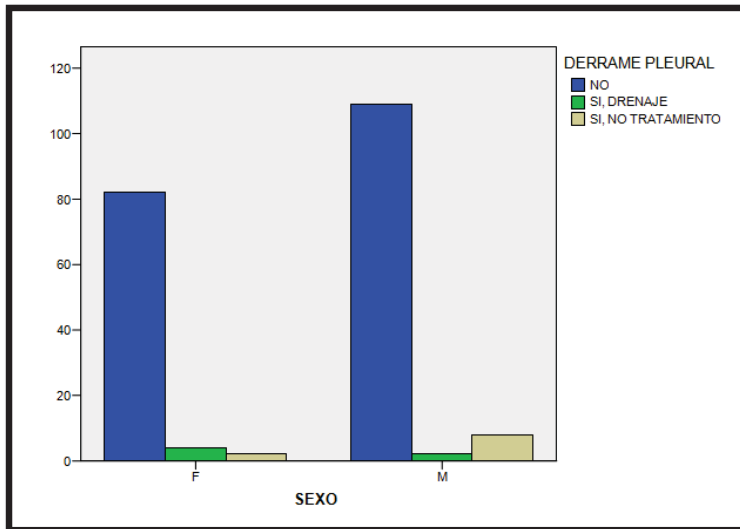


FIGURA 104. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE DERRAME PLEURAL EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Destino ($p = 0,162$).

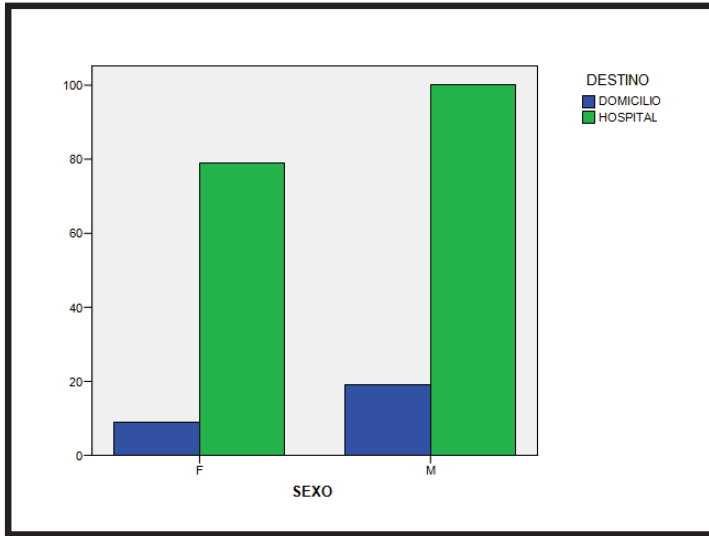


FIGURA 105. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE DESTINO EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Indicación de antibioterapia ($p = 0,237$).

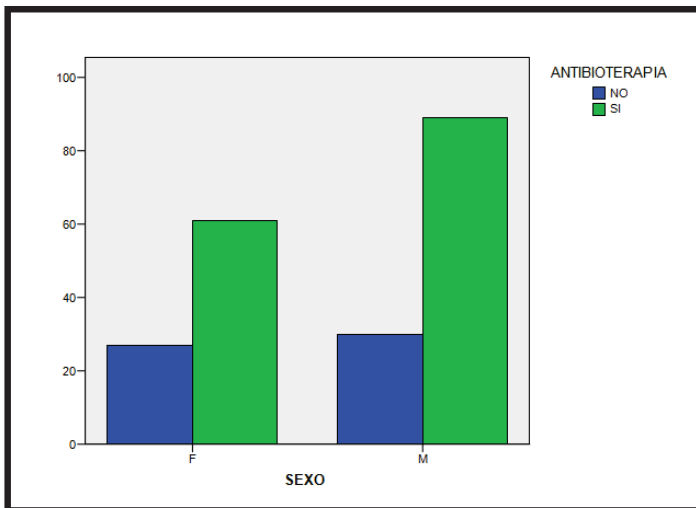


FIGURA 106. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE INDICACIÓN DE ANTIBIOTERAPIA EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Necesidad de fluidoterapia ($p = 0,064$).

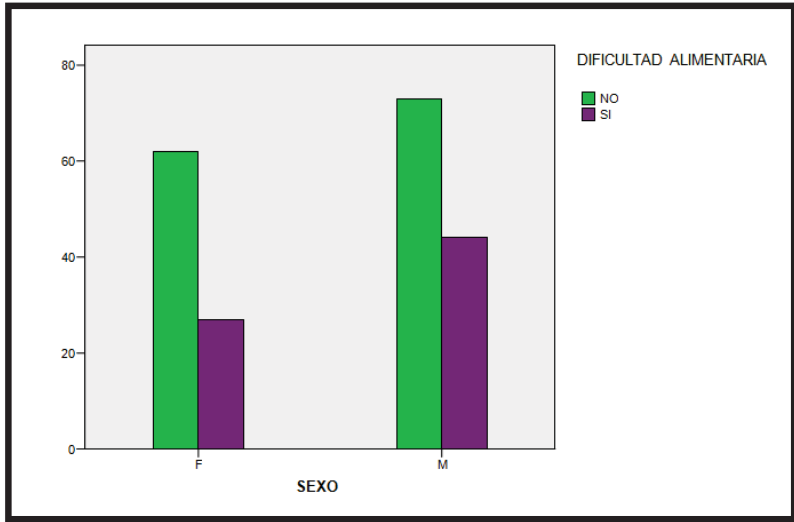


FIGURA 107. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE NECESIDAD DE FLUIDOTERAPIA (DIFICULTAD ALIMENTARIA) EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Variable de salida difusa "Alteración analítica" ($p = 0,154$).

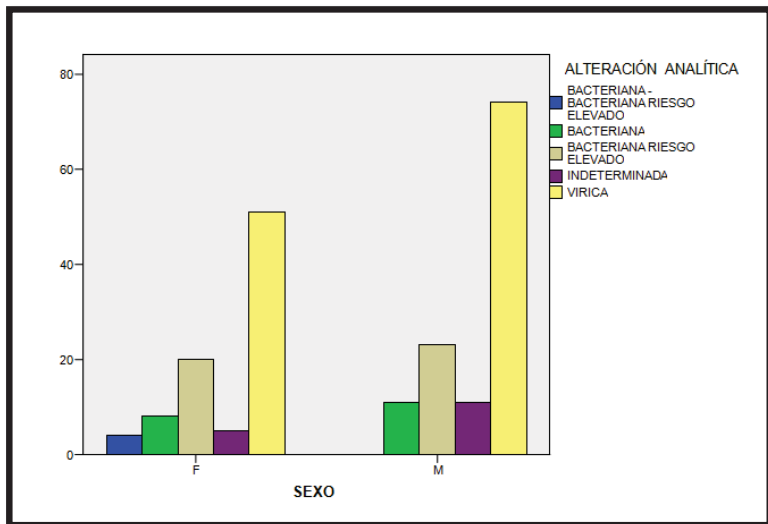


FIGURA 108. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE ALTERACIÓN ANALÍTICA EN FUNCIÓN DEL SEXO.

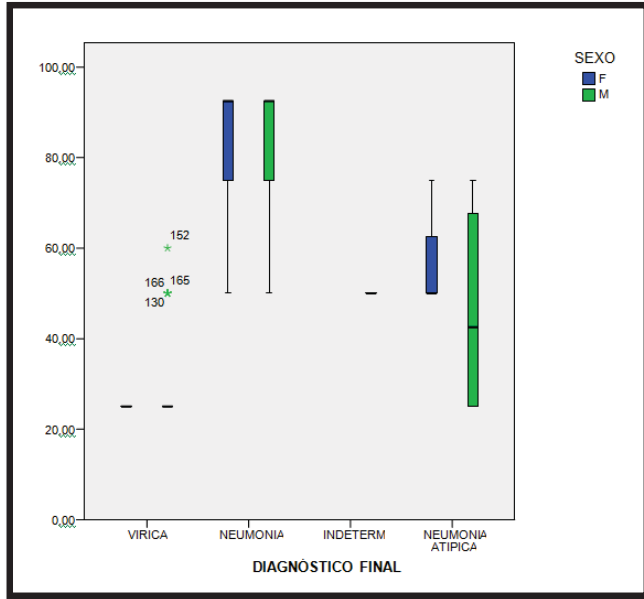


FIGURA 109. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE ALTERACIÓN ANALÍTICA EN FUNCIÓN DEL SEXO Y DEL DIAGNÓSTICO FINAL.

- Diagnóstico inicial ($p = 0,132$, $p = 0,184$ considerando bronquiolitis como viriasis)

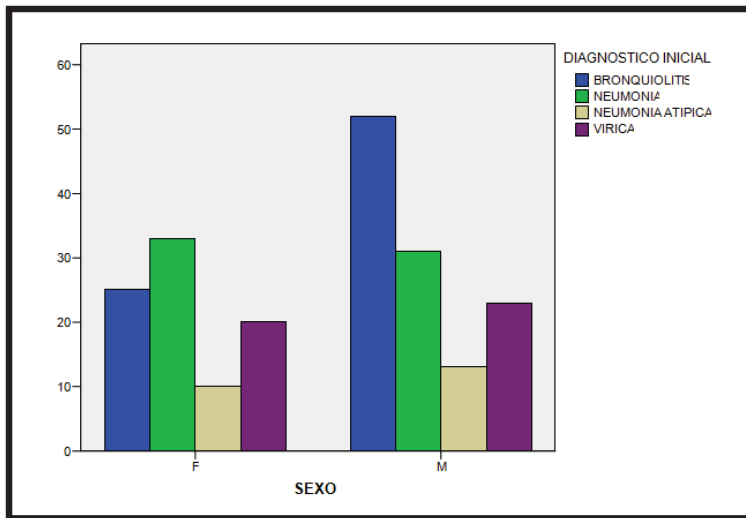


FIGURA 110. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE DIAGNÓSTICO INICIAL EN FUNCIÓN DEL SEXO.

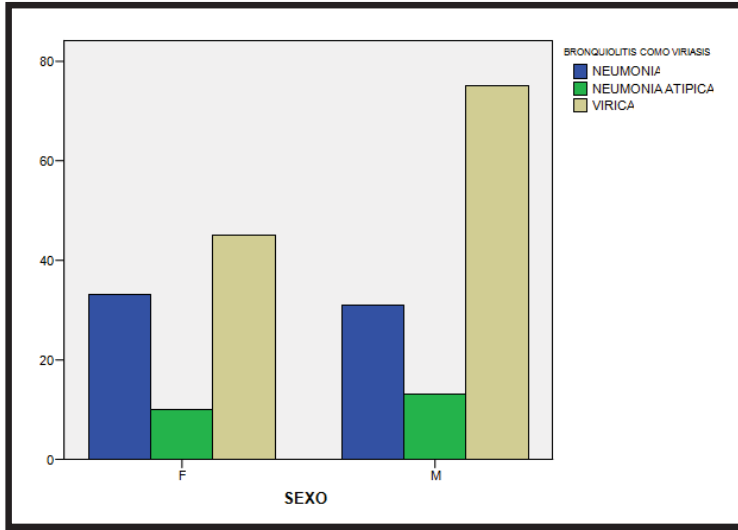


FIGURA 111. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE DIAGNÓSTICO INICIAL (BRONQUIOLITIS COMO VIRIASIS) EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Diagnóstico final ($p = 0,475$).

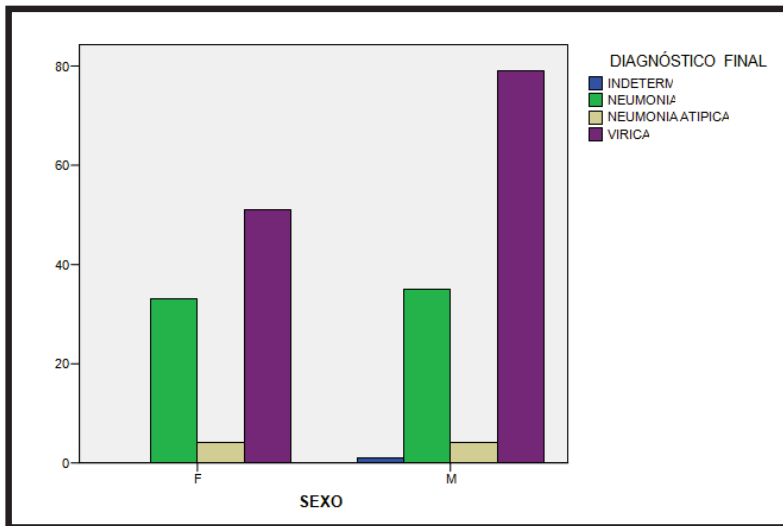


FIGURA 112. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE DIAGNÓSTICO FINAL EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Hemocultivo ($p = 0,371$).

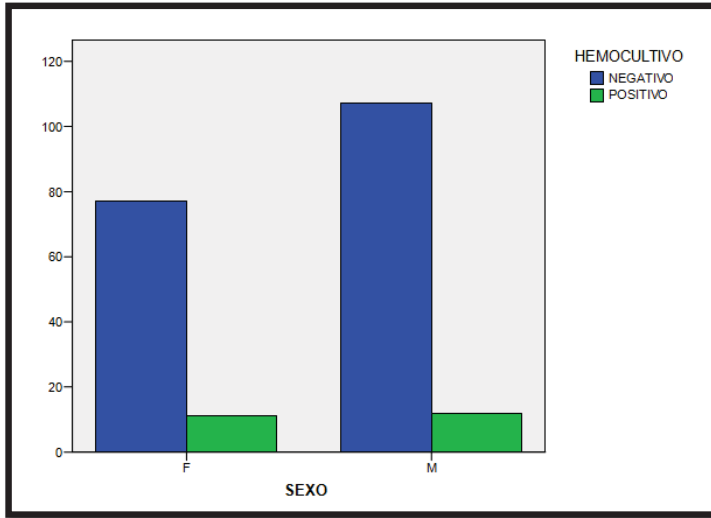


FIGURA 113. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE HEMOCULTIVO EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Positividad del esputo ($p = 0,535$).

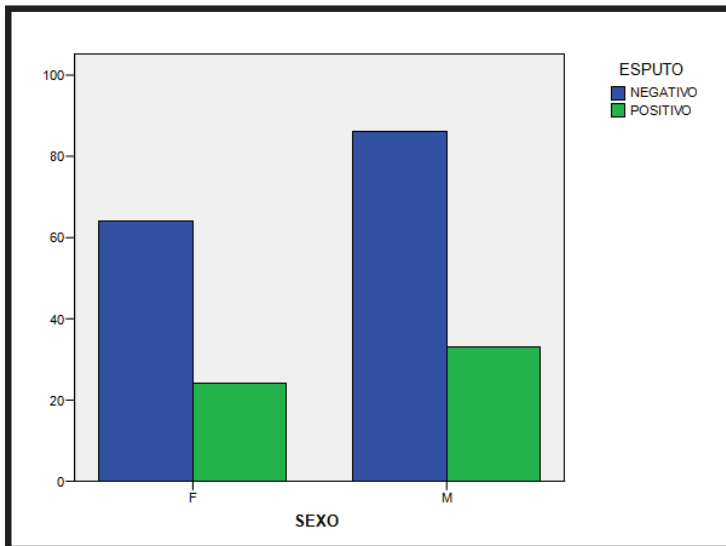


FIGURA 114. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE ESPUTO EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Detección de VRS en moco nasal ($p = 0,0995$).

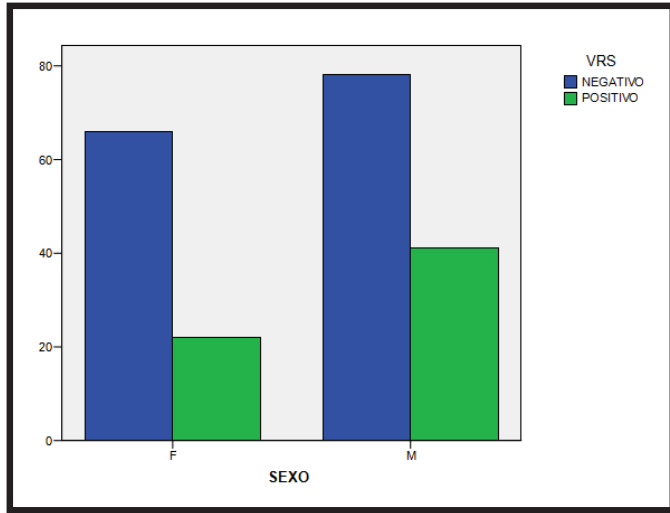


FIGURA 115. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE VRS EN MOCO NASAL EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Serología Mycoplasma ($p = 0,599$).

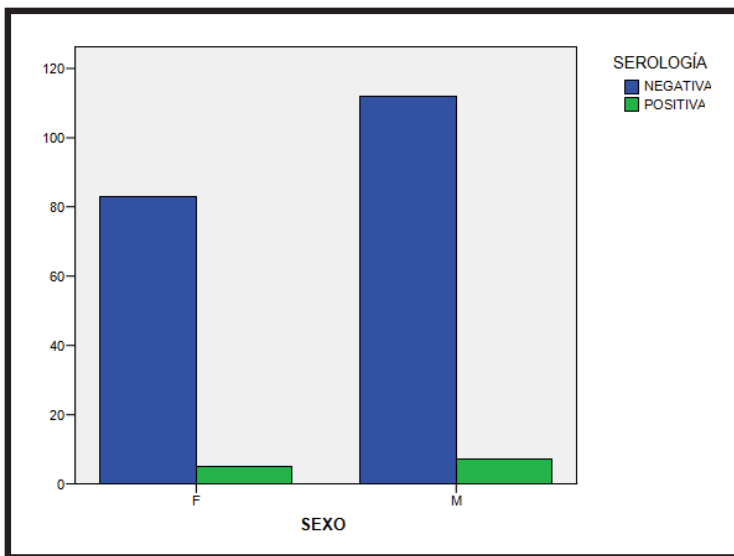


FIGURA 116. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE SEROLOGÍA DE MYCOPLASMA EN FUNCIÓN DEL SEXO.

- Cultivo del líquido pleural ($p = 0,161$).

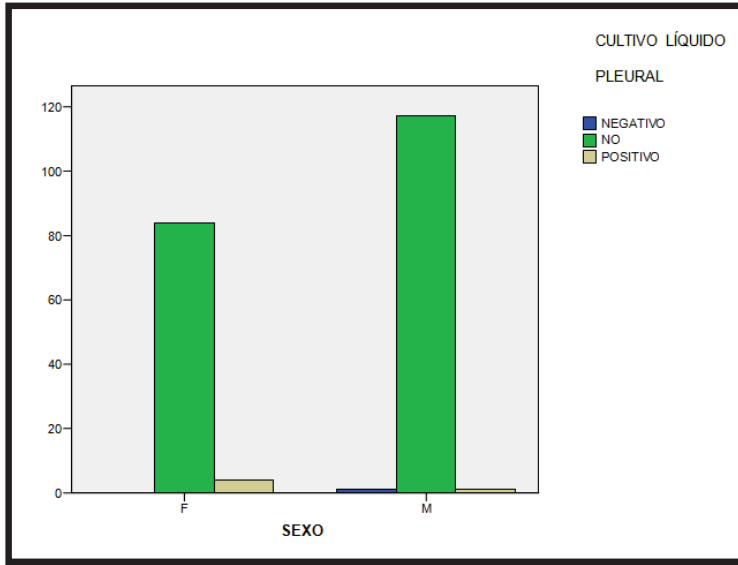


FIGURA 117. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE CULTIVO DEL LÍQUIDO PLEURAL EN FUNCIÓN DEL SEXO.

Desde el punto de vista del análisis hipercúbico, la hipercardinalidad difusa (cardinalidad del conjunto difuso en el contexto del hipercubo), no mostró diferencias en cuanto al sexo en relación con los diferentes diagnósticos finales considerados.

Del mismo modo, el análisis independiente de la influencia del sexo en relación con la cardinalidad del compromiso respiratorio difuso dentro del hipercubo considerando sus componentes “necesidad de oxígeno respiratorio”, “incremento de la frecuencia respiratoria base” y “esfuerzo respiratorio”, tampoco mostró diferencias significativas entre los distintos grupos diagnósticos.

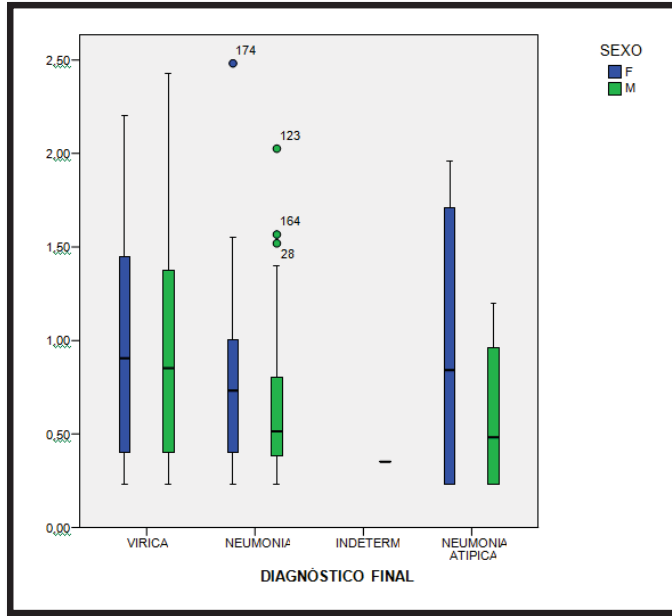


FIGURA 118. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE HIPERCARDINALIDAD DIFUSA EN FUNCIÓN DEL SEXO Y DEL DIAGNÓSTICO.

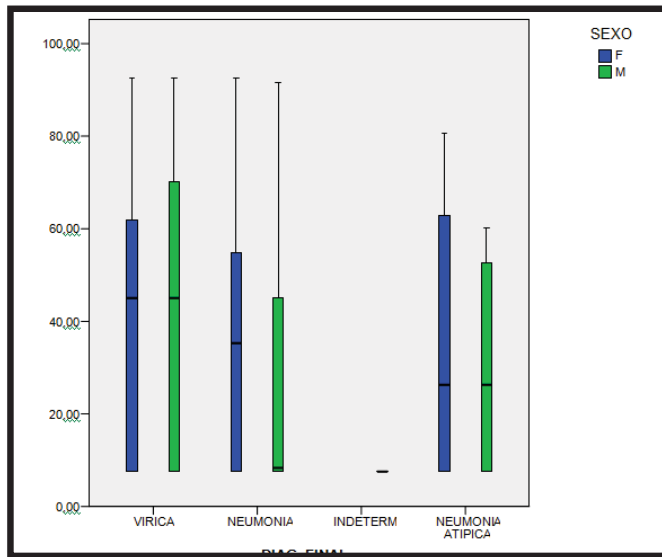


FIGURA 119. DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE HIPERCARDINALIDAD DEL COMPROMISO RESPIRATORIO EN FUNCIÓN DEL SEXO Y DEL DIAGNÓSTICO.

7.2.1.2. RELACIÓN DE VARIABLES DIFUSAS CON LA GRAVEDAD:

La variable difusa “compromiso respiratorio” compila la información procedente de las variables “incremento de la frecuencia respiratoria base” (interpretable como la intensidad con la que se eleva la frecuencia respiratoria en relación con la edad del paciente, por lo que el criterio de gravedad relativo a la edad está implícito en parte en la misma), “necesidad de oxígeno suplementario” (que tiene un significado terapéutico en parte) y “esfuerzo respiratorio difuso”. Todos ellos son parámetros clínicos de gravedad, por lo que es esperable que los valores superiores se asocien con una mayor incidencia de ingreso hospitalario y en unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Para comprobar dicha hipótesis, se elaboraron tablas de contingencia en relación con el grado de compromiso respiratorio y el destino del paciente. El riesgo de ingreso hospitalario en caso de mostrar un grado de compromiso respiratorio no leve fue de 1,2 (IC 95%: 1,1-1,3). Todos los ingresos en UCI se produjeron en el grupo de pacientes con compromiso respiratorio grave (1 caso aislado) o crítico (fundamentalmente).

Del mismo modo, se analizó la posible correlación entre el grado de compromiso respiratorio y una mayor estancia hospitalaria. Los datos relativos a este análisis se encontrarán en el apartado correspondiente a “variables asociadas con la estancia hospitalaria”.

7.2.2. HIPÓTESIS 2 – RELACIÓN DE LAS VARIABLES DIFUSAS CON LA ETIOLOGÍA BACTERIANA O NO BACTERIANA:

7.2.2.1. ANÁLISIS DE BIOMARCADORES DE INFECCIÓN BACTERIANA Y COMPARACIÓN CON EL SISTEMA DIFUSO:

Se llevó a cabo un análisis comparativo entre los diferentes biomarcadores considerados, es decir, leucocitos totales, neutrófilos totales, PCR, PCT y la variable difusa “Alteración analítica”, en relación con el diagnóstico final “Neumonía bacteriana”.

Se obtuvo la curva ROC y los puntos de corte mayor sensibilidad y especificidad para cada uno de los parámetros indicados.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

	Área bajo la curva	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad
Leucocitos totales	0,687	13000	63,2%	57,6%
Neutrófilos totales	0,73	7800	64,7%	68,3%
PCR	0,887	55	82%	79,1%
PCT	0,932	0,9	89,7%	97,8%
Alteración analítica difusa	0,995	74,5	92,6%	98,6%

TABLA 106. ÁREA BAJO LA CURVA, PUNTO DE CORTE ÓPTIMO, SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS VARIABLES ANALIZADAS EN RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR DE ETIOLOGÍA BACTERIANA.

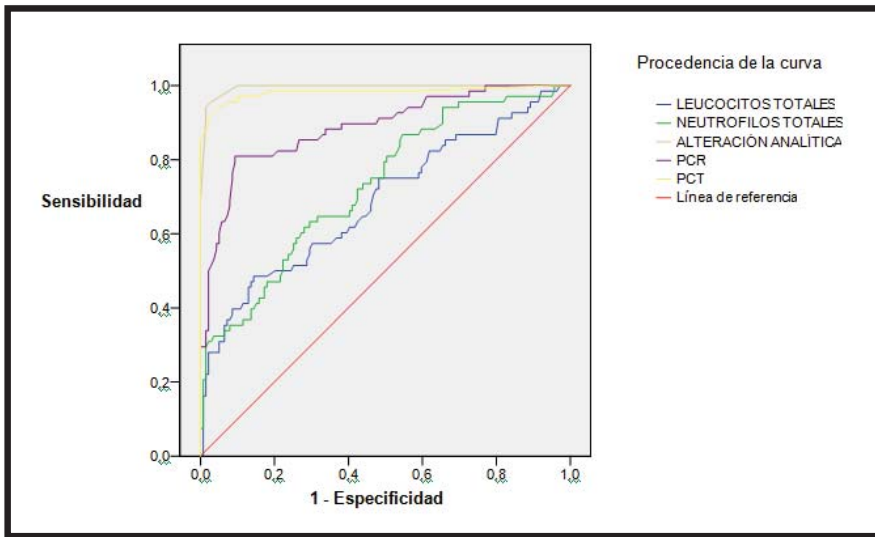


FIGURA 120. CURVA ROC PARA LAS VARIABLES LEUCOCITOS TOTALES, NEUTRÓFILOS TOTALES, PCR, PCT Y ALTERACIÓN ANALÍTICA (VARIABLE DIFUSA) EN RELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA BACTERIANA.

En relación con el diagnóstico de neumonía atípica ninguno de los parámetros mostró superioridad en relación con el resto, así como ningún tipo de asociación estadísticamente significativa.

Las dos variables que mostraron una mayor correlación con la positividad del hemocultivo fueron la procalcitonina y la alteración analítica difusa, sin existir superioridad de una con respecto a la otra. Resultados similares se encontraron en relación con la positividad del esputo inducido.

El resto de variables microbiológicas no mostraron asociación con ninguno de los parámetros analíticos considerados en el estudio ni con las variables difusas implicadas.

En relación con la concordancia entre el diagnóstico asignado inicialmente por el clínico y el diagnóstico final, desde el punto de vista de una posible etiología bacteriana o no bacteriana, así como entre el diagnóstico asignado por el sistema difuso y el diagnóstico final, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Coeficiente Kappa “diagnóstico inicial – diagnóstico final”: 0,8 (discrepancias en todos los grupos).
- Coeficiente Kappa “diagnóstico asignado por el sistema difuso – diagnóstico final”: 0,9 (discrepancias en el grupo catalogado como “indeterminado”, con ubicación de pacientes aislados con neumonía atípica y pacientes aislados con infección vírica en este bloque).
- Coeficiente Kappa “diagnóstico inicial – diagnóstico asignado por el sistema difuso”: 0,68 (con atribución por parte del clínico de una etiología vírica a varios pacientes con neumonía bacteriana, y viceversa).

En cualquier caso, en el caso del diagnóstico asignado por el sistema difuso ningún paciente con infección vírica fue considerado como infección bacteriana.

Los correspondientes valores predictivos para el diagnóstico de neumonía bacteriana fueron:

- Valor predictivo positivo: 97%.
- Valor predictivo negativo: 2%.

7.2.3. HIPÓTESIS 3 – RELACIÓN DE LAS VARIABLES DIFUSAS CON LA DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA:

7.2.3.1. ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON LA DURACIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA:

Se llevó a cabo un estudio ponderado de cada historia clínica en función de los días de ingreso reales (tanto sin contar los días añadidos en caso de reingreso como añadiéndolos al cómputo inicial para determinar los días de estancia totales en relación con el episodio), los días de ingreso ajustados en función de las necesidades de oxígeno suplementario (día en que los pacientes podían haber sido dados de alta si sólo se considerase un período libre de oxigenoterapia de 24 h, de acuerdo con las guías de práctica clínica) y, de forma aditiva, los días de ingreso ajustados en función de la necesidad de fluidoterapia, necesidad de drenaje de derrame pleural y resolución de la fiebre, de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica (en este último caso considerando como momento de alta el cumplimiento de todos los criterios ya referidos previamente como únicos criterios clínicos reconocidos internacionalmente en las guías de práctica clínica).

El ajuste en base a las guías de práctica clínica se llevó a cabo para evitar sesgos relativos a variables no consideradas que pudiesen interferir en la estancia hospitalaria, como son la demora del alta por voluntad de los padres o por indicación del profesional que atiende al paciente, bien sea por

procesos clínicos sobreañadidos o por factores ajenos a los indicados en las guías de práctica clínica y que son dependientes de experiencia, fundamentalmente.

Ninguna variable analítica de forma aislada mostró relación con ninguno de los tiempos de estancia hospitalaria (reales ni ajustados según guía de práctica clínica). La variable “Alteración analítica”, de naturaleza difusa, tampoco mostró relación con el tiempo de estancia hospitalaria ($p = 0,378$).

Tampoco las variables clínicas consideradas de forma aislada mostraron relación con ninguno de los tiempos de estancia hospitalaria (reales ni ajustados según guía de práctica clínica).

Al realizar la comparación entre los tiempos de estancia hospitalaria real y basados en las guías de práctica clínica, se apreció una asociación estadísticamente significativa entre la variable “reingreso” y los valores inferiores de estancia hospitalaria real (es decir, indicada por el profesional) en relación con el tiempo de estancia indicado por las guías de práctica clínica ($p < 0,0001$), lo que indica que una estancia inferior a la indicada por las guías de práctica clínica se asocia con un riesgo elevado de reingreso. Este hecho fue aplicable tanto a los pacientes dados de alta inicialmente en Urgencias como a aquéllos ingresados pero con una estancia hospitalaria inferior a la prevista de acuerdo con el tiempo de ingreso ajustado.

La revisión de las historias clínicas de aquellos pacientes en los cuales la estancia hospitalaria fue superior a la indicada por las guías de práctica clínica no mostró un factor clínico o analítico determinante de la misma, sin existir diferencias entre el momento del alta y el momento en el que era posible el alta de acuerdo con dichas guías, si bien factores como cumplir los criterios de alta en horario vespertino o en fin de semana estuvieron presentes en la práctica totalidad de los casos, seguidos en frecuencia por la reticencia de los cuidadores del paciente al alta hospitalaria.

La estancia hospitalaria basada en las guías de práctica clínica, por otra parte, mostró correlación estadísticamente significativa con las siguientes variables:

- Variables clínicas en la primera valoración:
 - Edad en meses ($r = -0,191$; $p < 0,0001$).
 - Frecuencia respiratoria ($r = 0,575$; $p < 0,0001$).
 - SatO2 sin O2 suplementario ($r = -0,54$; $p < 0,0001$).
- Variables analíticas en la primera valoración:
 - Procalcitonina ($r = 0,192$; $p < 0,009$).
- Variables evolutivas:
 - Resolución de la fiebre ($r = 0,432$; $p < 0,0001$).
 - Días de oxigenoterapia ($r = 0,717$; $p < 0,0001$).
- Variables difusas:
 - Compromiso respiratorio difuso ($r = 0,779$; $p < 0,0001$).
 - Intensidad de control difuso ($r = 0,797$; $p < 0,0001$).

Ninguna de las otras variables clínicas y/o analíticas mostró relación alguna con el tiempo de estancia hospitalaria, incluyendo la valoración inicial en la Escala de Wood-Downes-Ferres en los pacientes con bronquiolitis.

Las variables que mostraron una mayor relación con el tiempo de estancia hospitalaria adecuado a cada paciente fueron en primer lugar la variable “intensidad de control difuso” y en segundo lugar la variable “compromiso respiratorio difuso”, seguida de variables clínicas indicadoras de gravedad en las guías de práctica clínica, a saber días de oxigenoterapia, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno (correlación negativa) y resolución de la fiebre.

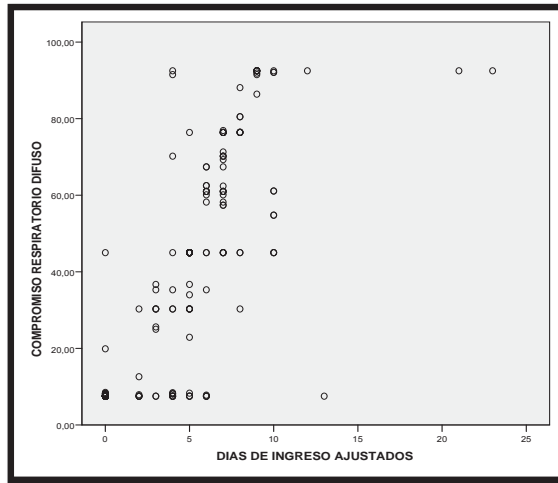


FIGURA 121. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE LAS VARIABLES “DÍAS DE INGRESO AJUSTADOS” Y “COMPROMISO RESPIRATORIO DIFUSO”.

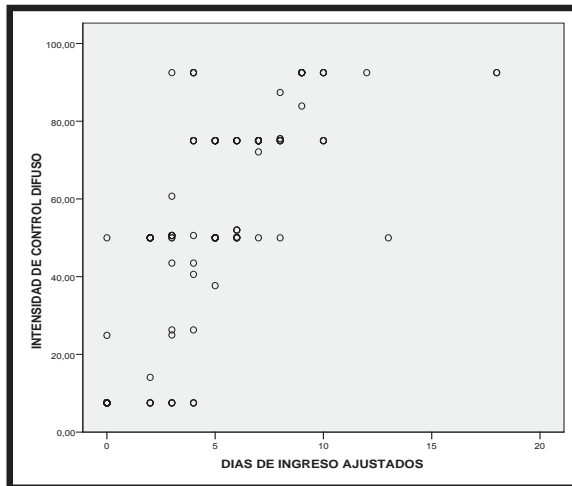


FIGURA 122. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE LAS VARIABLES “DÍAS DE INGRESO AJUSTADOS” E “INTENSIDAD DE CONTROL DIFUSO”.

En base a lo anterior obtuvimos la ecuación de la línea de regresión, visualizando las líneas de pronóstico para un intervalo de confianza del 95%, para las variables “días de ingreso ajustados” y “compromiso respiratorio difuso” ajustada según los datos siguientes:

$$\text{Días de ingreso ajustados} = 0,27 + (0,1 * \text{Compromiso respiratorio difuso}).$$

Por otro lado, el coeficiente de determinación R², que expresa en este caso cuánto del valor de la variable “días de ingreso ajustados” está predicho o determinado por la variable “compromiso respiratorio difuso” fue del 72%.

La elección de la variable “compromiso respiratorio difuso” fue la óptima dada su fácil obtención desde la primera valoración del paciente, sin necesidad de controles evolutivos, si bien éstos permitirían ajustar de forma cada vez más precisa el tiempo de estancia total.

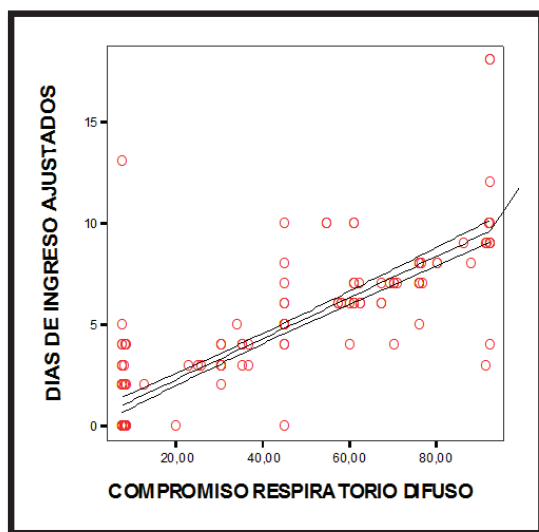


FIGURA 123. ECUACIÓN DE LA LÍNEA DE REGRESIÓN CON LÍNEAS DE PRONÓSTICO PARA UN INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%.

Finalmente se completó el estudio con una evaluación de los residuales, confirmando que éstos seguían una distribución normal, lo que permite concluir que se cumplen los tres criterios básicos para la aplicación correcta de la regresión lineal: supuesto de normalidad de la distribución condicional de la variable Y, linealidad en la relación de Y condicionada por cada valor de X y requisito de homecedasticidad (las varianzas de la distribución de Y condicionada a cada valor de X son homogéneas).

7.2.3.2. ANÁLISIS HIPERCÚBICO:

Como hemos comentado previamente, la base teórica de la Cinemática Clínica Vectorial permite aventurar la existencia de una correlación entre la velocidad de cambio clínico de un paciente y el tiempo de estancia hospitalaria ideal (esto es, basado única y exclusivamente en las guías de práctica clínica). Así, si la velocidad es constante, la determinación del momento en el que alcanzará la situación óptima en caso de mejoría progresiva es sencilla conociendo la posición inicial del paciente dentro del Universo Clínico Hipercúbico.

Conociendo de antemano que incurrimos en una falacia al considerar la velocidad de cambio clínico como constante, pero con el objetivo de simplificar el sistema, llevamos a cabo el cálculo de la velocidad de cambio clínico en 24 horas para cada paciente, considerando las variables siguientes: “incremento de la frecuencia respiratoria base”, “necesidad de oxígeno suplementario”, “esfuerzo respiratorio”, “necesidad de drenaje de derrame pleural”, “tolerancia oral” y “evolución de la fiebre”. Se consideró la posición del paciente como la cardinalidad del mismo en el sistema. Tras descartar todos aquéllos que presentaron una evolución negativa, en los cuales era imposible predecir mediante este sistema el tiempo de estancia hospitalaria, quedaron 105 pacientes.

Tras comparar la estancia real con la estancia predicha mediante la división de la posición del paciente a las 24 horas del ingreso por la velocidad de cambio clínico, multiplicando el resultado por 24 h y redondeando a la unidad superior siempre que existiesen decimales, dado que los pacientes no suelen irse de alta por la noche, obtuvimos la siguiente correlación ($r = 0,862$; $p > 0,0001$):

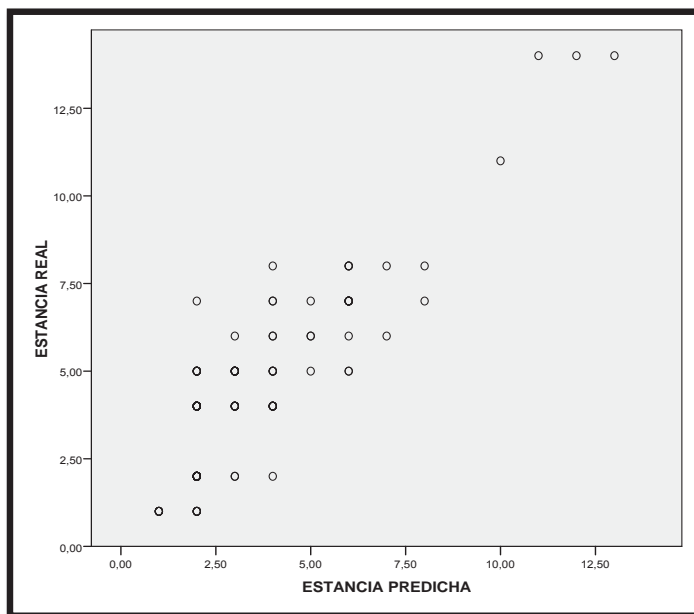


FIGURA 124. DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE LAS VARIABLES “ESTANCIA REAL” Y “ESTANCIA PREDICHA”.

En base a lo anterior obtuvimos la ecuación de la línea de regresión, visualizando las líneas de pronóstico para un intervalo de confianza del 95%, para las variables “días de ingreso ajustados” y “compromiso respiratorio difuso” ajustada según los datos siguientes:

$$\text{Estancia real} = 1,02 + (1 * \text{Estancia predicha}).$$

Por otro lado, el coeficiente de determinación R², que expresa en este caso cuánto del valor de la variable “días de ingreso ajustados” está predicho o determinado por la variable “compromiso respiratorio difuso” fue del 74%.

La elección de la variable “compromiso respiratorio difuso” fue la óptima dada su fácil obtención desde la primera valoración del paciente, sin necesidad de controles evolutivos, si bien éstos permitirían ajustar de forma cada vez más precisa el tiempo de estancia total.

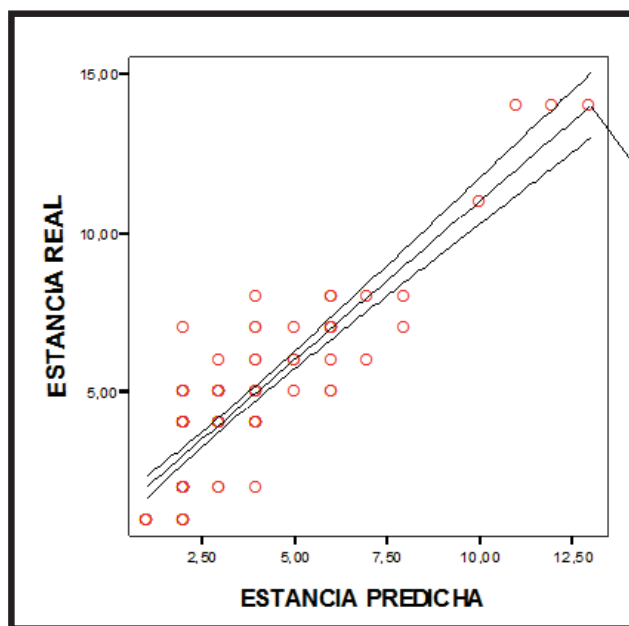


FIGURA 125. ECUACIÓN DE LA LÍNEA DE REGRESIÓN CON LÍNEAS DE PRONÓSTICO PARA UN INTERVALO DE CONFIANZA DEL 95%.

Finalmente se completó el estudio con una evaluación de los residuales, confirmando que éstos seguían una distribución normal, lo que permite concluir que se cumplen los tres criterios básicos para la aplicación correcta de la regresión lineal: supuesto de normalidad de la distribución condicional de la variable Y, linealidad en la relación de Y condicionada por cada valor de X y requisito de

homecedasticidad (las varianzas de la distribución de Y condicionada a cada valor de X son homogéneas).

Si bien la introducción de la aceleración dentro de la fórmula para la determinación del tiempo probablemente permita una precisión aún superior en la determinación del tiempo de estancia real, es necesario profundizar más en el marco teórico antes de introducir los cálculos, debido a las posibles interpretaciones del significado clínico que puedan tener cada uno de los componentes de la aceleración dentro del sistema, entre otros factores.

7.2.4. HIPÓTESIS 4 – RELACIÓN DE LAS VARIABLES DIFUSAS CON EL DESTINO DEL PACIENTE:

7.2.4.1. COMPARACIÓN ENTRE LAS PAUTAS DE ACTUACIÓN DE ACUERDO CON LA INDICACIÓN DEL SISTEMA DIFUSO Y LA ACTUACIÓN REAL:

La cuarta hipótesis planteada en los objetivos postula que el sistema de inferencia difuso es capaz de orientar el destino del paciente con mayor precisión que los sistemas actuales no difusos. Para contrastar dicha hipótesis comparamos las pautas de actuación indicadas por el sistema de inferencia difuso con lo indicado por el clínico en el momento de valoración de cada paciente en Urgencias. Si bien dicha confirmación no sería estrictamente necesaria, al basarse toda la estructura del sistema de inferencia en la propia guía de práctica clínica, existen situaciones que pueden hacer variar la actitud del clínico en relación con las mismas, por lo que se valoraron todas las historias determinando según los criterios estrictamente considerados en las guías de práctica clínica el destino ideal del paciente. Posteriormente se compararon la decisión del clínico, el destino ideal del paciente y el destino determinado por el sistema.

Como se puede apreciar en las gráficas mostradas a continuación, la decisión del clínico mostró una mayor tendencia al ingreso hospitalario del paciente que el sistema de inferencia en los casos leves ($p < 0,0001$), sin que el ingreso estuviese justificado por ningún motivo clínico. Por otro lado, el clínico obvió ingresos de pacientes en la unidad de cuidados intensivos que finalmente lo requirieron, no sucediendo esto con el sistema de inferencia difuso. No obstante, el sistema de inferencia sobrevaloró la necesidad de cuidados intensivos en 8 pacientes que no lo requirieron finalmente, si bien cumplieron criterios de ingreso en dicha unidad de forma puntual en algún período breve de su estancia hospitalaria, no llegando a consumarse el ingreso.

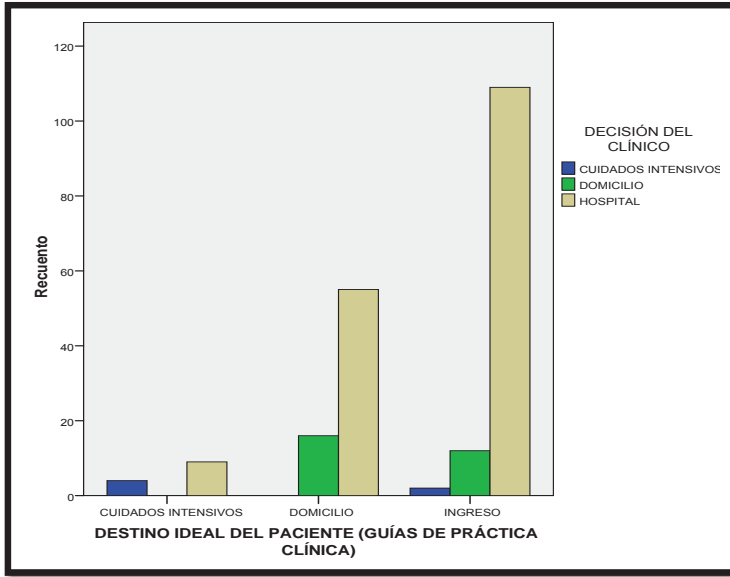


FIGURA 126. COMPARACIÓN ENTRE EL DESTINO IDEAL DEL PACIENTE BASADO EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y LA DECISIÓN DEL CLÍNICO.

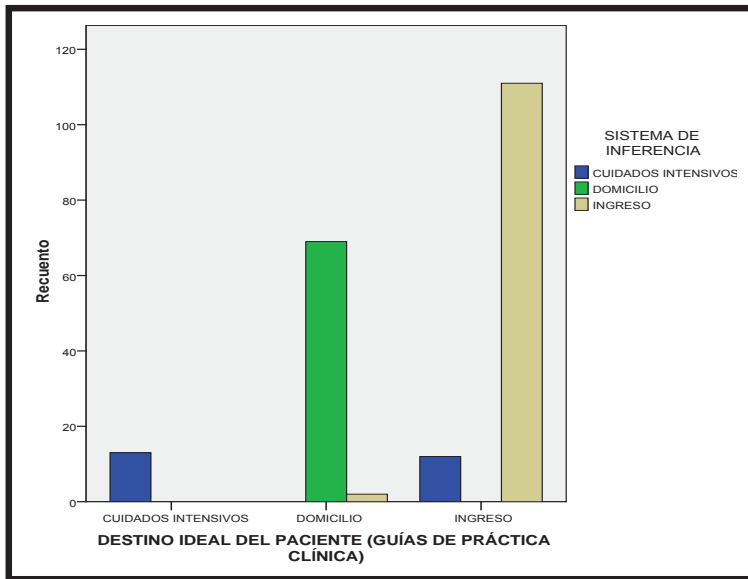


FIGURA 127. COMPARACIÓN ENTRE EL DESTINO IDEAL DEL PACIENTE BASADO EN LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA Y LA DECISIÓN DEL SISTEMA DE INFERENCIA DIFUSA.

8. DISCUSIÓN.

*La ciencia nunca persigue el objetivo ilusorio de que sus respuestas sean definitivas o incluso probables.
Su avance se realiza más bien hacia un objetivo infinito, pero sin embargo alcanzable: el de descubrir
nuevos problemas más profundos y más generales.*

KARL POPPER. LA LÓGICA DEL DESCUBRIMIENTO CIENTÍFICO.

En el presente trabajo de investigación se ha intentado, por un lado, desarrollar una metodología para la adaptación de la práctica clínica en la infección del tracto respiratorio inferior pediátrica en relación a los postulados de la Lógica Difusa y, por otro, demostrar la superioridad de dicha metodología con respecto a los sistemas empleados tradicionalmente. El conjunto de resultados obtenido potencia lo conocido hasta ahora en relación a los fundamentos y aplicabilidad de la Lógica Difusa en relación con la práctica clínica.

La adaptación de guías de práctica clínica mediante Lógica Difusa como soporte para el diagnóstico y monitorización de pacientes supone una herramienta excelente y prometedora para mejorar los sistemas actuales no ya informáticos, si no las escalas en sí mismas y la propia práctica médica habitual.

En base a lo analizado previamente y a lo mostrado en el desarrollo del sistema de inferencia difuso, podemos concluir que los sistemas difusos son relativamente sencillos de implementar, así como sencillos de mantener y adaptar, dado que sus elementos proceden de estudios previos basados en MBE (por lo que los cambios en el conocimiento implican sustituciones en el sistema difuso una vez que dichos cambios están suficientemente fundamentados, convirtiendo el sistema en una estructura de máxima vigencia y con capacidad para la actualización permanente), robustos (al ser la información contenida una traslación de conocimientos científicos contrastados en los que se basa la práctica médica) y de coste reducido (al no precisar, de entrada, dispositivos adicionales a los ya empleados en la práctica habitual).

Por tanto, los postulados de la Lógica Difusa y Teoría de Conjuntos Difusos son aptos para la adaptación de las guías de práctica clínica de forma asequible. La adaptación de las guías de práctica clínica mediante Lógica Difusa permite un manejo más completo de la información que el existente hasta el momento actual, generando datos adicionales con gran valor clínico.

La aproximación difusa permite medir el conocimiento, la experiencia y la intuición y percepción, del mismo o similar modo a como aparecen en el pensamiento médico real, considerado de forma general de acuerdo con el concepto de Ludwig Fleck o de forma individualista, teniendo en cuenta la incertidumbre propia de las diferencias entre distintos médicos y que se debe tanto a la existencia de variaciones en la entrada de información al cerebro humano (percepción y experiencia) como a la presencia igualmente de éstas en el proceso de integración de la información (experiencia y conocimiento) y de salida (capacidad del profesional para aplicar la información generada). La aproximación difusa simula este proceso de un modo experto, administrando la información introducida del mejor modo que la práctica clínica haya establecido, lo que permite obviar la mayoría de las restricciones de la lógica bayesiana pura, muy diferente al razonamiento médico real, especialmente en lo relativo a la existencia de puntos de corte en los diferentes elementos del proceso, contrarios a la propia naturaleza tanto de la lógica como del mundo en sí mismo. Si la MBE y los estudios basados en lógica bayesiana son fundamentales, la Lógica Difusa nos permite trasladar sus resultados al paciente individual, entre otras muchas opciones, lo que la hace igualmente fundamental.

Aunque la Lógica Difusa es de forma natural más apropiada en la práctica médica diaria es necesario para incrementar su aceptación en la comunidad médica explorar sus conexiones con el razonamiento probabilístico y la MBE, extendidos universalmente, mostrando a la vez las limitaciones intrínsecas de los últimos.

Los resultados de esta investigación confirman la utilidad de este sistema en la clasificación y monitorización de pacientes pediátricos, con una evidente superioridad sobre los sistemas tradicionales empleados de forma exclusiva, como puede extraerse de los apartados previos del trabajo de investigación. Del mismo modo, crea un precedente en el uso de datos de estudios previos bayesianos, a partir de los cuales se generan las guías de práctica clínica en el momento actual, integrados en sistemas basados en Lógica Difusa.

Se pueden destacar diversos aportes originales al tema de estudio, entre los cuales cabría destacar los siguientes:

- **“Principio de intervalos opuestos”**: desarrollado en el seno de la variable “incremento de la frecuencia respiratoria difusa” y aplicable en teoría a todas las variables dependientes de la edad en las cuales las tendencias de las variables sean contrarias por naturaleza.
- **Concepto de “Universo Clínico Hipercúbico”**: desarrollado en el apartado correspondiente a la metodología del hipercubo y consistente básicamente en la normalización de datos en relación con el significado intrínseco de gravedad de los mismos.
- **Campo de investigación denominado “Cinemática Clínica Vectorial”**: desarrollado en el apartado correspondiente a la metodología del hipercubo y consistente en la consideración del desplazamiento de un paciente dentro del Universo Clínico Hipercúbico en base a los postulados de la cinemática vectorial, asignando un sentido clínico a cada uno de los parámetros propios de la misma en los que esto sea posible.
- **Concepto de “Tendencia a la Mejoría”**: desarrollado en el apartado correspondiente a la metodología del hipercubo y basado en la asignación de un sentido clínico al coseno de los ángulos existentes entre el vector de desplazamiento del paciente, el vector de empeoramiento máximo y el vector de mejoría máxima.

Queda pues abierto un nuevo campo de investigación en relación con los postulados de la Cinemática Clínica Vectorial y el propio Universo Clínico Hipercúbico, como pueden ser la exploración de los conceptos de “surtidor-fuente” (posibles puntos de partida comunes de diversas patologías en relación con variables estándar de valoración de pacientes en Urgencias, por ejemplo), “sumidero-atractor” (posibles puntos de confluencia comunes de diversas patologías en relación con complicaciones evolutivas compartidas, por ejemplo) y “áreas de evitación obligada” (zonas del hipercubo por las que no puede transitar un paciente con una determinada patología, salvo que presente alteraciones concomitantes conocidas o no, por ejemplo), entre otros múltiples conceptos posibles.

Finalmente, un elemento destacable es el hecho de que la capacidad del sistema para integrar datos relativos a la complejidad de un paciente concreto junto a datos procedentes del estudio de su comportamiento dinámico mediante los postulados de la Cinemática Clínica Vectorial nos conduce de forma directa a la posibilidad de conocer el coste clínico aproximado de forma mucho más precisa y realista que los modelos actuales mediante el conocimiento de la posición clínica inicial de un paciente,

con las correcciones en tiempo real que supone el conocimiento de la velocidad de cambio clínico y la aceleración de cambio clínico, sin olvidar el trayecto seguido por el paciente durante su estancia, si se pretende obtener resultados extraordinariamente afinados.

Si tenemos en cuenta que:

- La precisión del sistema de inferencia difuso es superior a la hora de determinar la gravedad de los pacientes que la de los sistemas actuales no difusos. En el presente estudio la clasificación difusa, considerada como un método analítico no invasivo, ha mostrado resultados prometedores, tratándose de un sistema no invasivo y que simplemente emplea la información ya existente e infrautilizada de los sistemas actuales.
- En relación con el manejo de biomarcadores, los resultados del actual estudio concuerdan con los de trabajos previos: el análisis mediante Lógica Difusa es más poderoso que el uso de marcadores aislados o combinados mediante análisis de regresión logística múltiple. El sistema de inferencia difuso es capaz de determinar la gravedad de los pacientes con mayor precisión que los sistemas actuales no difusos.
- El sistema de inferencia difuso es capaz, empleando el nivel de compromiso respiratorio y la intensidad de control necesario determinados por el mismo, de orientar el tiempo de estancia hospitalaria. Sin embargo, los conceptos de velocidad de cambio clínico y aceleración de cambio clínico, empleados en el contexto del manejo hipercúbico de los pacientes, hacen que este manejo sea incluso superior al de los sistemas de inferencia tradicionales.
- El sistema de inferencia difuso, mediante la determinación de la intensidad de control necesario y el nivel de compromiso respiratorio, es capaz de orientar el destino del paciente con mayor precisión que los sistemas no difusos, de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes.

Podemos concluir que tanto la estructura del sistema de inferencia, como la Cinemática Clínica Vectorial y el propio Universo Clínico Hipercúbico son elementos que, asociados a un software para procesamiento del lenguaje permitirían convertir la actual historia clínica electrónica en un Sistema de Soporte de Decisiones, elemento cumbre y objetivo final del desarrollo actual de muchos de los campos de investigación en Medicina.

Por otro lado, el desarrollo de hardware y dispositivos basados en Lógica Difusa, integrados en el Sistema de Soporte de Decisiones elaborado tomando como punto de partida el presente trabajo de investigación, permitirán la adquisición de información de los pacientes en tiempo real, así como procesar la misma igualmente a dicha velocidad. El empleo para ello de muchas de las herramientas desarrolladas en el campo conocido como IoT (Internet of Things – Internet de las Cosas) hace que dicha labor pueda conseguirse a medio plazo.

Quedan así fijados como objetivos futuros:

- Desarrollo de sistemas similares al actual para otras patologías.
- Desarrollo de modelos hipercúbicos para el diagnóstico de entidades nosológicas.
- Desarrollo de software que permita la realización de forma rápida de los cálculos necesarios para implementar los modelos creados en la práctica clínica habitual.
- Desarrollo de hardware asociado mediante tecnología IoT para clasificación y monitorización de pacientes dentro del sistema en tiempo real.
- Desarrollo del campo de la Cinemática Clínica Vectorial, desarrollando aspectos asociados. Análisis del comportamiento de las diferentes patologías en el seno de la misma mediante estudio de trayectos, variaciones, puntos de fuga, atractores, etc.
- Implementación de un Sistema de Soporte de Decisiones basado en el sistema creado en el presente proyecto de investigación, en actualización y ampliación permanente.

9. CONCLUSIONES

En relación con las hipótesis inicialmente planteadas concluimos:

- **Hipótesis 1 - El sistema de inferencia difuso es capaz de determinar la gravedad de los pacientes con mayor precisión que los sistemas actuales no difusos:** La precisión del sistema de inferencia difuso es superior a la hora de determinar la gravedad de los pacientes que la de los sistemas actuales no difusos. En el presente estudio la clasificación difusa, considerada como un método analítico no invasivo, ha mostrado resultados prometedores, tratándose de un sistema no invasivo y que simplemente emplea la información ya existente e infrautilizada de los sistemas actuales.
- **Hipótesis 2 - El sistema de inferencia difuso es capaz de clasificar a los pacientes en función de etiología bacteriana o no bacteriana con mayor precisión que los sistemas actuales no difusos:** En relación con el manejo de biomarcadores, los resultados del actual estudio concuerdan con los de trabajos previos: el análisis mediante Lógica Difusa es más poderoso que el uso de marcadores aislados o combinados mediante análisis de regresión logística múltiple.
- **Hipótesis 3 - El sistema de inferencia difuso es capaz de orientar el tiempo de estancia hospitalaria:** Se basa para ello en el nivel de compromiso respiratorio, así como en la intensidad de control necesario establecida por el sistema de inferencia difuso. Los conceptos de velocidad de cambio clínico y aceleración clínica permiten conocer el tiempo aproximado de estancia hospitalaria.
- **Hipótesis 4 - El sistema de inferencia difuso es capaz de orientar el destino del paciente con mayor precisión que los sistemas actuales no difusos:** Mediante la determinación de la intensidad de control necesario y el nivel de compromiso respiratorio, el sistema de inferencia difuso permite ajustar el destino del paciente de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen RS, Schnelle T. Cognition and fact. Material son Ludwik Fleck. Dordrecht, Boston, Lancaster, Tokyo. D. Reidel Publ. Comp; 1986: 39-46.
2. D'Negri CE, De Vito EL. Introducción al razonamiento aproximado: lógica difusa. Rev Arg Med Resp 2006; 4: 126-136.
3. Wardle A, Wardle L. Computer aided diagnosis—a review of research. Methods Inform Med 1976;3:174—9.
4. Woodbury MA. The inapplicabilities of Bayes theorem to diagnosis. In: Proceedings of the Fifth International Conference on Medical Electronics. Charles C. Thomas: Liege, Belgium, Springfield, Ill., 1963, p. 860—68.
5. U"berla K. Zur Verwendung der Faktorenanalyse in der medizinischen Diagnostik. Methods Inform Med 1965;2:89—92.
6. Ledley RS, Lusted LB. Reasoning foundations of medical diagnosis. Science 1959;130(3366):9—21.
7. Lusted LB. Some roots of clinical decision making. In: The association for computing machinery, (=ACM, Conference on the History of Medical, Informatics, Conference, Proceedings, Papers presented at the Conference, National Library of Medicine Bethesda, Maryland, November 5—6, 1987), 1987, p. 165—93.
8. Parker SG, Gorry GA, Kassiner JP, Schwartz WB. Towards the simulation of clinical cognition: taking a present illness by computer. Am J Med 1976;60:981—96.
9. Nash FA. Differential diagnosis: an apparatus to assist the logical faculties. Lancet 1954;1:874—5.
10. Lipkin M, Hardy JD. Mechanical corellation of data in differential diagnosis of hematological diseases. J Am Med Assoc 1958;166:113—25.
11. Lusted Lee B. Medical electronics. N Engl J Med 1955;7: 580—5.
12. Ledley RS. Digital computer and control engineering New York, Toronto, London: McGraw-Hill Book Company Inc.; 1960. p. 21—23.
13. Lusted LB. Computer techniques in medical diagnosis. In: Stacy RW, Waxmann BD, editors. Computers in biomedical research, vol. I. New York and London: Academic Press; 1965 . p. 319—38.
14. Zadeh LA. Fuzzy Sets. Information Control. 1965; 8: 338-353.
15. Dubois D, Prade H. Fuzzy sets: a convenient fiction for modeling vagueness and possibility. IEEE Transactions on Fuzzy Systems, 2, 6-21, 1994.
16. Sadegh-Zadeh K. Organism and disease as fuzzy categories, presented at the conference on Medicine and Philosophy, Humboldt University of Berlin, July 2, 1982.
17. Smith R. What cinical information do doctors nedd? BMJ 313 (1996): 1062-8.
18. Hubbs R. The Stanford Health information network for education: integrated information for decisión making and learning. Proc AMIA Ann Fall Symp 1998: 505-8.
19. Zielstorff RD. Online practice guidelines. JAMIA 5 (1998): 227-36.
20. Klir G, Wierman M. Uncertainty-based information. Physica-verlag, Heidelberg, 1998.
21. Amaya Cruz GP, Beliakov G. Approximate reasoning and interpretation of laboratory tests in medical diagnostics. Cybernetics and systems 26 (1995): 713-29.
22. Beliakov G. Aggregation operators as similarity relations. Yager R, Bouchon-Meunier B y Zadeh L Eds. Information, uncertainty, fusion. Kluwer. 2000.
23. Zimmerman HJ, Fuzzy set theory and its applications. Kluwer – Bosto. 1996.
24. López de Mantaras R. Approximate reasoning models. Ellis Horwood, Chichester. 1990.

25. Klir G, Folger T. Fuzzy sets, uncertainty and information. Prentice Hall, Singapore. 1992.
26. Hisdal E. Logical structures for representation of knowledge and uncertainty. Physica-Verlag, New York. 1998.
27. Jobe TH, Helgason CM. The fuzzy cube and causal efficacy: representation of concomitant mechanisms in stroke. *Neural Networks*. 1998;11(3):549–555.
28. Helgason CM, Jobe TH. Perception-based reasoning and fuzzy cardinality provide direct measures of causality sensitive to initial conditions in the individual patient (Invited paper). *International Journal of Computational Cognition*. 2003;1(2):70–104.
29. Helgason CM, Malik DS, Cheng S-C, Jobe TH, Mordeson JN. Statistical versus fuzzy measures of variable interaction in patients with stroke. *Neuroepidemiology*. 2001;20(2):77–84.
30. Kosko B. *Neural Networks and Fuzzy Systems*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1992.
31. Kosko B. *Fuzzy Thinking: The New Science of Fuzzy Logic*. New York, NY: Hyperion Press; 1993.
32. Sadegh-Zadeh K. Fundamentals of clinical methodology: 3. Nosology. *Artificial Intelligence in Medicine*. 1999;17(1):87–108.
33. Algorri ME, Flores-Mangas F. Classification of Anatomical Structures in MR Brain Images Using Fuzzy Parameters. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2004; 51:1599-1608.
34. Hervás Abellán JG, Ruiz Merino R, Fabregat López F, Álvarez Gómez JA. Control automático de infusión de bloqueantes neuromusculares: perspectivas desde la lógica borrosa. En “Relajantes Musculares en Anestesia y Terapia Intensiva” 2ª ed. Pp-147-163. Arán Ediciones, 2000.
35. Nguyen HP, Kreinovich V. Fuzzy Logic and its Applications in Medicine. *International Journal of Medical Informatics* 2001; 62:165-173.
36. Field MJ, Lohr KN. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academies Press, 1990; 8.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–6.
38. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, et al. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006; 368:1048–50.
39. McCracken GH Jr. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:373–7.
40. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346:429–37.
41. Lee GE, Lorch SA, Sheffler-Collins S, et al. National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics* 2010; 126:204–13.
42. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, et al. Deaths: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57:1–134.
43. Senstad AC, Suren P, Brauteset L, et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr* 2009;98:332-6.
44. Clark JE, Hammal D, Hampton F, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect* 2007;135:262-9.
45. Weigl JA, Puppe W, Belke O, et al. Population-based incidence of severe pneumonia in children in Kiel, Germany. *Klin Padiatr* 2005;217:211-19.
46. Weigl JA, Bader HM, Everding A, et al. Population-based burden of pneumonia before school entry in Schleswig-Holstein, Germany. *Eur J Pediatr* 2003;162:309-16.
47. Garcés-Sánchez M, Díez-Domingo J, Ballester Sanz A, Peidró Boronat C, García López M, Antón Crespo V y col. Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en menores de 5 años en la Comunidad Valenciana. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 125-130.

48. Giménez Sánchez F, Sánchez Marengo A, Battles Garrido JM, López Soler JA, Sánchez-Solis Querol M. Características clínico-epidemiológicas de la neumonía adquirida en la comunidad en niños menores de 6 años. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 578-584.
49. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57:i1-24.
50. Lee PI, Chiu CH, Chen PY, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2007; 48:167-80.
51. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Community-acquired bacterial pneumonia: developing drugs for treatment. 2009.
52. Taylor JA, Del Beccaro M, Done S, Winters W. Establishing clinically relevant standards for tachypnea in febrile children younger than 2 years. *Arch Ped Adolesc Med*. 1995; 149: 283-7.
53. Palafox M, Guiscafré H, Reyes H, Muñoz O, Martínez H. Diagnostic value of tachypnea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child*. 2000; 82: 41-5.
54. McCracken GH Jr. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:373-7.
55. Drummond P, Clark J, Wheeler J, et al. Community acquired pneumonia: a prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000; 83:408-12.
56. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:986-91.
57. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:293-8.
58. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113:701-7.
59. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98-104.
60. Koshy E, Murray J, Bottle A, et al. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997-2008. *Thorax* 2010;65:770-4.
61. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and x-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004977.
62. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:986-91.
63. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:293-8.
64. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98-104.
65. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2008; 14:424-32.
66. Drummond P, Clark J, Wheeler J, et al. Community acquired pneumonia: a prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000; 83:408-12.
67. Briue N, Guyon G, Rodiere M, et al. Human bocavirus infection in children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:969-73.

68. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L, et al. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003–2008. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:585–90.
69. Melegaro A, Edmunds WJ, Pebody R, et al. The current burden of pneumococcal disease in England and Wales. *J Infect* 2006;52:37–48.
70. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1345–52.
71. March M, Sant'Anna CC. Signs and symptoms indicative of community-acquired pneumonia in infants under six months. *Braz J Infect Dis* 2005;9:150–5.
72. Klig JE. Office pediatrics: current perspectives on the outpatient evaluation and management of lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:71–6.
73. Korppi M, Don M, Valent F, et al. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008;97:943–7.
74. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2):S27–72.
75. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify lowrisk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243–50.
76. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377–82.
77. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:151–7.
78. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118:384–92.
79. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159:970–80.
80. Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1059–64.
81. Auble TE, Yealy DM, Fine MJ. Assessing prognosis and selecting an initial site of care for adults with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:741–59.
82. Ruttimann UE, Pollack MM. Objective assessment of changing mortality risks in pediatric intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1991; 19:474–83.
83. Peters MJ, Tasker RC, Kiff KM, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in children: case mix and the utility of respiratory severity indices. *Intensive Care Med* 1998; 24:699–705.
84. Delpont SD, Brisley T. Aetiology and outcome of severe communityacquired pneumonia in children admitted to a paediatric intensive care unit. *S Afr Med J* 2002; 92:907–11.
85. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by Staphylococcus aureus containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis* 2007; 45:315–21.
86. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, et al. Predictive factors of non invasive ventilation failure in critically ill children: a prospective epidemiological study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 527–36.

87. Mace S. Pneumonia. In: Ahrens WR, Schafermeyer RW, eds. Pediatric emergency medicine. Vol. Chapter 142. New York: McGraw-Hill, 2010.
88. Jadavji T, Law B, Lebel MH, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997; 156:S703–11.
89. Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics* 2006; 118:e1822–30.
90. Brown L, Dannenberg B. Pulse oximetry in discharge decisionmaking: a survey of emergency physicians. *CJEM* 2002; 4:388–93.
91. Margolis PA, Ferkol TW, Marsocci S, et al. Accuracy of the clinical examination in detecting hypoxemia in infants with respiratory illness. *J Pediatr* 1994; 124:552–60.
92. Demers AM, Morency P, Mbeyo-Yaah F, et al. Risk factors for mortality among children hospitalized because of acute respiratory infections in Bangui, Central African Republic. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:424–32.
93. Ayieko P, English M. In children aged 2-59 months with pneumonia, which clinical signs best predict hypoxaemia? *J Trop Pediatr* 2006; 52:307–10.
94. Lozano JM, Steinhoff M, Ruiz JG, et al. Clinical predictors of acute radiological pneumonia and hypoxaemia at high altitude. *Arch Dis Child* 1994; 71:323–7.
95. Mamtani M, Patel A, Hibberd PL, et al. A clinical tool to predict failed response to therapy in children with severe pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:379–86.
96. Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18:31–40.
97. Murtagh P, Cerqueiro C, Halac A, et al. Acute lower respiratory infection in Argentinian children: a 40 month clinical and epidemiological study. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16:1–8.
98. Jadavji T, Law B, Lebel MH, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997; 156:S703–11.
99. Harari M, Shann F, Spooner V, et al. Clinical signs of pneumonia in children. *Lancet* 1991;338:928-30.
100. Cherian T, John TJ, Simoes E, et al. Evaluation of simple clinical signs for the diagnosis of acute lower respiratory tract infection. *Lancet* 1988;ii:125-8.
101. Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998;18:31-40.
102. Castaldo ET, Yang EY. Severe sepsis attributable to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. *Am Surg* 2007; 73:684–7discussion 87–8.
103. Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005; 115:642–8.
104. Langley JM, Bradley JS. Defining pneumonia in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S9-13.
105. Tan TQ, Mason EO Jr., Barson WJ, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998; 102:1369–75.
106. Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, et al. Development and validation of a risk score for predicting hospitalization in children with influenza virus infection. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25:369–75.

107. Louie JK, Schechter R, Honarmand S, et al. Severe pediatric influenza in California, 2003–2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics* 2006; 117:e610–8.
108. von Renesse A, Schildgen O, Klinkenberg D, et al. Respiratory syncytial virus infection in children admitted to hospital but ventilated mechanically for other reasons. *J Med Virol* 2009; 81:160–6.
109. Graf JM, Montagnino BA, Hueckel R, et al. Pediatric tracheostomies: a recent experience from one academic center. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:96–100.
110. US Bureau of the Census. Statistical abstract of the United States. 127th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, 2008; 159.
111. Sebastian R, Skowronski DM, Chong M, et al. Age-related trends in the timeliness and prediction of medical visits, hospitalizations and deaths due to pneumonia and influenza, British Columbia, Canada, 1998–2004. *Vaccine* 2008; 26:1397–403.
112. Bharti B, Bharti S, Verma V. Role of Acute Illness Observation Scale (AIOS) in managing severe childhood pneumonia. *Indian J Pediatr* 2007;74:27-32.
113. Shann F, Barker J, Poore P. Clinical signs that predict death in children with severe pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:852–5.
114. Thompson M, Coad N, Harnden A, et al. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child* 2009;94:888-93.
115. Thompson M, Harnden A, Perera R, et al. Deriving temperature and age appropriate heart rate centiles for children with acute infections. *Arch Dis Child* 2009;94:361-5.
116. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(Suppl 2):S27–72.
117. McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, et al. Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics*. 1982;70(5):802– 809.
118. Campbell H, Byass P, Lamont AC, et al. Assessment of clinical criteria for identification of severe acute lower respiratory tract infections in children. *Lancet* 1989; 1:297–9.
119. Margolis PA, Ferkol TW, Marsocci S, et al. Accuracy of the clinical examination in detecting hypoxemia in infants with respiratory illness. *J Pediatr* 1994; 124:552–60.
120. Techasaensiri B, Techasaensiri C, Mejias A, et al. Viral coinfections in children with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 29:519–23.
121. Castaldo ET, Yang EY. Severe sepsis attributable to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. *Am Surg* 2007; 73:684–7discussion 87–8.
122. Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005; 115:642–8.
123. Hickey RW, Bowman MJ, Smith GA. Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 27:721–5.
124. Shah SS, Alpern ER, Zwerling L, et al. Risk of bacteremia in young children with pneumonia treated as outpatients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:389–92.
125. Claesson BA, Trollfors B, Brolin I, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:856–62.
126. Tsarouhas N, Shaw KN, Hodinka RL, et al. Effectiveness of intramuscular penicillin versus oral amoxicillin in the early treatment of outpatient pediatric pneumonia. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14:338–41.

127. Bonadio WA. Bacteremia in febrile children with lobar pneumonia and leukocytosis. *Pediatr Emerg Care* 1988; 4:241–2.
128. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:810–5.
129. Shah SS, Dugan MH, Bell LM, et al. Blood cultures in the emergency department evaluation of childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:475–79.
130. Alpern ER, Alessandrini EA, Bell LM, et al. Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome. *Pediatrics* 2000; 106:505–11.
131. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:671–5.
132. Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, et al. Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:293–300.
133. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:295–300.
134. Sandora TJ, Desai R, Miko BA, et al. Assessing quality indicators for pediatric community-acquired pneumonia. *Am J Med Qual* 2009; 24:419–27.
135. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002; 34:434–40.
136. Freij BJ, Kusmiesz H, Nelson JD, et al. Parapneumonic effusions and empyema in hospitalized children: a retrospective review of 227 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3:578–91.
137. Hoff SJ, Neblett WW, Edwards KM, et al. Parapneumonic empyema in children: decortication hastens recovery in patients with severe pleural infections. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:194–9.
138. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg* 2009; 44:106–11; discussion 11.
139. Buckingham SC, King MD, Miller ML. Incidence and etiologies of complicated parapneumonic effusions in children, 1996 to 2001. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:499–504.
140. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, et al. The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 2003; 123:1142–50.
141. Corbo J, Friedman B, Bijur P, et al. Limited usefulness of initial blood cultures in community acquired pneumonia. *Emerg Med J* 2004; 21:446–8.
142. Kennedy M, Bates DW, Wright SB, et al. Do emergency department blood cultures change practice in patients with pneumonia? *Ann Emerg Med* 2005; 46:393–400.
143. Neuman MI, Harper MB. Evaluation of a rapid urine antigen assay for the detection of invasive pneumococcal disease in children. *Pediatrics* 2003; 112:1279–82.
144. Dowell SF, Garman RL, Liu G, et al. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:824–5.

145. Esposito S, Bosis S, Colombo R, et al. Evaluation of rapid assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen among infants and young children with possible invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:365–7.
146. Charkaluk ML, Kalach N, Mvogo H, et al. Assessment of a rapid urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal infection in children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55:89–94.
147. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112:363–7.
148. Esposito S, Marchisio P, Morelli P, et al. Effect of a rapid influenza diagnosis. *Arch Dis Child* 2003; 88:525–6.
149. Iyer SB, Gerber MA, Pomerantz WJ, et al. Effect of point-of-care influenza testing on management of febrile children. *Acad Emerg Med* 2006; 13:1259–68.
150. Benito-Fernandez J, Vazquez-Ronco MA, Morteruel-Aizkuren E, et al. Impact of rapid viral testing for influenza A and B viruses on management of febrile infants without signs of focal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:1153–7.
151. Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, et al. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:145–9.
152. Doan QH, Kisson N, Dobson S, et al. A randomized, controlled trial of the impact of early and rapid diagnosis of viral infections in children brought to an emergency department with febrile respiratory tract illnesses. *J Pediatr* 2009; 154:91–5.
153. Falsey AR, Murata Y, Walsh EE. Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza. *Arch Intern Med* 2007; 167:354–60.
154. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112:363–7.
155. Louie JK, Guevara H, Boston E, et al. Rapid influenza antigen test for diagnosis of pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:824–6.
156. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* 2005; 353:2559–67.
157. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection: United States, April–August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:941–7.
158. Levin D, Tribuzio M, Green-Wrzesinski T, et al. Empiric antibiotics are justified for infants with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection presenting with respiratory failure: a prospective study and evidence review. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:390–5.
159. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:986–91.
160. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98–104.
161. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:471–7.
162. Gendrel D. Antibiotic treatment of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16:46–7.

163. Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:865–71.
164. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004; 9:109–14.
165. Glezen WP, Loda FA, Clyde WA Jr, et al. Epidemiologic patterns of acute lower respiratory disease of children in a pediatric group practice. *J Pediatr* 1971; 78:397–406.
166. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D. y col. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73:143:1-14.
167. Thomas L. Germs. *N Engl J Med* 1972; 287: 553-555.
168. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 316-321.
169. Portnoy DA. Manipulation of innate immunity by bacterial pathogens. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 25-28.
170. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348 (2): 138-150.
171. Dahmer MK, Randolph A, Vitali Rally, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6 (3S): 61-73.
172. Hodes RJ. Aging and the immune system. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 455-456.
173. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (2): 241-249.
174. Chinen J, Shearer WT. Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (2): 411-418.
175. Staros EB. Innate immunity: New approaches to understanding its clinical significance. *Am J Clin Pathol* 2005; 123 (2): 305-312.
176. Valledor AF. The innate immune response under the control of the LXR pathway. *Immunobiology* 2005; 210: 127-132.
177. Chaves F, Tierno B, Xu D. Neutrophil volume distribution width. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 (3): 378-380.
178. Wile M, Homer L, Gaehler S, Phillips S, Millan J. Manual Differential Cell Counts Help Predict Bacterial Infection. *Am J Clin Pathol* 2001; 155: 644-649.
179. Bain B. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005; 353: 498-507.
180. Bristian BR. Acute phase proteins and the systemic inflammatory response. *Crit Care Med* 1999; 27 (3): 452-453.
181. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem* 2004; 279 (47): 48.487-48.490.
182. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a clinical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812.
183. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: Clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29 (8): 439-493.
184. Edward TH. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004; 109: 11-14.
185. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernández A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10 (2): R63.

186. Herrera P, Duffau G. Usefulness of C-reactive protein for the diagnosis of bacterial infections in children. A review. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 541-546.
187. Pullian, PN, Attia MW, Cronan KM. C-Reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108 (6): 1275-1279.
188. A. Pratt and M. W. Attia. Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children. *Pediatr Int.* 49 (1):31-35, 2007.
189. Pulliam O, Attia M, Cronan K. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108 (6): 1275-1279.
190. Roberts W, Schwarz E, Allanan S, Rifai N. Performance characteristics of a point of care C-reactive protein assay. *Clin Chim Acta* 2001; 314: 255-259.
191. Meer V, Knuistingh A, Broek P, Assendelft W. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ* 2005; 331 (7507): 26-31.
192. Barceló B, Llomparl I, Fuentespina E. Comparación de tres métodos automatizados para la medida con gran detectabilidad de la proteína C reactiva. *Quim Clin* 2005; 24: 25-30.
193. Roberts W, Schwarz E, Allanan S, Rifai N. Performance characteristics of a point of care C-reactive protein assay. *Clin Chim Acta* 2001; 314: 255-259.
194. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzi L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans. *Arch Surg* 2000; 135: 291-295.
195. Santana C, Guindeo MC, González G, García-Muñoz F, Saavedra P Doménech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr* 2001; 90:1176-1171.
196. Song M, Kellum JA. Interleukin-6. *Crit Care Med* 2005; 33 (12S): 463-465.
197. Vincent JL. Procalcitonin: The marker of sepsis?. *Crit Care Med* 2000; 28 (4): 1226-1228.
198. Boucher B. Procalcitonin: Clinical tool or laboratory curiosity?. *Crit Care Med* 2000; 28 (4): 1224-1225.
199. Russwurm S, Oberhoffer M, Zipfel P, Reinhart K. Procalcitonin- a novel biochemical marker for the mediator-directed therapy of sepsis. *Mol Med Today* 1999; 5: 286-287.
200. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope more or less?. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 451-460.
201. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker of bacterial infection. *Infection* 1997; 25 (3): 133-134.
202. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 34: 515-518.
203. Casado J, Blanco A. Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 69-73.
204. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection : A systematic review and meta-analysis. *CID* 2004; 39: 206-217.
205. Hausfater P. Le dosage de la procalcitonine en pratique clinique chez l'adulte. *RevMed Interne* 2007; 28 (5): 296-305.
206. Monneret G, Pachot A, Laroche B, Picollet J, Bienvenu J. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced TNF production by human circulating blood cells. *Cytokine* 2000; 12 (6): 762-764.
207. Steinbach G, Grunert A. Procalcitonin- a new indicator for bacterial infections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106 (3): 164-167.

208. Steinwald P, Whang K, Becker K, Snider R, Nylén E, White J. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis. *Crit Care* 1999; 3 (1): 11-16.
209. Whicher J, Bienvenu J, Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 483-493.
210. Jorgensen PF, Wang JE, Solberg R, Thiernemann C, Foster SJ, Aasen AO. Procalcitonin does not influence the surface expression of inflammatory receptors on whole blood leukocytes. *Intensive Care Med* 2001; 27: 430-433.
211. Braithwaite S. Procalcitonin – marker, or mediator. *Crit Care Med* 1998; 26 (6): 977-978.
212. Wagner KE, Martinez JM, Vath SD, Snider R, Nylén ES, Becker KL, Müller B, White JC. Early immunoneutralization of calcitonin precursors attenuates the adverse physiologic response to sepsis in pigs. *Crit Care Med* 2002; 30 (10): 2313- 2321.
213. Kisson N. Modulating nitric oxide synthesis: Another contender enters the ring. *Crit Care Med* 2001; 29 (1): 214-215.
214. Hoffman G, Totzke G, Seibel M, Amolny M, Wiedermann F, Schobersberger W. *In vitro* modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med* 2001; 29 (1): 112-116.
215. Nishikura T. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHD). *Intensive Care Med* 1999; 25: 1198-1201.
216. Brukhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24: 888-892.
217. D'Hermomez, Leclere L, Vantghem MC, Fourrier F, proye C, Wemeau JL. Clinical evaluation of a new sensitive calcitonin assay: study of specificity. *Clin Chim Acta* 2001; 311 (2): 149-155.
218. Guérin S. Evaluation de la détection de la calcitonine par technique immunochromatographique: test PCT-Q de Brahms. *Ann Biol Clin* 2000; 58: 613-614.
219. Steinbach G, Rau B, Debard AL, Javourez JF, Bienvenu J, Ponzio A, Bonfà A, Hubl W, Demant T, Külpmann WR, Buchholz J, Schumann G. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor® System. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42 (4): 440-449.
220. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (Systemic Lupus Erythematosus/Systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis-Rheum* 1997; 40 (7): 1250-1256.
221. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998; 26 (5): 274-276.
222. Moosig F, Reinhold-Keller E, Csernok E, Gross WL. Limitations on the usefulness of procalcitonin as a marker of infection in patients with systemic autoimmune disease: comment on the article by Eberhard et al. *Arthritis-Rheum* 1997; 40 (8): 566-568.
223. Huber W, Scheigart U, Bottermann P. Failure of PCT to indicate severe fungal infection in two immunodeficient patients. *Infection* 1997; 25 (7): 377-378.
224. Scire CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (2): 123-128.
225. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, Kimura H, Morikawa A. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect* 2004; 48 (2): 199-205.
226. Butbul-Aviel Y, Koren A, Halevy R, Sakran W. Procalcitonin as a diagnostic aid in osteomyelitis and septic arthritis. *Pediatr Emerg Care* 2005; 21 (12): 828-832.

227. Dehne MG, Sablotzki A, Hoffmann A, Mühling J, Dietrich FE, Hempelmann G. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury. *Burns* 2002; 28 (6): 535-542.
228. Sachse C, Machens HG, Felmerer G, Berger A, Henkel E. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury. *J Burn Care Rehabil* 1999; 20 (5): 354-360.
229. Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-Sefat R, Pallua N. Procalcitonin a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* 1998; 24: 745-750.
230. Gerard Y, Hober D, Assicot M, Alfandari S, Ajana F, Bourez JM, Chidiac C, Mouton Y, Bohuon C, Wattré P. Procalcitonin as a marker of bacterial sepsis in patients infected with HIV-1. *J Infect* 1997; 35: 41-46.
231. Schleicher GK, Herbert V, Brink A, Martin S, Maraj R, Galpón JS, Feldman C. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 25 (4): 688-692.
232. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjala H. C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-8 in the primary diagnosis of infections in cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 889-894.
233. Giamarellos-Bourboulis EJ, Grecka P, Poulakou G, Anargyrou K, Katsilambros N, Giamarellou H. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *CID* 2001; 32: 1718-1725.
234. Sudhoff T, Giagounidis A, Karthaus M. Evaluation of neutropenic fever: value of serum and plasma parameters in clinical practice. *Chemotherapy* 2000; 46: 77-85.
235. Ruokonen E, Nousiainen T, Pulkki K, Takala J. Procalcitonin concentrations in patients with neutropenic fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 283-285.
236. Bernard L, Ferrière F, Casassus P, Malas F, Lévêque S, Guillevin L, Lortholary O. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in severely neutropenic febrile adults. *CID* 1998; 27: 914-915.
237. Engel A, Steinbach G, CERN P, V. Kern W. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 185-189.
238. Lilienfeld-Toal M, Dietrich M.P, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf I, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with haematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23 (7): 539-544.
239. Secmeer G, Devrim I, Kara A, Ceyhan M, Cengiz B, Kutluk T, Buyukpamukcu M, Yetgin S, Tuncer M, Kerem A, Tezer H, Yildirim I. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29 (2):107-111.
240. Ciaccio M, Fugardi G, Titone L, Romano A, Giordano S, Bivona G, Scarlata F, Vocca L, Di Gangi M. Procalcitonin levels in plasma in oncohaematologic patients with and without bacterial infections. *Clin Chim Acta* 2004; 340 (1-2): 149-152.
241. Viallon A, Zeni F, Lambert C, Pozzeto B, Tardy B, Venet C, Bertrand JC. High sensibility and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Inf Diseases* 1999; 28: 1313-1316.
242. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, Bohuon C. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Inf Diseases* 1997; 24: 1240-1242.

243. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Avenel S, Lefèvre H, Ravilly S, Moulin F, Lacombe C, Palmer P, Lebon P, Bohuon C. Procalcitonine, protéine C-réactive et interleukine 6 dans les méningites bactériennes et virales de l'enfant. *Press Med* 1998; 27 (23) : 1135-1139.
244. Viallon A, Guyomarc'h P, Guyomarc'h S, Tardy B, Marjollet O, Caricajo A, Lambert C, Zéni F, Bertrand JC. Decrease in serum procalcitonin levels over time during treatment of acute bacterial meningitis. *Crit Care* 2005; 9 (4): 344-350.
245. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and serum procalcitonin. Diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 2002; 96 (1): 74-79.
246. Seligman R, Meisner M, Lisboa T, Hertz F, Filippin T, Fachel J, Texeira P. Decrease in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006; 10: 125-133.
247. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med* 1999; 27 (10): 2172-2176.
248. Dalton H. Procalcitonin: A predictor of lung injury attributable to sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27 (10): 2304-2305.
249. Müller B, Becker KL, Schächinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28 (4): 977-983.
250. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fabbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27 (9): 1814-1818.
251. Selberg O, Hecker H, Martin M, Klos A, Bautsch W, Köhl J. Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6. *Crit Care Med* 2000; 28 (8): 2793-2798.
252. Redl H, Schlag G, Tögel E, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin release patterns in a baboon model of trauma and sepsis: Relationship to cytokines and neopterin. *Crit Care Med* 2000; 28 (11): 3659-3663.
253. Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81: 417-421.
254. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martínez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007; 33: 477-484.
255. Oberhoffer M, Vogelsang H, Rubwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (3): 363-368.
256. Herrmann W, Ecker D, Quast S, Klieben M, Rose S, Marzi I. Comparison of procalcitonin, sCD14 and interleukin-6 values in septic patients. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38 (1): 41-46.
257. Wanner G, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28 (4): 950-957.

- 258.Schröder J, Staubach KH, Zabel P, Stüber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbeck's Arch Surg* 1999; 384: 33-38.
- 259.Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chim Acta* 2005; 351 (1): 17-29.
- 260.Dorizzi R, Polati E, Sette P, Ferrari A, Rizzotti P, Luzzani A. Procalcitonin in the diagnosis of inflammation in intensive care units. *Clin Biochem* 2006; 26 (3): 254-261.
- 261.Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, Cupa M, Cohen Y. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34 (1): 102-107.
- 262.Volk HD, Reinke P, Döcke WD. Immunological monitoring of the inflammatory process: which variables? When to assess?. *Eur J Surg* 1999; S584: 70-72.
- 263.Bossink A, Groeneveld J, Thies L. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase- α -antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *CID* 1999; 29: 398-407.
- 264.Gendrel D, Raymond J, Coste J, Moulin F, Lorrot M, Guérin S, Ravilly S, Lefèvre H, Royer C, Lacombe C, Palmer P, Bohuon C. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs.viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 875-881.
- 265.Fernández A, Luaces C, Valls C, Ortega J, García JJ, Mira A, Pou J. Procalcitonina para el diagnóstico precoz de infección bacteriana invasiva en el lactante febril. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 321-328.
- 266.Nylen ES, Snider RH, Thompson KA, Rohatgi P, Becker KL. Pneumonitis associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* 1996; 312 (1): 12-18.
- 267.Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28 (2): 68-73.
- 268.Brunckhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8 (2): 93-100.
- 269.Jereb M, Kotar T. Usefulness of procalcitonin to differentiate typical from atypical community-acquired pneumonia. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118 (5-6): 170-174.
- 270.Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nusbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007; 2 (7): 10-19.
- 271.Zarka V, Valat C, Lemarié E, Boissinot E, Carré P, Besnard JC, Diot P. Procalcitonine sérique et pathologie infectieuse respiratoire. *Rev Pneumol Clin* 1999; 55 (6): 565-569.
- 272.Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 939-943.
- 273.Toikka P, Irfjala K, Juvén T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M, Ruuskanen O. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (7): 598-602.
- 274.Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Jiménez M, Azuara M, Jiménez O, Galí N, Auxina V. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 55: 963-967.

275. García-Zarza E, Ramos JT, Rubio B, Corrales E, Zeballos G, Herrera J. Utilidad de la procalcitonina sérica en la orientación etiológica de los niños con neumonía adquirida en la comunidad. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60 (3): 279-281.
276. Smith JG. *Clin Chem* 2009; 55 (8):1593-5.
277. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics* 2010; 125:e174-82.
278. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007; 151:140-4.
279. Brandt J, Wong C, Mihm S, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2002; 110:371-6.
280. Bender JM, Ampofo K, Byington CL, et al. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae-induced hemolytic uremic syndrome in Utah children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:712-6.
281. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M. White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 1997; 10:1125-9.
282. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33:166-73.
283. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, et al. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med* 2007; 14:243-9.
284. Rutman MS, Bachur R, Harper MB. Radiographic pneumonia in young, highly febrile children with leukocytosis before and after universal conjugate pneumococcal vaccination. *Pediatr Emerg Care* 2009; 25:1-7.
285. Korppi M, Remes S. Serum procalcitonin in pneumococcal pneumonia in children. *Eur Respir J* 2001; 17:623-7.
286. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: a negative result in primary healthcare settings. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:56-61.
287. Toikka P, Irjala K, Juven T, et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:598-602.
288. Moulin F, Raymond J, Lorrot M, et al. Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2001; 84:332-6.
289. Khan DA, Rahman A, Khan FA. Is procalcitonin better than C-reactive protein for early diagnosis of bacterial pneumonia in children? *J Clin Lab Anal* 2010; 24:1-5.
290. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:963-8.
291. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Barral A, et al. Procalcitonin is useful in identifying bacteraemia among children with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2010; 42:644-9.
292. Swingler GH, Zwarenstein M. Chest radiograph in acute respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23:CD001268.
293. Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351:404-8.
294. Novack V, Avnon LS, Smolyakov A, et al. Disagreement in the interpretation of chest radiographs among specialists and clinical outcomes of patients hospitalized with suspected pneumonia. *Eur J Intern Med* 2006; 17:43-7.

295. Alario AJ, McCarthy PL, Markowitz R, et al. Usefulness of chest radiographs in children with acute lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 1987; 111:187–93.
296. Grossman LK, Caplan SE. Clinical, laboratory, and radiological information in the diagnosis of pneumonia in children. *Ann Emerg Med* 1988; 17:43–6.
297. Swingler G, Hussey G, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet*. 1998; 351: 404-8.
298. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33:166–73.
299. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, et al. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med* 2007; 14:243–9.
300. Mathews B, Shah S, Cleveland RH, et al. Clinical predictors of pneumonia among children with wheezing. *Pediatrics* 2009; 124: e29–36.
301. Homier V, Bellavance C, Xhignesse M. Prevalence of pneumonia in children under 12 years of age who undergo abdominal radiography in the emergency department. *CJEM* 2007; 9:347–51.
302. Bloomfield FH, Teele RL, Voss M, et al. Inter- and intra-observer variability in the assessment of atelectasis and consolidation in neonatal chest radiographs. *Pediatr Radiol* 1999; 29:459–62.
303. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators. *Chest* 1996; 110:343–50.
304. Johnson J, Kline JA. Intraobserver and interobserver agreement of the interpretation of pediatric chest radiographs. *Emerg Radiol* 2010; 17:285–90.
305. Hopstaken RM, Witbraad T, van Engelshoven JM, et al. Interobserver variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Radiol* 2004; 59:743–52.
306. Tudor GR, Finlay D, Taub N. An assessment of inter-observer agreement and accuracy when reporting plain radiographs. *Clin Radiol* 1997; 52:235–8.
307. Stickler GB, Hoffman AD, Taylor WF. Problems in the clinical and roentgenographic diagnosis of pneumonia in young children. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23:398–9.
308. Davies HD, Wang EE, Manson D, et al. Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:600–4.
309. Young M, Marrie TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. *Arch Intern Med* 1994; 154:2729–32.
310. Gatt ME, Spectre G, Paltiel O, et al. Chest radiographs in the emergency department: is the radiologist really necessary? *Postgrad Med J* 2003; 79:214–7.
311. Gibson NA, Hollman AS, Paton JY. Value of radiological follow up of childhood pneumonia. *BMJ* 1993; 307:1117.
312. Virkki R, Juven T, Mertsola J, et al. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:223–7.
313. Grossman LK, Wald ER, Nair P, et al. Roentgenographic follow-up of acute pneumonia in children. *Pediatrics* 1979; 63:30–1.
314. Wacogne I, Negrine RJ. Are follow up chest x ray examinations helpful in the management of children recovering from pneumonia? *Arch Dis Child* 2003; 88:457–8.
315. Heaton P, Arthur K. The utility of chest radiography in the follow-up of pneumonia. *N Z Med J* 1998; 111:315–7.

316. Fiorino EK, Panitch HB. Recurrent pneumonia. In: Shah SS, ed. *Pediatric practice: infectious diseases*. New York: McGraw-Hill Medical, 2009: 321–31.
317. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66(Suppl 2): 1-23.
318. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García de Lafuente C, Robles P, Iriarte V. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007) *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 2953-9.
319. Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A Changes in Antimicrobial Resistance, Serotypes and Genotypes in *Streptococcus Pneumoniae* Over a 30-Year Period: *Clinical Microbiology and Infection*. 2010; 16:402-10.
320. Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, Vicioso MD, Robledo O, Granizo JJ et al. Susceptibility of recently collected spanish pneumococci nonsusceptible to oral penicillin from serotypes not included in the 7-valent conjugate vaccine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54:2696-8.
321. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, et al. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004e2005. *Clin Infect Dis* 2009;48:e23-33.
322. Jacobs MR. Antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*: trends and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:619-35.
323. Jacobs MR, Dagan R. Antimicrobial resistance among pediatric respiratory tract infections: clinical challenges. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:5-20.
324. Farrell DJ, File TM, Jenkins SG. Prevalence and antibacterial susceptibility of *mef* (A)-positive macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* over 4 years (2000 to 2004) of the PROTEKT US Study. *J Clin Microbiol* 2007;45:290-3.
325. Dias R, Canica M. Trends in resistance to penicillin and erythromycin of invasive pneumococci in Portugal. *Epidemiol Infect* 2008;136:928-39.
326. Muller-Pebody B, Johnson A, Lillie M, et al. Antimicrobial Resistance and Prescribing in England, Wales and Northern Ireland, 2008. London: Health Protection Agency, 2008.
327. Beasley L, Pichon B, Martin S, et al. Genetic Determinants of Antibiotic Resistance in Pneumococci Causing Invasive Pneumococcal Disease in Children in Relation to the Introduction of Prevenar in the UK [Poster]. HPA Warwick conference; Warwick: HPA, 2008.
328. Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, et al. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and group A beta-haemolytic streptococci in 2002-2003. Results of the multinational GRASP Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:148-56.
329. Alfaro C, Fergie J, Purcell K. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in complicated parapneumonic effusions. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:274-6.
330. Clements H, Stephenson T, Gabriel V, et al. Rationalised prescribing for community acquired pneumonia: a closed loop audit. *Arch Dis Child* 2000;83:320-4.
331. Tan TQ, Mason EO Jr, Barson WJ, et al. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998;102:1369-75.
332. Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:885-90.

333. Paganini H, Guinazu JR, Hernandez C, et al. Comparative analysis of outcome and clinical features in children with pleural empyema caused by penicillin-nonsusceptible and penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Infect Dis* 2001;5:86-8.
334. Buckingham SC, McCullers JA, Lujan-Zilbermann J, et al. Pneumococcal meningitis in children: relationship of antibiotic resistance to clinical characteristics and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:837-43.
335. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369:482-90.
336. Lonks JR. What is the clinical impact of macrolide resistance? *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:7-12.
337. Yanagihara K, Izumikawa K, Higa F, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med* 2009;48:527-35.
338. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000;90:223-9.
339. Klein M. Multicenter trial of cefpodoxime proxetil vs. amoxicillin-clavulanate in acute lower respiratory tract infections in childhood. International Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(Suppl 4):S19-22.
340. Amir J, Harel L, Eidlitz-Markus T, et al. Comparative evaluation of cefixime versus amoxicillin-clavulanate following ceftriaxone therapy of pneumonia. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:629-33.
341. Galova K, Sufliarska S, Kukova Z, et al. Multicenter randomized study of two once daily regimens in the initial management of community-acquired respiratory tract infections in 163 children: azithromycin versus ceftibuten. *Chemotherapy* 1996;42:231-4.
342. Vuori-Holopainen E, Peltola H, Kallio MJT. Narrow- versus broad-spectrum parenteral antimicrobials against common infections of childhood: a prospective and randomised comparison between penicillin and cefuroxime. *Eur J Pediatr* 2000;159:878-84.
343. Ferwerda A, Moll HA, Hop WC, et al. Efficacy, safety and tolerability of 3 day azithromycin versus 10 day co-amoxiclav in the treatment of children with acute lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:441-6.
344. Aurangzeb B, Hameed A. Comparative efficacy of amoxicillin, cefuroxime and clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13:704-7.
345. Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, et al. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:868-78.
346. Manfredi R, Jannuzzi C, Mantero E, et al. Clinical comparative study of azithromycin versus erythromycin in the treatment of acute respiratory tract infections in children. *J Chemother* 1992;4:364-70.
347. Ficnar B, Huzjak N, Oreskovic K, et al. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. Croatian Azithromycin Study Group. *J Chemother* 1997;9:38-43.
348. Lee P-I, Wu M-H, Huang L-M, et al. An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol* 2008;41:54-61.
349. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004874.

350. Hazir T, Fox LM, Nisar YB, et al. Ambulatory short-course high-dose oral amoxicillin for treatment of severe pneumonia in children: a randomised equivalency trial. *Lancet* 2008;371:49-56.
351. Fonseca W, Hoppu K, Rey LC, et al. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:997-1001.
352. Hazir T, Qazi SA, Bin Nisar Y, et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2007;92:291-7.
353. Shames JM, George RB, Holliday WB, et al. Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasmal pneumonia. *Arch Intern Med* 1970;125:680-4.
354. Tagliabue C, Salvatore CM, Techasaensiri C, et al. The impact of steroids given with macrolide therapy on experimental *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection. *J Infect Dis* 2008;198:1180-8.
355. Lu Y-J, Chen T-H, Lin L-H, et al. Macrolide use shortens fever duration in *Mycoplasma pneumoniae* infection in children: a 2-year experience. *J Microbiol Immunol* 2008;41:307-10.
356. Mulholland S, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7):CD004875.
357. Addo-Yobo E, Chisaka N, Hassan M, et al. Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomised multicentre equivalency study. *Lancet* 2004;364:1141-8.
358. Atkinson M, Lakhnypaul M, Smyth A, et al. Comparison of oral amoxicillin and intravenous benzyl penicillin for community acquired pneumonia in children (PIVOT trial): a multicentre pragmatic randomised controlled equivalence trial. *Thorax* 2007;62:1102-6.
359. Rojas MX, Granados Rugeles C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004979.
360. Haider B, Saeed M, Bhutta Z. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD005976.
361. Qazi S. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002;360:835-41.
362. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Community-acquired bacterial pneumonia: developing drugs for treatment. 2009.
363. Bradley JS, Ching DK, Hart CL. Invasive bacterial disease in childhood: efficacy of oral antibiotic therapy following short course parenteral therapy in non-central nervous system infections. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:821-5.
364. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:289-94.
365. Spellberg B, Talbot GH, Brass EP, et al. Position paper: recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47(Suppl 3): S249-65.

366. Bradley JS, McCracken GH. Unique considerations in the evaluation of antibacterials in clinical trials for pediatric community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47(Suppl 3):S241-8.
367. Light RW. Pleural diseases. *Dis Mon* 1992; 38:261-331.
368. Senstad AC, Suren P, Brauteset L, et al. Community-acquired pneumonia (CAP) in children in Oslo, Norway. *Acta Paediatr* 2009; 98:332-6.
369. Clark JE, Hammal D, Spencer D, et al. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? *Arch Dis Child* 2007; 92:394-8.
370. Bueno Campana M, Agúndez Reigosa B, Jimeno Ruiz S, et al. Is the incidence of parapneumonic pleural effusion increasing? *Pediatr (Barc)* 2008; 68:92-8.
371. Martínón-Torres F, Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, De Juan Martín F, Díez Domingo J, et al. ¿Por qué hay más empiemas pediátricos en España? *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:158-64.
372. Bueno Campaña M, Agúndez Reigosa B, Jimeno Ruiz S, Echávarri Olavarría F, Martínez Granero MA. ¿Está aumentando la incidencia de derrames pleurales paraneumónicos? *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:92-8.
373. Deiros Bronte L, Baquero-Artigao F, Garcia-Miguel MJ, Hernández González N, Garcia P, Del Castillo Martin F. Parapneumonic pleural effusion: an 11-year review. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:40-5.
374. Asensio de la Cruz O, Moreno Galdó A, Bosque García M. Derrame pleural paraneumónico. Guía diagnóstico-terapéutica. *Protocolos AEP. Sociedad Española de Neumología Pediátrica*. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/2009.
375. Fine NL, Smith LR, Sheedy PF. Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias. *N Engl J Med* 1970; 283:790-3.
376. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, et al. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis* 2002; 34:434-40.
377. Lahti E, Peltola V, Virkki R, et al. Development of parapneumonic empyema in children. *Acta Paediatr* 2007; 96:1686-92.
378. Chan W, Keyser-Gauvin E, Davis GM, et al. Empyema thoracis in children: a 26-year review of the Montreal Children's Hospital experience. *J Pediatr Surg* 1997; 32:870-2.
379. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60(Suppl 1):i1-21.
380. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3:75-80.
381. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118:1158-71.
382. Prais D, Kuzmenko E, Amir J, et al. Association of hypoalbuminemia with the presence and size of pleural effusion in children with pneumonia. *Pediatrics* 2008; 121:e533-8.
383. Carter E, Waldhausen J, Zhang W, et al. Management of children with empyema: pleural drainage is not always necessary. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:475-80.
384. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, et al. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM* 1996; 89:285-9.
385. Ramnath RR, Heller RM, Ben-Ami T, et al. Implications of early sonographic evaluation of parapneumonic effusions in children with pneumonia. *Pediatrics* 1998; 101:68-71.
386. Himelman RB, Callen PW. The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions. *Chest* 1986; 90:852-6.

387. Carter E, Waldhausen J, Zhang W, et al. Management of children with empyema: pleural drainage is not always necessary. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45:475–80.
388. Porcel JM, Light RW. Parapneumonic pleural effusions and empyema in adults: current practice. *Rev Clin Esp.* 2009;209:485---94.
389. Mitri RK, Brown SD, Zurakowski D, et al. Outcomes of primary image-guided drainage of parapneumonic effusions in children. *Pediatrics* 2002; 110:e37.
390. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109:414–9.
391. Chiu CY, Wu JH, Wong KS. Clinical spectrum of tuberculous pleural effusion in children. *Pediatr Int* 2007; 49:359–62.
392. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Thoracoscopic decortication vs tube thoracostomy with fibrinolysis for empyema in children: a prospective, randomized trial. *J Pediatr Surg* 2009; 44:106–11; discussion 11.
393. Hawkins JA, Scaife ES, Hillman ND, et al. Current treatment of pediatric empyema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:196–200.
394. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:221–7.
395. Grewal H, Jackson RJ, Wagner CW, et al. Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics* 1999; 103:e63.
396. Kokoska ER, Chen MK. Position paper on video-assisted thoracoscopic surgery as treatment of pediatric empyema. *J Pediatr Surg* 2009; 44:289–93.
397. Shah SS, DiCristina CM, Bell LM, et al. Primary early thoracoscopy and reduction in length of hospital stay and additional procedures among children with complicated pneumonia: results of a multicenter retrospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 675–81.
398. Hawkins JA, Scaife ES, Hillman ND, et al. Current treatment of pediatric empyema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:196–200.
399. Sonnappa S, Cohen G, Owens CM, et al. Comparison of urokinase and video-assisted thoracoscopic surgery for treatment of childhood empyema. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:221–7.
400. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr.* 2004;163:140---4.
401. Community acquired pneumonia guideline team, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, Evidence-based care guidelines for medical management of community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. Guideline 14, 1. Disponible en: www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.htm.
402. Menendez R, Torres A. Treatment failure in community-acquired pneumonia. *Chest* 2007; 132:1348–55.
403. Tarrago D, Fenoll A, Sanchez-Tatay D, et al. Identification of pneumococcal serotypes from culture-negative clinical specimens by novel real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:828–34.
404. Ampofo K, Herbener A, Blaschke AJ, et al. Association of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased hospitalization with parapneumonic empyema in children in Utah. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:905–9.

405. Deresinski S. Vancomycin heteroresistance and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2009; 199:605–9.
406. Deeks SL, Palacio R, Ruvinsky R, et al. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Pediatrics* 1999;103:409-13.
407. Ramphul N, Eastham KM, Freeman R, et al. Cavitary lung disease complicating empyema in children. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:750-3.
408. Sowicki GS, Lu FL, Valim C, et al. Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children. *Eur Respir J* 2008;31:1285-91.
409. Cowles RA, Lelli JL, Takayasu J, et al. Lung resection in infants and children with pulmonary infections refractory to medical therapy. *J Pediatr Surg* 2002;37:643-7.
410. Waters AM, Kerecuk L, Luk D, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007;151:140-4.
411. Van Someren V, Linnett SJ, Stothers JK, et al. An investigation into the benefits of resiting nasogastric feeding tubes. *Pediatrics* 1984;73:379-83.
412. Sporik R. Why block a small hole? The adverse affects of nasogastric tubes. *Arch Dis Child* 1994;71:393-4.
413. Anon. Reducing the Risk of Hyponatraemia when Administering Intravenous Fluids to Children. NHS National Patient Safety Agency, 2007 Contract No: Patient Safety Alert Number 22.
414. Britton S, Bejsted M, Vedin L. Chest physiotherapy in primary pneumonia. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985;290:1703-4.
415. Wexler ID, Knoll S, Picard E, et al. Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:726–34.
416. Lynch T, Platt R, Gouin S, et al. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatrics* 2004; 113:e186–9.
417. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279:1452–7.
418. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118:1774–93.
419. Mennella JA, Beauchamp GK. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther* 2008; 30:2120–32.
420. Cohen R, de La Rocque F, Lecuyer A, et al. Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients. *Eur J Pediatr* 2009; 168:851–7.
421. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135 (11) :507–11.
422. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: The QUOROM statement. *Lancet*. 1999;354:1896–900.
423. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*. 2009; 339: b2700.

424. Lynch T, Bialy L, Kellner JD, Osmond MH, Klassen TP, Durec T, Leicht R, Johnson DW. A Systematic Review on the Diagnosis of Pediatric Bacterial Pneumonia: When Gold Is Bronze. *PLoS ONE* 5(8): e11989. doi:10.1371/journal.pone.0011989.
425. Coote N, McKenzie S (2000) Diagnosis and investigation of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev* 1: 8–13.
426. Churgay CA (1996) The diagnosis and management of bacterial pneumonias in infants and children. *Prim Care* 23: 821–835.
427. Bettenay FA, de Campo JF, McCrossin DB (1988) Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatr Radiol* 18: 453–454.
428. Mayoral C, Norona M, Baroni MR, Giani R, Zalazar F (2005) Evaluation of a nested-PCR assay for *Streptococcus pneumoniae* detection in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Rev Argent Microbiol* 37: 184–188.
429. Saha SK, Baqui AH, El Areefin S, Qazi S, Billal DS, et al. (2006) Detection of antigenuria for diagnosis of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *Ann Trop Paediatr* 26: 329–336.
430. Tzeng DH, Lee YL, Lin YH, Tsai CA, Shi ZY (2006) Diagnostic value of the Binax NOW assay for identifying a pneumococcal etiology in patients with respiratory tract infection. *J Microbiol Immunol Infect* 39: 39–44.
431. Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxen H, Hedman K, Hyypia T, et al. (2000) Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. [see comment]. *Clin Infect Dis* 34: 583–590.
432. Don M, Valent F, Korppi M, Falleti E, De Candia A, et al. (2007) Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis* 39: 129–137.
433. Jimenez AJ, Esteban RE, Girones IG, Sanchez PG, Orozco AL, et al. (1997) Usefulness of etiologic studies in pediatric inpatients with pneumonia. *An Esp Pediatr* 47: 493–498.
434. Esteban RE, Jimenez AM, Orozco AL, Girones IG, Sanchez PG, et al. (1996) Etiology of acute respiratory infections in 87 hospitalized children. *Rev Clin Esp* 196: 82–86.
435. Nunes AA, Camargos PA, Costa PR, Campos MT (2004) Antigen detection for the diagnosis of pneumonia. *Pediatr Pulmonol* 38: 135–139.
436. Blackmore TK, Reznikov M, Gordon DL (1995) Clinical utility of the polymerase chain reaction to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pathology (Phila)* 27: 177–181.
437. Castriota-Scanderbeg A, Popolizio T, Sacco M, Coppi M, Scarale MG, et al. (1995) Diagnosis of mycoplasma pneumonia in children: which is the role of thoracic radiography? *Radiol Med* 89: 782–786.
438. Gendrel D, Moulin F, Lorrot M, Marc E, Gueren S, et al. (2002) Procalcitonin and markers of infection in community-acquired pneumonia of children. *Medecine et Maladies Infectieuses Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS, Paris, France* 32: 88–97.
439. Nagayama Y, Sakurai N, Yamamoto K, Honda A, Makuta M, et al. (1988) Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections. *J Infect Dis* 157: 911–917.
440. Requejo HI (2007) Community-acquired pneumonia in the childhood: analysis of the diagnostic methods. *Braz J Infect Dis* 11: 246–248.
441. Tsai M, Huang Y, Chen C, Lin P, Chang LY, et al. (2005) Chlamydial pneumonia in children requiring hospitalization: effect of mixed infection on clinical outcome. *Journal of Microbiology,*

- Immunology and Infection Scientific Communications International Limited, Hong Kong, China 38: 117–122.
442. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, et al. (2002) Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2–5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 35: 1345–1352.
443. Hardy RD, Michelow IC, Rios AM, Olsen K, Lozano J, et al. (2003) Comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal PCR for the diagnosis of mycoplasma pneumonia in children. 43rd ICAAC Abstracts (Abstract D-1859). pp 187.
444. Liu FC, Chen PY, Huang F, Tsai CR, Lee CY, et al. (2007) Rapid diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection in children by polymerase chain reaction. *J Microbiol Immunol Infect* 40: 507–512.
445. Nadal D, Bossart W, Zucol F, Berger C, Lips R, et al. (1999) Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children and its etiologic diagnosis. *Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother* 39: 701.
446. Gambert C, Werner E, de KM, Monginet F, Bruel H, et al. (1993) Mycoplasma pneumoniae pneumopathies in children: clinical, biological and radiological study. *Pediatrie* 48: 241–247.
447. Swischuk LE, Hayden CK, Jr. (1986) Viral vs. bacterial pulmonary infections in children (is roentgenographic differentiation possible?). *Pediatr Radiol* 16: 278–284.
448. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, for the STARD Group (2003) Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 138: 40–44.
449. Jones J, Hunter D (1995) Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 311(7001): 376–80.
450. Alessandrini EA, Alpern ER, Chamberlain JM, Shea JA, Gorelick MH (2010) A new diagnosis grouping system for child emergency department visits. *Acad Emerg Med* 17(2): 204–13.
451. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants less than 1 year of age presenting with a first time episode. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2006 May. 13 p.
452. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. SIGN publication number 91. 2006, p. 1-41.
453. López Guinea A, Casado Flores J, Martín Sobrino MA, Espínola Docio B, De la Calle Cabrera T, Serrano A, García Teresa MA. Bronquiolitis grave. *Epidemiología y evolución de 284 pacientes. An Pediatr (Barc)*. 2007;67:116-22.
454. Mansbach JM, Clark S, Christopher NC, LoVecchio F, Kunz S, Acholonu U, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of bronchiolitis: predicting safe discharges from the emergency department. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):680-8.
455. Wang EE, Law BJ, Stephens D et al. Study of interobserver reliability in clinical assesment of RSV lower respiratory illness: a Pediatric Investigators Collaborative Network for Infections in Canada (PICNIC) study. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:23.
456. Willson DF, Horn SD, Hendley JO et al. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. *Pediatrics* 2001; 108:851.
457. Simó Nebot M, Claret Teruel G, Luaces Cubells C, Estrada Sabadell MD, Pou Fernández J. Guía de práctica clínica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones para la práctica clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:208.e1-e10.
458. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, et al. Evaluation of an evidence based guide for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999; 104: 1334-41.

459. Pedrycz W, Gomide F. An introduction to fuzzy sets: analysis and design. A Bradford Book. The MIT Press, Massachusetts, 1998. ISBN 0-262-16171-0.
460. Zadeh LA. Fuzzy Sets. *Information and Control*, 8, 338-53, 1965.
461. (Zimmermann H. *Fuzzy Set Theory and Its Applications*. 2nd Ed. Dordrecht. The Netherlands. Kluwer Academic Publishers. 1993.
462. Bezdek J. *Pattern Recognition with Fuzzy Objective Function Algorithms*. Plenum Press. New York. 1981.
463. Zadeh LA. A computational approach to fuzzy quantifiers in natural languages. *Computers and mathematics with applications*, 19, 149-84, 1983.
464. Zadeh LA. On the Analysis of Large-Scale Systems. Memorandum No. ERL-M418, Electronic Research Laboratory, College of Engineering, University of California, Berkeley, January 8, 1974.
465. Zadeh LA. The concept of a linguistic variable and its application to approximate reasoning. *Information Sciences* 8, 199-249 (I), 8, 301-357 (II), 9, 43-80 (III), 1975.
466. Kacprzyk J, Fredizzi M, Nurmi H. Fuzzy logic with linguistic quantifiers in group decision making. En *An Introduction to Fuzzy Logic Applications in Intelligent Systems*. Ed. Yager RR, Zadeh LA, 263-280. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, 1992.
467. MacVickar-Whelan P. Fuzzy sets, the concept of height and the hedge very. *IEEE Transactions on systems, Man and Cybernetics*, 8, 507-11, 1978.
468. Zadeh LA. Fuzzy Sets as a Basis for Theory of Possibility. *Fuzzy Sets and Systems*, 1, 3-28, 1978.
469. Ebanks BR. On measures of fuzziness and their representations. *J Math analysis and applications*, 94, 24-37, 1983.
470. Pedrycz W. Fuzzy sets framework for development of perceptio perspective. *Fuzzy Sets and Systems*, 37, 123-137, 1990.
471. Yager R. Entropy and specificity un a mathematical theory of evidence. *Int Journal General Systems*, 9: 249-60, 1983.
472. Pedrycz W. Selected issues of frame of knowledge representation realized by means of linguistic labels. *Int Journal of Intelligent Systems*, 37, 123-37, 1990.
473. Zadeh LA. Fuzzy sets and information granularity. En *Advances in Fuzzy Set Theory and Applications*. Ed. Gupta M, Ragade R, Yager RR, 3-18, 1979.
474. Pedrycz W. Numerical and applicational aspects of fuzzy relational equations. *Fuzzy sets and systems*, 11, 1-18, 1983.
475. Butnario D, Klement EP. *Triangular Norm-Based Measures and Games with fuzzy Coalitions*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993.
476. Zimmermann H, Zysno P. Latent Connectives in human decision making. *Fuzzy Sets and Systems*, 4, 47-51, 1980.
477. Yager R. On Ordered Weighted Averaging Aggregation Operations in Multicriteria Decision Making. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics* 18, 183-90, 1988.
478. Gupta MM, Qi J. Theory of T-norms and fuzzy inference methods. *Fuzzy sets and systems*, 40, 431-50, 1991.
479. Epstein G. *Multiple-valued logic design: an introduction*. Institute of Physics Publishing, Bristol, UK, 1993.
480. Driankov D, Hellendorn H. Fuzzy logic with unless-rules. Report IDA-RKL-92-TR5, Laboratory for representation of knowledge in logic, Dept of Computer and Information Science, Linköping University, Sweden, 1992.

481. Zadeh LA. Fuzzy logic, neural networks and soft computing. *Communications of the ACM*, 37 (3), 77-84, 1994.
482. Schneider J, Bitterlich N, Velcovsky HG, Morr H, Katz N, Eigenbrodt E. Fuzzy logic-based tumor-marker profiles improved sensitivity in the diagnosis of lung cancer. *Int J Clin Oncol* (2002) 7:145-151.
483. Yager RR. Quantifiers in the formulation of multiple objective decision functions. *Information sciences*, 31, 107-39, 1983.
484. Pedrycz W. *Fuzzy sets engineering*. CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.
485. Pedrycz W. *Fuzzy control and fuzzy systems*. RSP Press, New York, 1993.
486. Novak V. Fuzzy logic as a basis of approximate reasoning. En *Fuzzy Logic for the Management of Uncertainty*, Ed. Zadeh LA, Kacprzyk J, 247-64. Wiley Interscience, New York, 1992.
487. Kosko B. Fuzzy systems are universal approximators. *IEEE Trans on Computers*, 43 (11), 329-32, 1994.
488. Castro JL, Delgado M. Fuzzy systems with defuzzification are universal approximators. *IEEE Trans on Systems, Man and Cybernetics* 26m 149-52, 1996.
489. Sugeno M, Yasukawa T. A fuzzy logic based approach to qualitative modeling. *IEEE Trans on Fuzzy Systems*, 1, 7-31, 1993.
490. WHO. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference. New York, 19-22 June 1946. Disponible en: http://www.who.int/bulletin/bulletin_board/83/ustun11051/en/.
491. K Burdzy. Probability is symmetry. On the foundations of the science of probability. Seattle, pp 1-98, 2003.
492. LA Zadeh. Toward a generalized theory of uncertainty (GTU) – Principal concepts and ideas. *Computational Statistics & Data Analysis*, vol 51, Issue 1, pp 1-40. November 2005.
493. Fuzzy Measures of Symmetry Breaking of Conditions, Similarity and Comparison: Non Statistical Information for the Single Patient. *The Open Cybernetics and Systemics Journal*, 2008; 2, 11-19.
494. Bunge M. *Epistemología: ciencia de la ciencia* Barcelona: Ariel; 1980.
495. Kosko B. Fuzziness Vs Probability. *Int Journal of General Systems*, 17, 211-40.
496. Sadegh-Zadeh K. Fuzzy health, illness and disease. *The Journal of Medicine and Philosophy*, 25, 605-38, 2000.
497. Sadegh-Zadeh K. Fundamentals of clinical methodology: 3. Nosology. *Artificial Intelligence in Medicine*, 17 (1999): 81-108.
498. Limberg J, Seising R. Fuzzy health, illness and disease Sadegh-Zadeh's framework and a program to identify diseases. *Proceedings of the FUZZ-IEEE 2007, IEEE International Conference on Fuzzy Systems: Intelligence is Fuzzy*. Imperial College, London, UK, 23-26, July 2007.
499. Seising R. The fuzzification of systems. The genesis of fuzzy set theory and its initial applications. *Developments up to the 1970s (Studies in Fuzziness and Soft Computing*. 216. Berlin, New York, Springer 2007.
500. Sadegh-Zadeh K. Organism and disease as fuzzy categories. Presented at the Conference on Medicine and Philosophy, Humboldt University of Berlin, July 2, 1982.
501. Bezdek JC. Fuzzy models: what are they, and why? *IEEE Trans on Fuzzy Systems*, 1, 1-6, 1993.
502. Pedrycz W. Processing in relation structures: fuzzy relational equations. *Fuzzy sets and systems*, 40, 77-106, 1990.

503. Pedrycz W. Fuzzy neural networks and neurocomputations. *Fuzzy sets and systems*, 56, 1-28, 1993.
504. Scott Evans R. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *NEJM* 1998, 338 (4): 232-8.
505. Zielstorff RD. Online practice guidelines. *JAMIA* 1998, 5: 227-36.
506. Adlassnig K-P. A fuzzy logical model of computer-assisted medical diagnosis. *Methods Inform Med* 1980;19:141—8.
507. Liu J, Shiffman R. Operationalization of clinical practice guidelines using fuzzy logic. *Proceedings of AMIA Ann Fall Symp* 1997, 283-287.

ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

Nº de paciente

Hospital

Fecha: __/__/__

Nacimiento: __/__/__

Edad: años meses días

Frecuencia respiratoria: rpm.

Frecuencia cardíaca: lpm.

Sibilancias: No Fin espiración Toda la espir. Inspiración y espiración

Ventilación: Buena Regular y Simétrica No simétrica Disminuida

Retracciones: Sub-Intercostal Supraclavicular - Nariz Supraesternal No

Activ. Esternocleidomastoideo: No Dudoso aumento Aumento Máxima

Cianosis: Sí No **Saturación de Oxígeno:** sin O₂ % con O₂ %

Wood-Downes-Ferres Score: puntos.

Diagnóstico inicial: .

Lóbulos afectados: Número de lóbulos Localización _____ .

Derrame pleural: No derrame pleural D. pleural, no tratamiento D.pl., drenaje

Destino inicial: Domicilio Hospital Unidad de Cuidados Intensivos

Resolución de la fiebre: días.

Antibioterapia prescrita: No Si sí, días y cuál: _____.

Si ingreso: días. **Si reingreso:** días totales. **Si precisó O₂:** días.

Si precisó β_2 -inhalados: días. **Adrenalina:** No Sí Días .

Si precisó corticoides: días. **Fluidoterapia:** No Sí .

Cambio en diagnóstico final: Bacteriano a vírico Vírico a bacteriano No

Evolución final: Domicilio Hospital Cuidados Intensivos

Adjuntar resultados analíticos eliminando nombre e historia clínica del paciente y adjuntando el número de paciente y código de hospital en el encabezado.

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

○ CONSENTIMIENTO INFORMADO DIRIGIDO AL PADRE, MADRE O TUTOR

Título de la Investigación: DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE UN SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR BASADO EN LA TEORÍA DE CONJUNTOS DIFUSOS Y LÓGICA DIFUSA.

Investigadores: S. Negre Policarpo.

Antes de aceptar o no su participación en este estudio de investigación, es importante que lea la siguiente explicación del mismo. Este documento describe el propósito, procedimientos, beneficios, riesgos, inconvenientes y precauciones que pueden surgir en relación con el programa. También describe los procedimientos alternativos disponibles para usted, así como su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. No podemos anticiparle ningún dato con respecto a los posibles resultados del estudio.

Explicación de los procedimientos:

Éste es un estudio de investigación diseñado para evaluar un sistema de clasificación y monitorización de pacientes pediátricos con infección del tracto respiratorio inferior (vírica y/o bacteriana) basado en la teoría de conjuntos difusos y Lógica Difusa, siendo éstos sistemas matemáticos complejos hasta ahora poco utilizados en Medicina y prácticamente inexplorados en el campo de la Pediatría. Su objetivo es una posible mejor clasificación de los pacientes y una mayor predicción de riesgos en comparación con las herramientas actuales.

El impacto de un sistema como éste en pacientes pediátricos con infecciones respiratorias podría conducir a una aplicación más precoz de tratamientos específicos, una mejor selección de las técnicas disponibles y el cumplimiento de controles más precisos, con una mejor distribución de los recursos disponibles.

A los niños que participen en el estudio (un total estimado de 230 pacientes repartidos entre el Hospital Universitario La Fe y el Hospital Quirón Valencia) se les realizará una extracción de sangre, aspiración de mucosidad nasal y toma de muestra de esputo (para lo que pueden requerir una nebulización previa con suero hipertónico para inducir el esputo) así como una RX de tórax sólo si tanto la analítica como la RX de tórax se iban a realizar en base a los protocolos de aplicación en el hospital en el momento de actuación y en base a la decisión de un profesional médico no implicado directamente en el estudio. Un apósito será colocado posteriormente sobre el lugar de punción, pudiendo retirarse normalmente a los pocos minutos. Si la extracción no es necesaria para determinar otros parámetros bioquímicos y la sangre no puede obtenerse tras la primera punción, el estudio no continuará salvo que usted lo desee.

Riesgos e inconvenientes:

Los únicos riesgos e inconvenientes posibles derivan de la extracción sanguínea, relacionados con el dolor leve que puede producir esta extracción con una jeringa y aguja, así como de las molestias leves que pueda ocasionar la obtención de la muestra de esputo y la aspiración de la mucosidad nasal. Aunque remotos, otros posibles riesgos incluyen la lesión del punto de punción si el participante se mueve bruscamente durante la extracción. Finalmente, otro riesgo deriva de la radiación recibida para la realización de la radiografía de tórax, si bien al seguirse los protocolos vigentes, no supone un detrimento en comparación con pacientes no participantes en el estudio.

Beneficios:

No existen beneficios inmediatos en relación con su participación en el estudio. Sin embargo, se realizará un control mucho más estricto de los pacientes participantes comparado con lo habitual, y los resultados del estudio pueden que en un futuro influyan en el modo en que son ponderados los riesgos de las infecciones respiratorias en los niños.

Procedimientos alternativos:

Si una persona desea no participar, no existe ningún procedimiento alternativo, pero el resto de acciones se llevarán a cabo del mismo modo en que se realizaban antes de que se iniciase el estudio.

Retirada sin perjuicio:

La participación en este estudio es voluntaria. El rechazo a participar en el mismo no será penalizado. Cada participante es libre de retirar el consentimiento y abandonar su participación en este proyecto en cualquier momento, sin perjuicio por este motivo.

Confidencialidad:

Toda la información obtenida en el estudio será confidencial, estando protegidos los datos según la Ley 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. Los resultados del estudio serán publicados con propósitos científicos, y la identidad de los participantes no será revelada. Sólo los investigadores tendrán acceso a los datos del estudio y la información contenida en los mismos. Todos los resultados del estudio y la información serán almacenados y destruidos una vez se complete el estudio.

Costes y o pagos por participar en el estudio:

No existen costes por participar en este estudio. Del mismo modo, los participantes no recibirán ninguna recompensa económica por participar en este estudio de investigación.

Paqo por daños relacionados con el estudio:

El equipo de investigación no ha realizado ninguna provisión de fondos para compensar económicamente en caso de daños derivados del estudio, por otra parte muy remotos. En el caso de

producirse dicho daño, el equipo de investigación le indicará el modo de localizar y acceder al mejor punto de asistencia.

Preguntas:

Cualquier pregunta en relación con el proyecto de investigación y/o en el caso de daños debidos al proyecto, pueden dirigirla al Dr. Negre (investigador principal) y/o otros miembros del equipo de investigación en sernepo@upiqweb.es. Las preguntas relacionadas con los derechos como persona en este estudio también serán dirigidas a sernepo@upiqweb.es.

Aceptación:

Este apartado indica que usted ha recibido una copia de este consentimiento informado. Su firma aquí debajo indica que usted acepta la participación en el estudio.

Firma del padre, madre o tutor

Fecha

Nombre del participante

Firma del investigador

