

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LA  
NEUMONIA AGUDA COMUNITARIA NO COMPLICADA  
EN EL NIÑO.**

**PAPEL ETIOLÓGICO Y CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES  
DE *MYCOPLASMA PNEUMONIAE***

**CONCEPCIÓ FIGUERAS NADAL**

**BARCELONA 2006**



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA  
DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LA  
NEUMONIA AGUDA COMUNITARIA NO COMPLICADA  
EN EL NIÑO.**

**PAPEL ETIOLÓGICO Y CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES  
DE *MYCOPLASMA PNEUMONIAE***

**TESIS DOCTORAL**

**Presentada por: Concepció Figueras Nadal  
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

**Director: Prof. Alfred Gallart Catalá**

**Barcelona 2006**

A Tomás,

a mis hijos Tomás y Alex

y a mis padres

## **AGRADECIMIENTOS**

Considero que una tesis doctoral no es el trabajo de una sola persona, sino el resultado de una serie de colaboraciones y también de circunstancias. Es evidente que este largo trabajo necesita de un entorno profesional, e incluso familiar, estimulante. Por ello quiero agradecerle a mi marido su apoyo incondicional. Gracias a él he retomado muchas veces el camino.

En el ámbito profesional quiero manifestar mi agradecimiento al Hospital Infantil, a todos y a cada uno de los profesionales con los que he trabajado a lo largo de tantos años, haciendo especial mención a los que considero mis maestros, José Padullés y José M<sup>a</sup> Bertrán, quienes me enseñaron el arte y oficio de la Medicina. De ellos aprendí a amar esta profesión y a disfrutar con ella.

En cuanto al desarrollo de este trabajo, mi más sincero agradecimiento a Concha Juste, quien desde el primer día colaboró conmigo realizando todos los ensayos microbiológicos y me introdujo en los entresijos de la microbiología. A Eduardo Hermosilla quién me ayudó inestimablemente en este para mí difícil mundo de la estadística. También, a los residentes que colaboraron en la inclusión de pacientes, especialmente a Eduardo Vara, Paloma Rodríguez y a Carlos Veciana.

Finalmente mi mayor agradecimiento al Profesor Gallart, Director y Tutor de esta tesis, quien me ha dirigido y ayudado con sus expertos y sabios consejos, animándome siempre a seguir adelante.

La preparación de este trabajo a lo largo de casi seis años, ha sido para mí muy positiva. Espero que pueda aportar un pequeño grano de arena en el estudio de la neumonía en el niño.



<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
1. <b><u>PRESENTACIÓN</u></b>	12
2. <b><u>JUSTIFICACIÓN</u></b>	13
3. <b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	16
3.1. <b>NEUMONIA AGUDA COMUNITARIA</b>	
3.1.1. CONCEPTO, REFERENCIA HISTÓRICA Y SITUACIÓN ACTUAL	16
3.1.2. PATOGENIA	18
3.1.3. ETIOLOGÍA	21
3.1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA	27
3.1.5. DIAGNÓSTICO	32
3.1.6. TRATAMIENTO	35
3.1.7. EVOLUCIÓN	42
4. <b><u>OBJETIVOS</u></b>	44
5. <b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	
5.1. <b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	46
5.2. <b>PERIODO DEL ESTUDIO</b>	46
5.3. <b>SUJETOS DEL ESTUDIO</b>	46
5.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	46
5.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	47
5.3.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO	48
5.4. <b>PROTOCOLO DEL ESTUDIO</b>	48

5.4.1.	BASE DE DATOS	48
5.4.2.	PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO	52
5.4.3.	PROTOCOLO DIAGNÓSTICO	54
<b>5.5.</b>	<b>PROCESO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS</b>	
5.5.1.	PROCESO DE DATOS	57
5.5.2.	ESTUDIO DESCRIPTIVO	57
5.5.3.	ESTUDIO DE CONCORDANCIA	57
5.5.4.	ESTUDIO COMPARATIVO	58
5.5.5.	CAPACIDAD PREDICTIVA Y MODELO PREDICTIVO	58
<b>6.</b>	<b><u>RESULTADOS Y ANÁLISIS</u></b>	
<b>6.1.</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE</b>	<b>61</b>
<b>6.2.</b>	<b>DESCRIPCIÓN CLÍNICO-EVOLUTIVA DE LA NAC NO COMPLICADA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b>	<b>63</b>
6.2.1.	PRESENTACIÓN CLÍNICA	65
6.2.2.	PATRÓN RADIOLÓGICO	65
6.2.3.	PATRÓN ANALÍTICO: REACTANTES DE FASE AGUDA	66
6.2.4.	INGRESO HOSPITALARIO: INCIDENCIA Y CAUSAS	69
6.2.5.	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO REALIZADO	70
6.2.6.	EVOLUCIÓN CLÍNICA	72
<b>6.3.</b>	<b>DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO</b>	<b>74</b>
6.3.1.	INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR <i>MYCOPLASMA</i> , <i>CHLAMYDIA</i> <i>Y COXIELLA</i>	74
6.3.2.	DISTRIBUCIÓN DE LOS EPISODIOS SEGÚN SU ETIOLOGÍA	75



6.3.3. ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y RADIOLÓGICO CON RESPECTO AL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO UTILIZADO COMO "GOLD-STANDARD"	77
<b>6.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE VARIABLES CUANTITATIVAS: NEUMONIA ATÍPICA VS. NEUMONIA NO-ATÍPICA</b>	
6.4.1. EDAD Y SEXO	81
6.4.2. DISTRIBUCIÓN ESTACIONAL POR MESES	82
6.4.3. EVOLUCIÓN PREVIA AL DIAGNÓSTICO	83
6.4.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA	83
6.4.5. PATRÓN RADIOLÓGICO	83
6.4.6. PRESENTACIÓN ANALÍTICA: VALORES ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO	84
6.4.7. ANTECEDENTES DE BRONCONEUMOPATÍA Y CARDIOPATÍA	86
6.4.8. ANTECEDENTES DE INGRESO HOSPITALARIO	86
6.4.9. INGRESO HOSPITALARIO Y SUS CAUSAS	87
6.4.10. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PREVIO	88
6.4.11. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO TRAS EL DIAGNÓSTICO	89
6.4.12. EVOLUCIÓN CLÍNICA	91
<b>6.5. ESTUDIO DE UN MODELO PREDICTIVO</b>	92
6.5.1. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLOGICAS	93
6.5.2. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS VALORES ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO	95

6.5.3. CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE NEUMONIA ATÍPICA	102
7. <b><u>DISCUSIÓN</u></b>	106
8. <b><u>CONCLUSIONES</u></b>	114
9. <b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b>	118

## **ABREVIACIONES**

Relación de abreviaciones presentadas por orden alfabético:

AB: Antibiótico

AEP: Asociación Española de Pediatría

ATS : American Thoracic Society

BTS: British Thoracic Society

CDC: Center for Disease Control and Prevention

CIDS: Canadian Infectious Diseases Society

CTS: Canadian Thoracic Society

IC: Intervalo de confianza

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IV: Intravenoso

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

PCR: Proteína C Reactiva

PORT: Pneumonia Outcomes Research Team

RI: Rango intercuartílico

T: Test, prueba

U: Test de la U de Mann-Whitney

VO: Vía oral

## **1. PRESENTACIÓN**

Las infecciones respiratorias de adquisición comunitaria constituyen una causa muy frecuente de consulta pediátrica tanto a nivel ambulatorio como a nivel de los Servicios de Urgencia hospitalarios, por lo que su diagnóstico y tratamiento son motivo de constante revisión y actualización.

En los últimos años se ha generado un amplio debate sobre el diagnóstico y manejo de estas infecciones, especialmente de la neumonía, motivado principalmente por la aparición de cepas multi-resistentes de *Streptococcus pneumoniae* y el desconocimiento exacto de su relevancia clínica. El descubrimiento de nuevos agentes etiológicos, el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, el papel de nuevos esquemas terapéuticos y de nuevas pautas de prevención, han sido motivo de discusión y controversia, generando numerosos estudios y guías diagnóstico-terapéuticas, por parte de numerosos grupos y sociedades científicas.

En este contexto de debate y controversia, este trabajo pretende aportar el grano de arena de nuestra experiencia en el estudio de la Neumonía Aguda Comunitaria (NAC) no complicada, en el paciente pediátrico.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Hasta la actualidad, la falta de acceso a pruebas rápidas y eficaces para el diagnóstico etiológico de la infección respiratoria baja no complicada en el niño, ha determinado la ausencia de estudios concluyentes al respecto. Únicamente un reducido número de estudios prospectivos ha conseguido demostrar la etiología en un porcentaje de pacientes que oscila entre un 42 y un 85% (1-3). Estas variaciones vienen determinadas por las diferentes condiciones de los estudios en cuanto a localización geográfica, periodo estacional, edad de los pacientes, gravedad del cuadro, criterios diagnósticos, coincidencia epidémica de un determinado patógeno, y por supuesto del número y tipo de pruebas diagnósticas realizadas.

Aunque se presume que *Streptococcus pneumoniae* (4-7) es el principal agente causal de la neumonía bacteriana, tan sólo aproximadamente un 10% de los niños afectados presentan bacteriemia (8), y no existen, por el momento, otros métodos diagnósticos eficaces no invasivos para su diagnóstico ni para el diagnóstico de otros agentes etiológicos bacterianos. Así pues se explica que la epidemiología de la infección respiratoria baja no complicada, se encuentre tan mal definida. La experiencia nos permite concluir que hay una acuciante necesidad de acceso a pruebas rápidas, no invasivas, que permitan un adecuado diagnóstico que posibilite el tratamiento específico de la enfermedad.

Sin embargo se plantea la duda de, hasta que punto, el desarrollo del diagnóstico etiológico resultaría rentable, especialmente en el caso de la infección no complicada en que el proceso suele evolucionar satisfactoriamente en poco tiempo. En ausencia de pruebas diagnósticas al alcance, ¿existen datos clínico-radiológicos que puedan orientar al diagnóstico a fin de adecuar la terapia antimicrobiana?. Esta cuestión adquiere especial importancia desde que, hace más de una década, aparecen tasas de resistencia importantes de *Streptococcus pneumoniae* a macrólidos (9,10) y el tratamiento de la infección neumocócica no puede basarse en dicho grupo antibiótico (11-13), por lo que parece importante diferenciar clínicamente una neumonía bacteriana típica de una neumonía atípica. Nos planteamos pues, si en nuestra experiencia, es posible diferenciar clínicamente ambas entidades y si la presentación clínica se ajusta a los patrones clásicamente descritos. También pretendemos conocer la incidencia de infección por *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Coxiella* en nuestra área y cuál sería su evolución en ausencia de tratamiento específico.

Para intentar responder a estas cuestiones, realizamos un estudio prospectivo, con el fin de definir posibles marcadores clínico-epidemiológicos que permitieran identificar la etiología atípica en la neumonía aguda comunitaria no complicada y analizar su evolución en ausencia de tratamiento específico. Este estudio pretende pues aportar algunos datos sobre la epidemiología de la neumonía comunitaria no complicada en el niño, su

presentación clínico- radiológica y su evolución, tratando además de identificar rasgos diferenciales significativos de la etiología atípica.

### **3. INTRODUCCIÓN**

Antes de pasar a la exposición del estudio, y con la finalidad de establecer referencias, realizaremos un repaso a la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la Neumonía Aguda Comunitaria (NAC).

#### **3.1. NEUMONÍA AGUDA COMUNITARIA**

##### **3.1.1. CONCEPTO, REFERENCIA HISTÓRICA Y SITUACIÓN ACTUAL**

La neumonía es una infección pulmonar que determina una reacción inflamatoria intersticial alveolar y acúmulo de exudado en las cavidades alveolares, originando consolidación y cierto grado de disfunción pulmonar. Constituye una enfermedad frecuente y potencialmente grave, conocida desde la antigüedad. Fue objeto de estudio en las civilizaciones griega y romana e Hipócrates describió su semiología y tratamiento, incluida la técnica de drenaje del empiema. Sin embargo los avances en su estudio fueron evidentemente muy posteriores: en 1819 Laennec describió los cambios anatomopatológicos y la semiología de la enfermedad (14) y en 1842 Rokitansky distinguió entre neumonía lobar y bronconeumonía (15). Pasteur y Sternberg, independientemente, aislaron, cultivaron y describieron en 1881 el



neumococo, que Fraenkel denominó así en 1886 por su papel como agente causal de la neumonía .

Su tratamiento se basó inicialmente en la administración subcutánea de soluciones de oro, plata y platino y en la administración oral de mercurio, quinina y digital. El primer tratamiento específico, tras el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae*, se basó en anti-suero de conejo. Sin embargo el primer avance importante en el tratamiento lo constituyeron las sulfonamidas en 1935 y finalmente la penicilina, descrita como tratamiento eficaz por Abraham y colaboradores en 1941 (16).

En 1901, Sir William Osler en la cuarta edición de su libro "The principles and Practice of Medicine", escribió : ... "la más difundida y fatal de todas las enfermedades agudas, la neumonía, es ahora Capitán de los Hombres de la Muerte"... Más de un siglo después persiste la importancia de dicha entidad como causa importante de morbimortalidad (17).

En la actualidad la neumonía sigue siendo una enfermedad frecuente con una incidencia anual de alrededor de 30-40 casos por 1000 niños menores de 5 años/año, y del 7 por 1000 en adolescentes de 12 a 15 años (5-8, 18-20), constituyendo la causa mas frecuente de mortalidad, relacionada con infección. En los países desarrollados, la NAC es la primera causa infecciosa de muerte y la sexta de mortalidad general. El número de fallecimientos anuales en el mundo como consecuencia de esta infección, se cifra aproximadamente en 5 millones (21). Sin embargo determinar la incidencia

real en la comunidad, es difícil al no ser una patología de declaración obligatoria y al no disponer de métodos rápidos de diagnóstico etiológico.

El conocimiento de los factores epidemiológicos relacionados con la aparición de neumonía en cada área geográfica, la mejor identificación de microorganismos y especialmente el conocimiento, control y seguimiento de los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos, han permitido adecuar un tratamiento empírico más eficaz.

### 3.1.2. PATOGENIA

Para el desarrollo de neumonía, es condición indispensable la presencia de microorganismos en la vía respiratoria inferior y la imposibilidad de su neutralización por los sistemas defensivos del huésped (22,23). El árbol respiratorio está cubierto por una capa mucosa capaz de atrapar los microorganismos y unos cilios que ayudan a su limpieza. Las secreciones respiratorias poseen inhibidores no específicos e inmunoglobulina Ig A secretora. Otros elementos como la fibronectina y las glicoproteínas, actúan inhibiendo la adherencia de los microorganismos, evitando la colonización bacteriana, indispensable para el inicio de la infección.

En condiciones normales y en ausencia de patología, los mecanismos de defensa del pulmón mantienen estériles las vías respiratorias infralaringeas y el parénquima pulmonar. Estos mecanismos de defensa incluyen pues:

- Filtración y humidificación del aire inspirado en las vías aéreas superiores
- Reflejos epiglótico y tusígeno
- Epitelio mucociliar traqueobronquial
- Inmunidad celular: linfocitos T, macrófagos alveolares
- Inmunidad humoral : inmunoglobulinas, linfocitos B, complemento
- Neutrófilos polimorfonucleares

Recordemos que los agentes infecciosos pueden acceder al tracto respiratorio inferior por inhalación, por aspiración de la flora colonizante de la mucosa orofaríngea, o por siembra hematógena. Ello ocurre cuando existe un fracaso en los mecanismos de defensa, cuando el inóculo es importante, cuando el agente infeccioso es muy virulento o cuando se combinan varias de estas circunstancias (23). Existen además otros factores que pueden interferir en los mecanismos normales de defensa del huésped, actuando a diferentes niveles y favoreciendo la infección. Entre ellos existen factores propios del huésped como la edad, el estado nutricional, la presencia de inmunosupresión o de patología de base (broncopatía, alteraciones neurológicas, etc). La obstrucción mecánica, las sustancias tóxicas e irritantes entre las que figura el humo del tabaco, son también algunos de los factores que sin duda desempeñan un papel importante en la infección del tracto respiratorio bajo.

Así pues la disminución del nivel de conciencia actúa alterando el cierre epiglótico y provocando aspiración de la flora orofaríngea, el humo del tabaco

altera la función mucociliar y la actividad de los macrófagos, los corticoides e inmunodepresores alteran la respuesta inmunológica

Existen además unos factores predisponente específicos y que ocasionan episodios recidivantes de neumonía bacteriana. En el niño debemos destacar los trastornos de la función neutrofilica, los trastornos primarios de la inmunidad humoral y/o celular, los defectos inmunológicos adquiridos, las anomalías estructurales pulmonares como las bronquiectasias y el secuestro, los defectos congénitos de la actividad ciliar como el síndrome de los cilios inmóviles, el síndrome de Kartagener y el síndrome de Young, la fibrosis quística, la obstrucción bronquial por compresión intrínseca o extrínseca, las anomalías esofágicas anatómicas y/o funcionales y los trastornos neurológicos. También existen factores microbianos como el tipo de vía de entrada, el tamaño del inóculo, la virulencia, la coinfección y la sobreinfección .

En cuanto a la sobreinfección (24-26), hay que destacar el papel que juega la infección viral previa en la infección bacteriana. En las infecciones víricas, especialmente por *Virus influenza*, se alteran las características fisicoquímicas de la mucosa, se produce un efecto citopático directo por el mismo virus y una respuesta inmunitaria con la intervención de inmunocomplejos, citotoxicidad mediada por linfocitos T e Ig E específica, todo lo cual predispone al desarrollo de neumonía.

En cuanto a factores de tipo ambiental, hay que destacar el periodo estacional y la probable contaminación del aire (tabaquismo, otros irritantes...) y agua.

### 3.1.3. ETIOLOGÍA

Las posibilidades etiológicas de la neumonía aguda comunitaria son múltiples, constituyendo su diagnóstico el principal reto en el manejo de dicha enfermedad. Resulta pues indispensable conocer la patogenia y recoger la máxima información de la anamnesis, del examen físico y radiológico, así como del laboratorio y microbiología.

Son numerosos los agentes infecciosos involucrados en la etiología de la neumonía comunitaria, siendo su participación porcentual variable dependiendo del área geográfica, de la población estudiada y de la metodología diagnóstica aplicada. Se considera sin embargo que, incluso utilizando todos los métodos diagnósticos a nuestro alcance, más del 50% de los episodios que requieren ingreso hospitalario, se quedan sin diagnóstico etiológico, porcentaje mucho más alto en el caso de la neumonía tratada ambulatoriamente (1-3, 5-7, 18, 20).

Entre los posibles agentes etiológicos bacterianos de la neumonía aguda comunitaria, *Streptococcus pneumoniae* constituye el principal agente causal (25-44%) especialmente en los 5 primeros años de vida (1, 2, 5), exceptuando el periodo neonatal. Otro agente etiológico importante hasta la introducción de la vacuna polisacárida conjugada en 1990 (algunos años más tarde en nuestro país), fue *Haemophilus influenzae* tipo b (27). También *Streptococcus* del grupo A, especialmente en pacientes afectados de procesos virales (varicela),

*Streptococcus* del grupo B, especialmente en el periodo neonatal y *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas, predominantemente en pacientes inmunodeprimidos o con patología subyacente. Entre éstas a destacar *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, especies de *Enterobacter*, especies de *Serratia*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Francisella tularensis*, etc. Las bacterias anaerobias como especies de *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*, juegan un importante papel etiológico en las neumonías aspirativas y en los abscesos pulmonares. La neumonía aspirativa, producida por aspiración de material contaminado procedente del tracto digestivo, suele ser una infección polimicrobiana producida por bacterias comensales de la cavidad bucal y vías respiratorias superiores, en la que los anaerobios y determinados estreptococos microaerofilicos desempeñan un papel preponderante. Su frecuencia se estima en alrededor del 10% de casos de NAC, aunque no existen datos muy sólidos al respecto. El diagnóstico debe plantearse en pacientes con factores de riesgo favorecedores de aspiración, en especial trastornos de la conciencia o de la deglución de cualquier causa.

Otras especies de bacterias responsables ocasionales de neumonía (1-3, 5-7, 18, 20). son *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae*, *Bacillus anthracis*, *Salmonella typhi*, y especies de *Nocardia*.

*Legionella pneumophila* se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza y precisa un alto grado de humedad relativa para su desarrollo. Su

transmisión se produce por inhalación de la bacteria suspendida en aerosol. En la comunidad, su infección puede aparecer en forma de casos esporádicos o de brotes epidémicos, generalmente estacionales, afectando normalmente a adultos (28,29). La neumonía por *Legionella* es una entidad muy poco frecuente en la infancia, especialmente en pacientes inmunocompetentes, habiendo muy pocos casos descritos en la literatura, aunque es posible que su diagnóstico pase desapercibido ya que constituye una entidad leve que suele evolucionar a la curación espontánea (30). El cultivo de *Legionella* en medio específico a partir de muestras clínicas establece un diagnóstico de certeza. La detección de antígeno en orina es un método rápido, sensible y específico para el diagnóstico de la neumonía causada por *L. pneumophila* serogrupo 1. La demostración de seroconversión mediante inmunofluorescencia indirecta, a títulos de 1:128 o mayores, se considera diagnóstica en un contexto clínico sugestivo (31,32).

Otros agentes etiológicos de la NAC a destacar, son los virus (33,34), en especial virus Influenza (35-39), Parainfluenza tipos 1, 2 y 3, Virus Respiratorio Sincitial (34,35), Adenovirus 1, 2, 3, y 5, Rhinovirus (40), Metaneumovirus (41-43), Coxsackievirus, Echovirus, Virus del Sarampión, todos ellos causa frecuente de neumonía y en especial de neumonitis en todos los grupos de edad. Tampoco debemos olvidarnos de *Pneumocystis carinii*, protozoo causante de neumonia intersticial grave, ni de algunos agentes micóticos como especies de *Aspergillus*, *Cándida*, *Mucor*, etc, que causan

enfermedad grave preferentemente en el grupo de pacientes inmunodeprimidos .

Otros importantes agentes causales de neumonía (45-47) lo constituyen tres especies de *Mycoplasma*, en especial *M. pneumoniae*, tres especies de *Chlamydia* (*C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. trachomatis*) y una especie de *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*. La infección por dichos microorganismos, junto con algunas infecciones virales, constituye el denominado síndrome de neumonía atípica, cuadro habitualmente benigno, con más clínica general y de vías respiratorias altas que manifestaciones respiratorias pulmonares, con imágenes radiológicas a menudo características, con predominio de afectación parahiliar, más segmentaria que lobar, frecuentemente basal y bilateral. Aunque en ocasiones este cuadro es identificable clínica y radiológicamente, no siempre ocurre así y con frecuencia el diagnóstico clínico entre neumonía aguda bacteriana y neumonía atípica es imposible. Los agentes etiológicos de la neumonía atípica causan alrededor del 10-25% de los casos de NAC. La frecuencia de los distintos agentes muestra importantes variaciones dependiendo de la edad de los pacientes y de patrones temporales y geográficos. El diagnóstico de la mayoría de neumonías atípicas es serológico basándose en la existencia de un título elevado de anticuerpos IgM y/o en la presencia de seroconversión en el título de anticuerpos IgG. En los últimos años se están desarrollando y evaluando nuevas técnicas, como la detección directa en muestras respiratorias mediante inmunofluorescencia ó PCR



(Reacción en cadena de polimerasa), que pueden ser de utilidad diagnóstica en algunos casos.

*Mycoplasma pneumoniae* es un patógeno intracelular desprovisto de pared celular, Aislado por Roux y Nocard en 1898, de crecimiento muy lento que invade el tejido epitelial de las vías respiratorias, pudiendo provocar una infección asintomática o bien inducir traqueobronquitis y/o neumonía (48-50). Se le considera un importante agente causal de NAC en el niño mayor de 5 años de edad (51,52) y puede determinar complicaciones respiratorias (53,54) y manifestaciones extrapulmonares (55-59). Se diagnostica su infección mediante estudio serológico y por determinación de PCR (Reacción en cadena de polimerasa) en muestras orofaríngeas (52, 60-65). Como hemos comentado anteriormente es la causa más frecuente de neumonía atípica (66,67), de evolución muy favorable aún sin tratamiento (68,69), aunque existe amplia controversia acerca de su repercusión en la evitación de posteriores secuelas respiratorias (53-54, 69-70).

En cuanto a la infección por *Chlamydia*, existen tres especies de *Chlamydia* (*C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. trachomatis*), siendo *C. pneumoniae*, el agente etiológico responsable del síndrome de neumonía atípica. Su infección en el niño tiene una incidencia variable que oscila entre 6 y 14% según los autores(71,72) y determina un cuadro clínico muy similar e indistinguible del causado por *M. pneumoniae*, con quien suele presentar coinfecciones (72-79).

En cuanto a *Coxiella burnetii*, agente etiológico de la fiebre Q, es un cocobacilo pleomorfo gram negativo de la familia Rickettsiaceae y patógeno intracelular obligado. Su reservorio son los mamíferos, aves y artrópodos y su transmisión tiene lugar mediante la inhalación de aerosoles o polvo contaminados con heces, sangre o placenta de animales y también por exposición directa a animales, materiales o alimentos contaminados. Tras un periodo de incubación de 2-4 semanas, se desarrolla la enfermedad que puede ser asintomática (50%) o bien presentarse como un proceso febril acompañado de neumonía, disfunción hepática o endocarditis. Su diagnóstico se basa en la detección genética por PCR o bien mediante la determinación de anticuerpos. En el diagnóstico serológico, siempre que se obtenga un resultado positivo, debe determinarse si los anticuerpos son de Fase I o II, ya que la presencia de anticuerpos frente Fase II, no tiene valor patológico. Existen pocas comunicaciones en la literatura de fiebre Q en la infancia, a pesar de que estudios seroepidemiológicos demuestran que existe exposición frecuente, lo cual indica que los niños presentan cuadros leves e incluso asintomáticos tras la infección (80-83).

Así pues, el predominio de una u otra etiología vendrá determinado por las características del huésped como la edad, el estado inmunológico y los factores predisponentes y también por la epidemiología temporal y geográfica que determinará la posible exposición a patógenos específicos. También debe tenerse en consideración la historia ocupacional, el antecedente de exposición a animales, la historia de viajes, etc., a fin de sugerir agentes infecciosos

potenciales específicos. Sin embargo es necesario destacar, especialmente a la hora de instaurar un tratamiento empírico, que el microorganismo más frecuente y sobre todo el que causa una mayor mortalidad en la neumonía comunitaria, es sin duda *Streptococcus pneumoniae* (1-10, 84) No obstante existen ciertos factores de riesgo como presencia de enfermedades crónicas: insuficiencia cardíaca, hepatopatía, insuficiencia renal, diabetes, cierto grado de inmunosupresión, sospecha de aspiración, tratamiento antibiótico previo, etc, en las que además de la etiología mas frecuente deben considerarse también otras posibilidades.

#### 3.1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La posibilidad de error en el manejo de la neumonía no reside en su diagnóstico, que suele ser obvio, sino en la infravaloración de su importancia o en errar el posible diagnóstico etiológico, hechos que van a conducir a un manejo terapéutico inadecuado.

Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad (4, 6, 7, 18-20, 22), se observan por lo general las siguientes: afectación en mayor o menor grado del estado general; tos con o sin expectoración; fiebre en diversos patrones, que por sí mismos no van a ser de utilidad diagnóstica, aunque la fiebre alta de inicio brusco y acompañada de escalofríos, suele ser típica de la etiología neumocócica, al igual que la presencia de herpes labial y esputo herrumbroso. La percusión del tórax suele revelar signos típicos de

consolidación pulmonar como matidez y pectoriloquia que confirman la existencia y localización de la infección y que suelen ser propios de la infección bacteriana. A la auscultación detectamos estertores, crepitantes, hipofonesis y con frecuencia soplo tubárico. También pueden observarse, según el grado de afectación, signos de compromiso ventilatorio, como cianosis, taquipnea, aleteo nasal, tiraje intercostal y subcostal y dolor pleurítico o de irritación diafragmática. También síntomas extrapulmonares como artralgias, mialgias o signos y síntomas gastrointestinales. Indudablemente el tipo de agente etiológico, sus características y las del huésped van a definir la forma de presentación clínica de la enfermedad y su gravedad.

Desde un punto de vista práctico, se han descrito clásicamente dos síndromes clínicos de presentación, además del síndrome de neumonía aspirativa: la neumonía bacteriana clásica y la neumonía atípica. El paradigma del síndrome bacteriano clásico en la NAC es la **neumonía neumocócica**, (1-10, 84) que característicamente debuta de forma aguda con fiebre elevada y escalofríos, tos con expectoración herrumbrosa o purulenta y dolor pleurítico. La exploración física demuestra la presencia de estertores crepitantes y, en ocasiones, de soplo tubárico. Suele acompañarse de leucocitosis con neutrofilia y de la presencia de una condensación lobar o segmentaria con broncograma aéreo, en la radiografía de torax. Este cuadro clínico-radiológico configura el llamado síndrome de neumonía bacteriana clásica que se observa, como hemos mencionado antes, de forma predominante en la neumonía de etiología neumocócica, habiéndose descrito como patognomónico de dicha enfermedad.

Otros agentes bacterianos pueden dar lugar a un cuadro clínico similar, aunque la neumonía por bacilos gramnegativos suele asociarse a factores de riesgo específicos como la estancia en centros de crónicos, inmunodepresión, presencia de bronquiectasias, etc. La neumonía por *S. pyogenes* suele asociarse a la presencia de varicela, y la estafilocócica a piodermitis, aunque actualmente se observa un incremento de su incidencia (85).

Por otra parte, el síndrome de **neumonía atípica** es un complejo sintomático que representa enfermedad producida principalmente por *Mycoplasma pneumoniae* y que suele afectar de forma preferente al niño mayor de 5 años y al adolescente, aunque puede observarse en todas las edades. Se define clásicamente por su inicio subagudo, tos seca o escasamente productiva, ausencia de dolor pleurítico, predominio de manifestaciones extrapulmonares: mialgias, cefalea, coriza, faringitis (45-52, 66-67). La condensación radiológica es de tipo no lobar con disociación clínico-radiológica habitualmente más extensa de lo indicado por el examen físico. Se observan condensaciones unilaterales o bilaterales en uno o más segmentos, generalmente en los lóbulos inferiores, siguiendo una distribución bronquial o peribronquial (86). El compromiso de los lóbulos superiores y la presencia de derrame pleural son poco frecuentes, aunque pueden presentarse. Puede existir progresión radiológica con un cuadro clínico estable (87). Puede presentarse en brotes epidémicos con antecedentes epidemiológicos en el núcleo familiar o en la escuela. La evolución global en la mayoría de casos es benigna, con

desaparición del cuadro constitucional en las dos primeras semanas, pudiendo persistir la tos y afectación radiológica unas semanas más. La infección por *Mycoplasma* se observa durante todo el año apreciándose un pico en su incidencia a final del verano y en otoño.

En cuanto a la infección por *Chlamydia pneumoniae* puede causar un cuadro de neumonía atípica con síntomas prolongados y recaídas frecuentes, siendo una entidad poco estudiada en Pediatría. No obstante son más frecuentes los aislamientos mixtos, en coinfección con neumococo y *Mycoplasma*. Tanto *Chlamydia psittaci* como *Coxiella burnetti* son causa poco frecuente de NAC, aunque al tratarse de una zoonosis, presentan importantes variaciones regionales en su incidencia.

Mención aparte merece la neumonía por *Legionella* cuya presentación clínica es variable, no diferenciando mucho de la presentación habitual de la neumonía neumocócica, lo cual dificulta el diagnóstico diferencial. No obstante su inicio menos explosivo, la presencia de cefalea, mialgia, diarrea y/o bradicardia, junto con la existencia de un brote conocido de legionelosis y la falta de respuesta al tratamiento con antibióticos betalactámicos, son datos clínicos útiles para sospechar inicialmente el diagnóstico. Los pacientes adultos con ésta presentación clínica suelen estar graves y requieren hospitalización. Por otra parte, la legionelosis puede presentarse también y especialmente en el niño, como una neumonía "atípica" leve. Constituye una entidad muy poco frecuente en niños, en los que tiene mucha menor gravedad, por lo que su diagnóstico suele pasar desapercibido .

Finalmente resaltaremos que es importante discernir entre el síndrome atípico que acabamos de describir y que posee unas características bien definidas, de la presentación inespecífica que no orienta a ninguna etiología y que como veremos es también frecuente en el paciente pediátrico.

Las características habituales de las formas de presentación de la NAC, las podemos ver esquematizadas en la Tabla nº1.

**Tabla Nº 1: Síndromes clínicos de la NAC**

	Neumonía atípica	Neumonía no atípica	
		N. bacteriana	N. aspirativa
Presentación	Inicio subagudo	Inicio agudo	Antecedente aspiración
Clínica	Predominio síntomas constitucionales	Clínica respiratoria	y/o Alt.neurológica
Agente etiológico	<i>Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Coxiella, Virus</i>	Neumococo, BGN, <i>S. aureus</i>	Anaerobios
Radiología	Imágenes bilaterales bibasales	Condensación lobar	Neumonitis Necrosis, absceso

### 3.1.5. DIAGNÓSTICO

#### DIAGNÓSTICO CLÍNICO-RADIOLÓGICO

El diagnóstico de sospecha de la neumonía es clínico, debiendo confirmarse con el estudio radiológico del tórax mediante una radiografía simple en proyección antero posterior y de perfil. El estudio radiológico ayuda además a establecer la gravedad, al detectar afectación multi lobular, derrame pleural importante o cavitación.

#### DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Las pruebas microbiológicas son esenciales para conocer la etiología de la infección y orientar hacia un tratamiento específico. La emergencia de nuevos patógenos y la mayor resistencia de los agentes etiológicos habituales a los antimicrobianos, hace muy recomendable la identificación del agente causal, especialmente en las neumonías graves y en las de origen nosocomial.

La confirmación bacteriológica de la neumonía requiere la detección del patógeno en muestras clínicas estériles como líquido pleural, sangre (87) y parénquima pulmonar. Su aislamiento en muestras respiratorias no permite la diferenciación entre infección y colonización, especialmente cuando se trata de microorganismos con capacidad de colonizar el tracto respiratorio. El aislamiento de un microorganismo en esputo (muestra con más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo), se considerará como probable agente causal, destacando el especial valor en la



orientación terapéutica de la tinción de Gram (88). Sin embargo se trata de una prueba no sensible y tampoco específica. Además la administración previa de antibióticos puede modificar los resultados.

Otras muestras representativas se pueden obtener mediante procedimientos invasivos, justificados únicamente en pacientes con neumonía grave y en ausencia de respuesta a los antimicrobianos habituales. Así pues la obtención de parénquima o pleura por punción - biopsia, la obtención de moco por aspirado traqueal, por lavado bronco-alveolar (mayor eficacia en el diagnóstico de *P.carinii* y *M.tuberculosis* ), y la obtención de muestras mediante cepillo protegido, que nos ofrece la ventaja de disminuir las posibles contaminaciones orofaríngeas (aislamientos valorables sí más de 1000 UFC/ml), se reservarán para neumonías graves y en el paciente inmunodeprimido.

Los estudios serológicos son de gran interés en el diagnóstico de neumonías por microorganismos cuyo aislamiento en cultivo resulta difícil (*virus, Mycoplasma, Chlamydia, Coxiella burnetii*) (52-56, 71-72, 81-83, 89). Sin embargo la valoración a través de la seroconversión en dos muestras obtenidas en la fase aguda y en la de convalecencia, hace que sus resultados sean muy tardíos, por lo que no juegan ningún papel en la orientación diagnóstica inicial, confiriéndole únicamente interés epidemiológico, no recomendándose por consiguiente como método diagnóstico rutinario. El cultivo celular ha permitido el aislamiento de varios virus respiratorios y se recomienda especialmente en el paciente hospitalizado (90). La detección rápida de antígeno urinario de

*Legionella pneumophila* serogrupo 1 tras análisis inmunocromatográfico, con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 100%, ha permitido el diagnóstico precoz de dicha infección (31,32).

Finalmente, la incorporación de técnicas de biología molecular como sondas y amplificación del ADN, ha conseguido el diagnóstico rápido de las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetii* o *Pneumocystis carinii*, pero no permite discernir colonización frente a infección en otros agentes etiológicos como el neumococo, salvo si se realiza en fluidos estériles (91-95).

En cuanto a la NAC no complicada, el diagnóstico clínico-radiológico es esencial, considerándose el diagnóstico microbiológico como opcional y a menudo difícil, debiendo basarse en el Gram y cultivo convencional del esputo. Debemos recordar que la obtención de esputo en el niño pequeño es prácticamente imposible, quedando limitada esta técnica al niño mayor y al adolescente, en los que la obtención de una muestra adecuada sigue siendo también difícil, considerándose que la obtención de muestras adecuadas se consigue, como mucho, en el 30% de los casos.

### 3.1.6. TRATAMIENTO

Si consigue identificarse el agente etiológico de la NAC, la elección del tratamiento antibiótico es sencilla. Se hace más compleja cuando no puede obtenerse esputo o cuando su examen no es diagnóstico. Tal es la situación habitual en el paciente pediátrico. En estos casos debe considerarse un tratamiento empírico para tratar las posibilidades más probables, o en caso de duda las más potencialmente graves. En general a mayor gravedad de la neumonía y a más factores de riesgo del paciente, mayor será el espectro a cubrir y mayor el riesgo de que un tratamiento inadecuado evolucione hacia la fatalidad.

Son múltiples los factores asociados a un peor pronóstico: factores preexistentes (comorbilidad), factores indicativos de gravedad clínica (taquipnea, hipotensión, hipotermia, insuficiencia respiratoria, alteración del nivel de conciencia, afectación radiológica extensa, cavitación o derrame pleural) y factores debidos al agente causal (presencia de bacteriemia, infección por determinados gérmenes).

Existen diferentes y numerosas guías o directrices terapéuticas (96-106) surgidas en los últimos años desde las diferentes sociedades de Neumología y Enfermedades Infecciosas, dirigidas a estratificar los pacientes afectos de NAC en diferentes subgrupos a fin de definir el manejo y tratamiento en cada uno de ellos. Citaremos, como ejemplo de esta multiplicidad, las Directrices

Norteamericanas (Tabla nº2), no olvidando que en Europa y en nuestro país existen otras tantas similares.

**Tabla nº2 : Directrices Norteamericanas de tratamiento de la NAC en el paciente adulto:**

- 1993 - CIDS (Canadian Infectious Diseases Society)
  - ATS (American Thoracic Society)
- 1998 - IDSA (Infectious Diseases Society of America)
  - ATS
- 2000 - CDC (Center for Disease Control and Prevention)
  - IDSA (Infectious Diseases Society of America)
  - CIDS-CTS (Canadian Infectious Diseases Society/Canadian Thoracic Society)
- 2001 - ATS (American Thoracic Society)
- 2003 - IDSA
  - CTS

El objetivo de estas guías es ofrecer al médico un enfoque racional y viable para el tratamiento antimicrobiano inicial, sin embargo no pueden abarcar todas las posibilidades. Al utilizar este enfoque deben tenerse en cuenta dos principios importantes: el momento de instauración del tratamiento (se ha demostrado una reducción de la mortalidad si se inicia en las primeras ocho horas de la llegada del paciente al hospital) y la utilización de un espectro

de tratamiento lo más estrecho posible, evitando un espectro amplio siempre que no sea necesario. Vemos que el consenso no es siempre fácil y que los cambios epidemiológicos, microbiológicos y la aparición de nuevos antimicrobianos, exigen una frecuente actualización de las directrices terapéuticas.

Por supuesto no es objetivo de este trabajo el realizar una revisión exhaustiva de las mismas, por lo que nos vamos a referir sencilla y escuetamente a lo que podrían ser unas líneas terapéuticas generales. Con estas premisas, diremos que es importante recordar que en todos los pacientes con NAC, el patógeno más frecuente es el neumococo y que evidentemente puede ser el agente causal de la neumonía en pacientes en los que no se ha identificado ningún patógeno en las pruebas diagnósticas sistemáticas.

Así pues en la NAC no complicada con sospecha de etiología neumocócica o bien cuando no podamos orientarla, utilizaremos un antibiótico betalactámico, preferentemente amoxicilina y a dosis altas. Ante la sospecha de sobreinfección bacteriana o de aspiración, podremos utilizar amoxicilina-clavulánico y si estamos ante un cuadro evidente de neumonía atípica, un macrólido. Ante la duda podemos realizar tratamiento combinado o bien amoxicilina o amoxicilina-clavulánico como primera opción y un macrólido como tratamiento de rescate si la evolución no es satisfactoria. En los casos de sospecha o certeza de neumonía por *Legionella*, se recomienda añadir rifampicina al macrólido seleccionado.

Un problema importante y que incide directamente en el tratamiento, como hemos visto en las recomendaciones terapéuticas, es el de las resistencias bacterianas (109-112) y al decidir la mejor opción terapéutica, ante una posible neumonía neumocócica, el clínico debe valorar tanto la prevalencia de esta resistencia como su significado. La tasa de resistencia del neumococo a los macrólidos (9-11, 113), que en nuestro país es prácticamente siempre de alto nivel, ha ido aumentando, situándose en la actualidad cerca del 45%. La resistencia es cruzada para todo el grupo, por lo que los macrólidos han dejado de ser una opción terapéutica válida frente a la infección neumocócica, en España. La resistencia a betalactámicos (109-119), aunque muy frecuente, no supone un inconveniente para su utilización (116, 120-122), salvo que la concentración mínima inhibitoria (CMI) para la penicilina sea igual o supere los 4 mg/l. Sólo si se confirman estos niveles de resistencia, deben utilizarse tratamientos alternativos, pero las neumonías producidas por cepas más resistentes son por el momento poco frecuentes y, por tanto, existe escasa experiencia en su manejo. Las nuevas quinolonas, con actividad aumentada frente a neumococo, se han mostrado efectivas en el tratamiento de la NAC en los ensayos clínicos controlados publicados y aunque ya han desarrollado resistencias siguen siendo una buena alternativa terapéutica en especial levofloxacin y gatifloxacin (123-126). Otra opción a tener en cuenta en el tratamiento por vía oral, es la telitromicina, aunque también se han descrito resistencias (127-131).

El tratamiento empírico inicial debe ser modificado, siempre que se requiera, ante los resultados bacteriológicos disponibles. Entre las diferentes opciones posibles, a igualdad de eficacia, se elegirá el antibiótico mejor tolerado, con menos efectos adversos y con menor capacidad de selección de resistencias, y la vía de administración será la oral siempre que sea posible.

La duración del tratamiento de la NAC dependerá de su gravedad y del agente causal. Para la NAC no complicada, de tratamiento ambulatorio, siete días son suficientes en el tratamiento con betalactámicos y entre 10 y 15 en el tratamiento con macrólidos, excepto si se trata de azitromicina.

El tratamiento que se ha iniciado por vía intravenosa puede cambiarse a vía oral cuando desaparezcan los signos de gravedad que lo han motivado, haya desaparecido la fiebre y el paciente tolere bien la vía oral. Es importante considerar la conveniencia de utilizar antibióticos orales siempre que sea posible, recomendándose esquemas de tratamiento secuencial, que permiten acortar la duración de las pautas parenterales, con lo que disminuyen las complicaciones y el coste. El alta hospitalaria puede efectuarse tras la estabilización clínica y paso a tratamiento oral.

Desde el punto de vista del tratamiento, quizás la decisión de mayor impacto económico y social, es la de ingreso hospitalario y que debe recaer siempre en el médico responsable del paciente, debiendo ser individualizada y basada en la experiencia y el sentido común. Los criterios orientativos de ingreso se resumen en la Tabla nº 3.

**Tabla nº 3: criterios de ingreso hospitalario en la NAC en Pediatría**

- Descompensación de comorbilidad grave
- Dificultad para el tratamiento oral
- Distocia social importante con alta probabilidad de falta de cumplimiento terapéutico
- Edad inferior a los 2 años
- Gravedad clínica o analítica:
  - Taquipnea
  - Inestabilidad hemodinámica
  - Coagulación intravascular diseminada
  - Insuficiencia respiratoria, hipercapnia o acidosis
  - T° < 36°C o > 40°C
  - Alteración del nivel de conciencia
  - Insuficiencia renal aguda
  - Leucocitosis >15000/mm<sup>3</sup> o neutropenia <4000/mm<sup>3</sup>
  - Infiltrados multilobares, cavitación, absceso derrame pleural
  - Metástasis sépticas

Para la valoración de la necesidad de ingreso hospitalario en el paciente adulto y que podría asimilarse para el joven y adolescente, se han desarrollado



diferentes puntuaciones de evaluación y clasificación de la evolución y pronóstico, con el fin de poder aportar un método objetivo que permita valorar el riesgo de un mal pronóstico y definir mejor el tratamiento. Estas herramientas de puntuación pronóstica deben definir el riesgo de mortalidad y de otros resultados adversos, emplear variables que el paciente presente en el momento de su valoración, deben ser sencillas evitando cálculos complejos y haber sido validadas en diferentes ámbitos (132-140). En la Tabla nº4, podemos ver los scores de puntuación clásicos disponibles.

**Tabla nº 4 : Escalas de puntuación pronóstica de la NAC en el paciente adulto:**

- Protocolo de Valoración Idóneo (AEP)- 1981
- BTS – 1987
- ATS – 1993
- Fine – 1995
- Fine – 1996
- AEP modificado – 1996
- Fine – 1997
- PORT

Sin embargo no debemos olvidar que la decisión de hospitalización de un paciente sigue siendo un ejemplo de "arte médico" y las normas de puntuación pronóstica existentes deben ser instrumentos complementarios que faciliten este proceso y nunca que lo sustituyan.

### 3.1.7. EVOLUCIÓN

En general y en el paciente previamente sano, la respuesta al tratamiento suele ser rápida, con mejoría clínica en las primeras 48 horas del tratamiento y la estabilización en las 72 horas (141). En los pacientes con NAC leve o no complicada, debe programarse una revisión clínica a las 48-72 horas para valorar la evolución y reconsiderar el tratamiento si fuera necesario.

No es infrecuente un deterioro radiológico en las primeras 48 horas, de poca trascendencia si existe mejoría clínico-analítica. La radiología suele normalizarse en dos semanas en el 50% de los casos, en cuatro semanas en el 65% y en seis en el 75% (142) .

El retraso en la aparición de mejoría clínica puede ser debido a factores del huésped o del patógeno. En cualquier caso, en el marco de una neumonía grave, el deterioro radiológico acompañado de deterioro clínico, puede indicar una infección tratada de forma inadecuada, por lo que debería reconsiderarse el diagnóstico y el tratamiento.

El paciente que continúa enfermo a pesar del tratamiento puede presentar complicaciones extrapulmonares . Hasta un 10% de los pacientes con

neumonía neumocócica bacteriémica pueden presentar infecciones metastásicas como meningitis, artritis, empiema, endocarditis, etc.

Además de la enfermedad metastásica, diversas complicaciones extrapulmonares no infecciosas de la neumonía, pueden retrasar su resolución, como la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, etc.

Así pues la existencia de diferentes marcos clínicos indudablemente va a exigir diferentes perfiles de manejo y tratamiento.

#### 4. **OBJETIVOS**

En el paciente pediátrico, el diagnóstico etiológico de la neumonía en la fase aguda y en especial el diagnóstico extrahospitalario, sigue siendo limitado a pesar de los avances en el diagnóstico microbiológico, por lo que su tratamiento, empírico, debe basarse en el diagnóstico clínico.

Dado que tras la aparición de tasas de resistencia importantes de *S. pneumoniae* a macrólidos, el tratamiento de la infección neumocócica no puede basarse en dicho grupo antibiótico, parece importante distinguir clínicamente entre una neumonía bacteriana típica y una neumonía atípica, la cual sí se beneficia de dicho tratamiento. Por ello nos planteamos si en la práctica diaria, es siempre posible distinguir clínicamente entre ambas entidades y si en nuestra experiencia, la presentación clínica se ajusta a los patrones clásicamente descritos. Además deseamos conocer la incidencia de infección por *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Coxiella* en nuestro ámbito, y conocer la evolución clínica de la neumonía atípica sin tratamiento antibiótico específico.

Podemos pues resumir así los objetivos que impulsaron este trabajo:

- Conocer la incidencia, en nuestro ámbito, de la infección por *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Coxiella*, en pacientes pediátricos afectados de neumonía aguda comunitaria no complicada.
- Describir las características clínico-epidemiológicas y evolutivas de los pacientes afectados de neumonía aguda comunitaria no complicada y detectar posibles rasgos clínicos que identifiquen y puedan predecir la etiología por microorganismos atípicos.
- Determinar el impacto del diagnóstico microbiológico en la actitud terapéutica y en la evolución de la neumonía atípica

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo, de seguimiento de una cohorte.

### **5.2. PERIODO DEL ESTUDIO**

La duración de la inclusión y seguimiento de los pacientes ha sido de dos años, desde el 1 de Enero de 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2001, a pesar de que inicialmente se había pensado en iniciarlo en Abril de 2000.

### **5.3. SUJETOS DEL ESTUDIO**

#### **5.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron niños de edad > 1 mes, inmunocompetentes (sin alteración inmunológica primaria o secundaria conocida), diagnosticados de neumonía aguda comunitaria no complicada en el Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron, cuyos padres o tutores aceptaron realizar el protocolo de estudio y seguimiento.

## DEFINICIÓN DE NEUMONÍA

Se consideró como neumonía la presencia de infiltrado alveolar agudo en la radiografía de torax, junto con por lo menos un signo o síntoma de infección (fiebre, leucocitosis, elevación de reactantes de fase aguda ).

DEFINICIÓN DE NEUMONÍA AGUDA COMUNITARIA NO COMPLICADA Se consideró neumonía aguda comunitaria no complicada a la neumonía aguda adquirida en el ámbito extrahospitalario, no bacteriémica, en ausencia de complicaciones como empiema, neumotorax, absceso, cavitación o necrosis.

### 5.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se consideraron como criterios excluyentes del estudio, la presencia y/o antecedentes de:

- Inmunodeficiencia primaria o secundaria
- enfermedad o proceso hemato-oncológico: neoplasia sólida o hematológica
- fibrosis quística
- patología pulmonar subyacente: secuestro pulmonar, bronquiectasias, lobectomía, etc
- antecedente de aspiración: clínica sugestiva de broncoaspiración y patrón radiológico compatible

- presencia de complicaciones: empiema, absceso, cavitación, en la radiología inicial.
- presencia de bacteriemia: hemocultivo positivo
- PPD positivo
- Presencia de signos y/o síntomas sugestivos de bronquiolitis y/o bronquitis obstructiva y/o asma bronquial: patrón obstructivo con espiración alargada y sibilancias a la auscultación respiratoria

### 5.3.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se informó a los padres o tutores y al propio niño en caso de que fuera mayor de 12 años, de las características y objetivos del estudio, confirmándoles la confidencialidad de los datos recogidos. Se notificó su consentimiento al médico investigador, en presencia de un testigo.

## 5.4. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

### 5.4.1. BASE DE DATOS

Se presentó el proyecto del estudio (Protocolo 1) al personal médico y de enfermería del Servicio de Urgencias del Hospital, proporcionándose una hoja de recogida de datos (Protocolo 2) en donde debían definirse los siguientes parámetros del paciente que cumpliera los criterios de inclusión:



- Filiación: iniciales del nombre y los dos apellidos , n° historia clínica y teléfono
- Edad: en años, identificando los meses en decimales
- Sexo: varón/mujer
- Fecha diagnóstico: día/mes/año
- Enfermedades previas : neumonía, bronquitis, cardiopatía.
- Ingresos previos: sí/no
- Presentación clínica: inicio brusco, fiebre >38°, tos, polipnea, hipoxia, abdominalgia, vómitos, dolor en punta de costado, rash: sí/no
- Tratamiento antibiótico previo: macrólido (sí/no), betalactámico(sí/no)
- Ingreso: sí/no
- Causa del ingreso
- Imagen radiológica: lobar D, lobar I, bilateral, patrón definido por radiólogo pediatra como atípico.
- N° de leucocitos/mL
- N° de neutrófilos totales/mL
- PCR (mg/dL)
- Tratamiento antibiótico realizado: betalactámico, macrólido, o combinado
- Hemocultivo
- PPD

## **PROTOCOLO 1:**

### **PROYECTO DEL ESTUDIO**

**Objetivos** : detectar la incidencia de infección por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetti* en niños diagnosticados de neumonía en el Servicio de Urgencias de nuestro Hospital. Se valorará la evolución clínica de los pacientes y el tratamiento recibido.

**Material y Métodos:** estudio prospectivo a partir del 1 de Enero de 2000, en niños de edad comprendida entre 1 mes hasta la edad adulta, inmunocompetentes, diagnosticados de neumonía, definiendo ésta como cuadro febril agudo acompañado de condensación pulmonar, en ausencia de broncoespasmo.

Una vez incluido el paciente en el estudio, se recogerán los datos epidemiológicos y clínicos que constan en la Hoja de recogida de datos y una vez prescrito el tratamiento que el pediatra responsable considere oportuno, se citará a control a los 10 días en la Consulta de Enfermedades Infecciosas (Dra. Figueras). En dicha consulta se realizará RX de control y se recogerán datos acerca de tratamiento realizado, duración de la fiebre, evolución clínica, resultado PPD, y se citará para nuevo control clínico y serológico al mes del diagnóstico.

## **PROTOCOLO 2**

### **HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

#### **Al diagnóstico:**

- Filiación . teléfono
- Edad: en años, identificando los meses en decimales
- Sexo: varón/mujer
- Fecha diagnóstico: día/mes/año
- Enfermedades previas : neumonía, bronquitis, cardiopatía.
- Ingresos previos: sí/no
- Presentación clínica: inicio brusco, fiebre >38°, tos, polipnea, hipoxia, abdominalgia, vómitos, dolor en punta de costado, rash: sí/no
- Tratamiento antibiótico previo: macrólido (sí/no), betalactámico(sí/no)
- Ingreso: sí/no
- Causa del ingreso
- Imagen radiológica: lobar D, lobar I, bilateral, patrón definido por radiólogo pediatra como atípico.
- N° de leucocitos/mL
- N° de neutrófilos totales/mL
- PCR (mg/dL)
- Tratamiento antibiótico realizado: betalactámico, macrólido, o combinado
- Hemocultivo
- PPD

#### **2ª visita: 10-15º día del diagnóstico**

- cumplimiento tratamiento
- duración fiebre y situación clínica
- lectura PPD
- RX torax de control

#### **3ª visita: 1 mes del diagnóstico**

- situación clínica
- RX torax (si requiere)
- 2ª serología

#### 5.4.2. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

La inclusión de los pacientes fue consecutiva, aunque limitada por algunos factores que condicionaron que no se incluyeran todos los pacientes diagnosticados: la hora de consulta del paciente, el nº de pacientes en espera de ser visitados en el área de urgencias, la diferente disponibilidad de colaboración de los distintos médicos de guardia y personal de enfermería, y finalmente la aceptación del estudio por parte de los padres o tutores y del propio niño en caso de que fuera mayor de 12 años. En ningún momento hubo selección de pacientes en base a otros criterios.

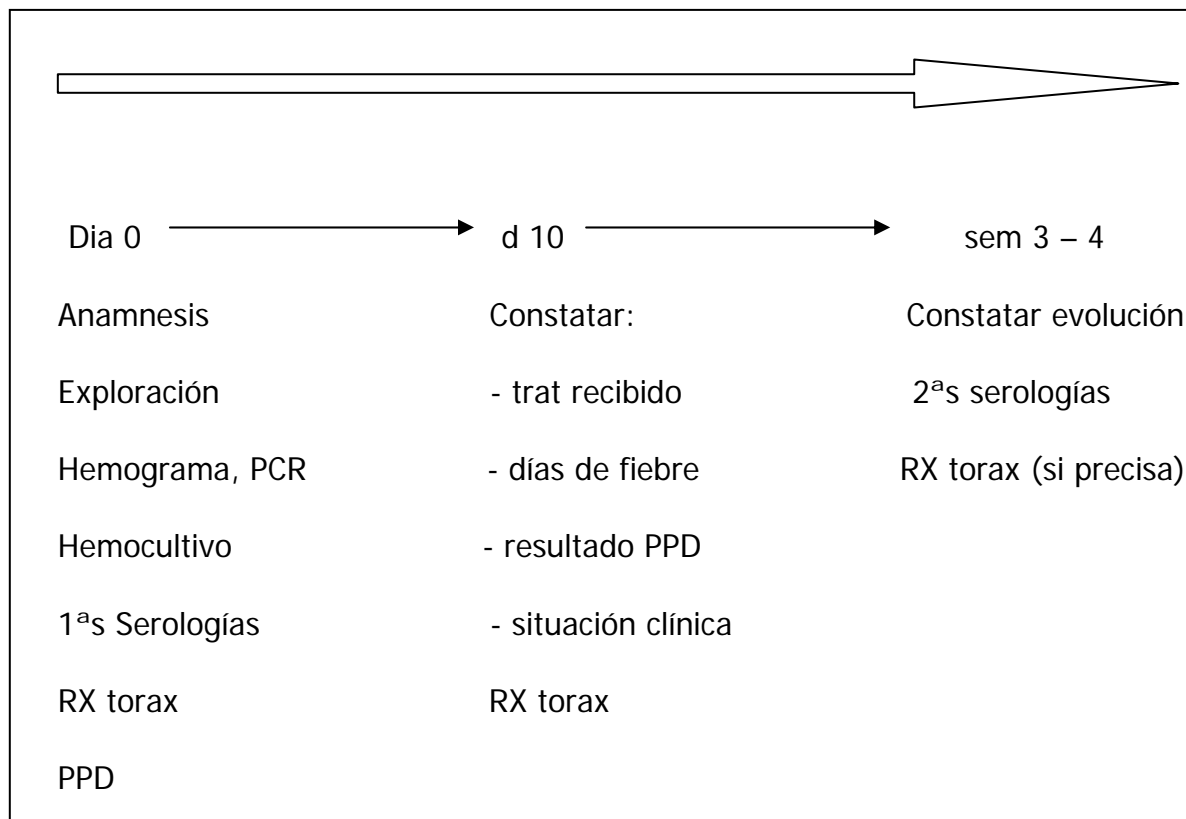
El criterio de ingreso /no ingreso y el tipo de antibiótico prescrito fueron decisión del pediatra examinador. Los pacientes incluidos se citaron a la Unidad de Enfermedades Infecciosas a los 10-15 días del diagnóstico, realizándose allí un control clínico y radiológico. En esta segunda visita se recogieron los siguientes datos por parte del Médico Pediatra:

- Valoración RX de tórax de control: normal o no.
- Días de fiebre tras el inicio del tratamiento
- Identificación de la fecha de resolución clínica del proceso
- Días de tratamiento : vía IV y totales
- Informe de la lectura del PPD por el pediatra
- Valoración clínica del episodio : neumonía atípica o típica

Si la RX permanecía alterada se repetía un nuevo control entre los días 15 y 25, a criterio del examinador. Igualmente se citaba al paciente para una 3ª visita en la 3ª-4ª semana del diagnóstico, para el 2º control serológico.

En la Tabla 4 podemos ver el esquema del seguimiento realizado.

**Tabla nº 5. Esquema de seguimiento del protocolo del estudio**



#### 5.4.3. PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Cuando se realizó el estudio no se disponía en nuestro hospital de otras pruebas diagnósticas no invasivas que permitieran el diagnóstico etiológico de la infección respiratoria baja, que no fueran la determinación de las titulaciones de anticuerpos, método por otra parte muy sensible y específico, aunque limitado a estudios epidemiológicos como el que nos ocupa.

#### DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *MYCOPLASMA*

Dado que se trataba de un estudio de tipo epidemiológico que no requería diagnóstico en la fase aguda, el diagnóstico de la infección por *Mycoplasma* se realizó mediante determinación de titulación de anticuerpos tipo Ig G e Ig M estudiando en paralelo las muestras de suero obtenidas en el momento del diagnóstico clínico y en el periodo de convalecencia (3-4 semanas después).

Para la determinación de Ig M se utilizó una técnica de ELISA : IgM – Mp Reverse ELISA Kit de INCSTAR Corporation y para la determinación de IgG, también por ELISA : *Mycoplasma* IgG ELISA de Wampole Laboratories.

Los criterios diagnósticos de infección aguda fueron los fijados por el laboratorio farmacéutico del producto:

- Seroconversión cualitativa en la determinación de IgM: de negativa a positiva

y/o

- Seroconversión cuantitativa en la titulación de IgG, requiriéndose un porcentaje de incremento superior o igual al 46% al aplicarse la siguiente fórmula:

$$2^{\text{a}} \text{ determ.} - 1^{\text{a}} \text{ determ} / 1^{\text{a}} \text{ determ} \times 100 = > 46 \%$$

Se requirió además que la 1ª determinación fuera inferior o igual a 2,18 y la 2ª determinación igual o superior a 1,10.

#### DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *CHLAMYDIA*

El diagnóstico se basó en la determinación en paralelo de la titulación de IgG en dos muestras de suero obtenidas con 3-4 semanas de diferencia, obteniéndose la 1ª muestra en el momento del diagnóstico. La técnica utilizada fue de ELISA : *Chlamydia*-IgG-Relisa Medac de Medac Diagnostika. El criterio diagnóstico de infección aguda fue el incremento en cuatro veces de la titulación de anticuerpos.

#### DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *COXIELLA*

El diagnóstico también se basó en el estudio en paralelo de los títulos de IgG en dos muestras de suero obtenidas con 3-4 semanas de diferencia mediante ELISA. El criterio diagnóstico de infección aguda fue la presencia de seroconversión con títulos superiores a 1/128.

## DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *LEGIONELLA*

El diagnóstico también se basó en el estudio en paralelo de los títulos de IgG en dos muestras de suero obtenidas con 3-4 semanas de diferencia mediante ELISA. El criterio diagnóstico de infección aguda fue la presencia de seroconversión.



## **5.5. PROCESO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS**

### **5.5.1. PROCESO DE LOS DATOS**

Todos los datos se procesaron mediante los programas informáticos SPSS para Windows, versión 10.0 y Stata/SE 8.2.

### **5.5.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO**

En el estudio descriptivo de las variables categóricas se ha calculado el número de casos (n) y el porcentaje (%), y se han graficado mediante diagrama de barras. En el caso de las variables cuantitativas se ha calculado la mediana (m) y rango intercuartílico (RI) y el gráfico utilizado ha sido el histograma. El Rango Intercuartílico o diferencia entre el tercer y primer cuartil, se utilizó como medida de dispersión, indicándonos en cuántas unidades de los valores que toma la variable se concentra el 50% central de los casos.

### **5.5.3. ESTUDIO DE CONCORDANCIA**

Para evaluar la concordancia del diagnóstico clínico y radiológico con el diagnóstico serológico, considerado como "gold standard", se ha estimado el Índice Kappa. Así mismo, también se han estimado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), junto con el correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Los pacientes diagnosticados clínica o radiológicamente como “dudosos” se han excluido del estudio de concordancia para facilitar el cálculo del Índice Kappa y su interpretación.

#### 5.5.4. ESTUDIO COMPARATIVO

Para la comparación de las dos poblaciones de interés: Neumonía atípica y Neumonía no-atípica se ha realizado el test Exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Se han utilizado gráficos de Box plot para visualizar las mediana y histogramas para comparar las distribuciones.

En todas las pruebas estadísticas se ha utilizado un nivel de significación estadística que se escogió como  $p < 0,05$ .

#### 5.5.5. CAPACIDAD PREDICTIVA Y MODELO PREDICTIVO DE NEUMONIA ATÍPICA

La valoración de la capacidad predictiva de determinadas variables cuantitativas se analizó mediante el cálculo del Riesgo Relativo (RR) y la curva ROC. Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable asociada con un aumento en la probabilidad de padecer un proceso mórbido.

El Riesgo Relativo compara la frecuencia con que ocurre el daño entre los que tienen el factor de riesgo y los que no lo tienen. Su cálculo se estima dividiendo la incidencia de la enfermedad en los expuestos entre la incidencia de la enfermedad en los no expuestos.

Cuando calculamos el Riesgo Relativo debemos expresar si dicho riesgo es diferente de 1. Si al construir el 95% intervalo de confianza, el intervalo no incluye el valor 1, concluimos que el riesgo es estadísticamente significativo  $p < 0.05$ . Si el 99% intervalo de confianza no incluye el valor 1, el riesgo relativo es significativo  $p < 0.01$ . Si el riesgo relativo es menor de 1 y su intervalo de confianza también, estaríamos ante la presencia de un factor de protección. El cálculo del intervalo de confianza del riesgo relativo es fundamental al realizar el análisis de cualquier estudio. Dicho cálculo nos indica, no solo la dirección del efecto, sino la significancia estadística.

Para obtener la curva ROC (Receiver Operating Characteristics) se calcula la sensibilidad y especificidad para cada uno de los valores observados en nuestros datos, y se representan en una gráfica con la Sensibilidad en el eje de las  $y$  y la Especificidad en el eje de las  $x$ . La decisión de tomar uno de los valores como punto de corte para discriminar entre pacientes de uno y otro grupo, depende de los riesgos que se esté dispuesto a asumir. La curva ROC pone en evidencia que un aumento de la sensibilidad va en detrimento de la especificidad y viceversa, lo que implica que la selección del umbral exige un compromiso entre estos dos conceptos. Esta elección se basa en la importancia relativa que para el paciente tenga hacer un diagnóstico falso positivo o falso negativo. En la situación ideal, una prueba que discrimina perfectamente quedaría representada por una línea que coincidiría con los lados izquierdo y superior del cuadrado, mientras que una prueba que no discrimine en absoluto correspondería a una línea diagonal. Por lo tanto, cuánto más desplazada esté

la curva ROC hacia el vértice superior izquierdo, mejor es la capacidad discriminatoria de la prueba. Precisamente una forma de evaluar esa capacidad de discriminación consiste en calcular el área bajo la curva, y cuanto mayor sea el área, mejor es la capacidad diagnóstica.

#### Construcción del modelo predictivo

Se ha construido un modelo predictivo de neumonía atípica mediante regresión logística y se ha calculado su capacidad predictiva a través de la estimación del área bajo la curva ROC (AUC) y su IC95%, así mismo, se han estimado las medidas de validez de las pruebas diagnósticas para tres posibles puntos de corte de asignación.

Cada una de las variables candidatas a formar parte del modelo predictivo se ha valorado individualmente a través del estadístico Chi al cuadrado, obtenido al comparar un modelo vacío (únicamente con una constante) con un modelo univariante. De éste se ha obtenido la estimación del RR con su IC95%.

Una vez determinadas las variables significativas según el modelo univariante se ha valorado su inclusión en el modelo multivariante a través de un proceso iterativo. La forma de llevarlo a cabo es ir incluyendo la variable más significativa que no está en el modelo hasta que no se puede incluir ninguna más. Se ha valorado la existencia de interacciones entre las variables en el modelo final.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE ESTUDIADA

Se incluyeron un total de 191 pacientes, realizándose el seguimiento completo de 166 pacientes (83.%), pues se perdieron 25 pacientes tras la resolución de la fase aguda del cuadro.

#### DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO

La edad de estos 166 pacientes, de los cuales 90 fueron varones (54,2%), osciló entre los 2 meses y los 20 años, siendo la mediana de 48 meses (rango intercuartílico: 24-84 meses). En el siguiente gráfico (Fig. 1) podemos ver la distribución por edades apreciándose el predominio de pacientes en el rango de 24 a 48 meses.

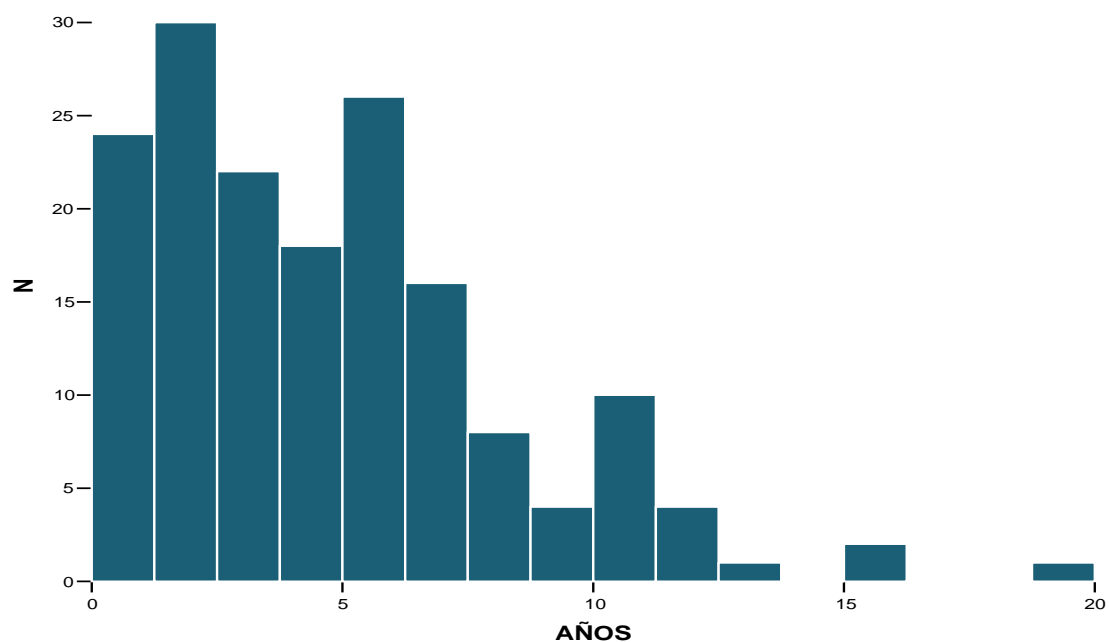
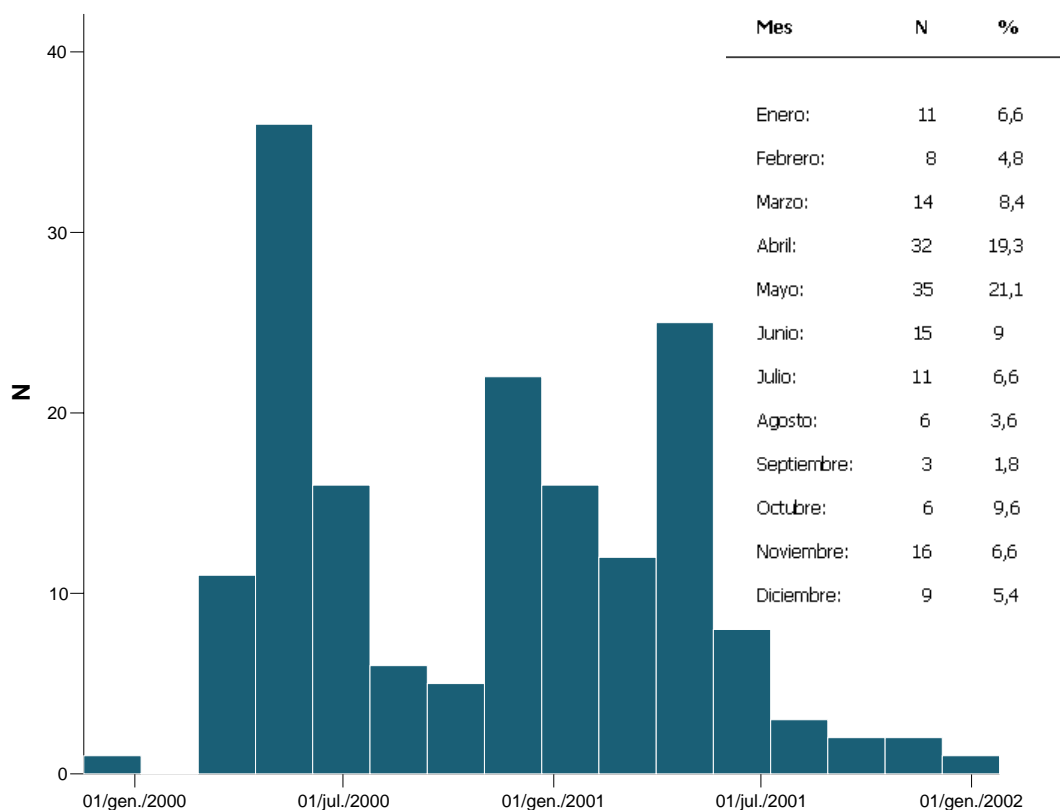


Fig. 1: Distribución por edades

## DISTRIBUCIÓN ANUAL Y ESTACIONAL EN EL PERIODO DEL ESTUDIO

Del total de 166 pacientes, 98 corresponden al año 2000 y 68 al 2001, representando el 84 y 70% de los pacientes diagnosticados de neumonía en el servicio de Urgencias cada año, respectivamente.

La distribución por meses viene representada en el siguiente gráfico (Fig. 2), destacando un aumento de incidencia en abril y mayo, meses en los que se recogieron el 40,4% de los episodios:



**Fig. 2: Distribución estacional de los episodios**

## ANTECEDENTES PATOLÓGICOS EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se recogieron los datos referentes a antecedentes previos de patología aguda broncopulmonar y cardiológica y de antecedentes de ingreso hospitalario de cualquier causa en la población estudiada, apreciándose un 35% de antecedentes de patología broncopulmonar, un 4,25 % de antecedentes de cardiopatía y un 28,3% de pacientes con ingreso previo. Estos datos se recogen en la tabla siguiente (Tabla nº 6):

**Tabla nº 6: Antecedentes patológicos en la población estudiada.**

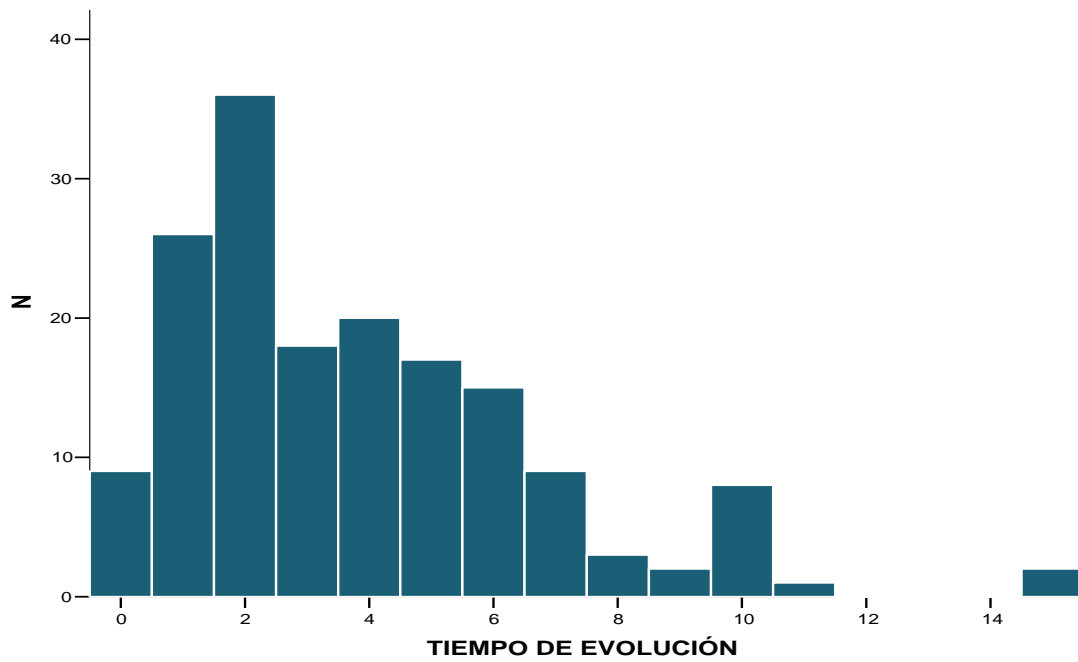
	N	%
Procesos bronquiales	36	21,7
Neumonía	22	13,3
Cardiopatía	7	4,2
Ingresos Previos	47	28,3

## 6.2. DESCRIPCIÓN CLÍNICO- EVOLUTIVA DE LA NEUMONÍA AGUDA COMUNITARIA NO COMPLICADA EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA

### TIEMPO DE EVOLUCIÓN

La mediana de los días de evolución del proceso antes de su diagnóstico en nuestro centro fue de 3 días, con un rango intercuartílico de 2-5 días.

En el siguiente gráfico (Fig. 3) podemos ver la representación de la distribución del tiempo (días) de evolución del cuadro antes del diagnóstico, situándose en el rango entre 2 y 5 días.

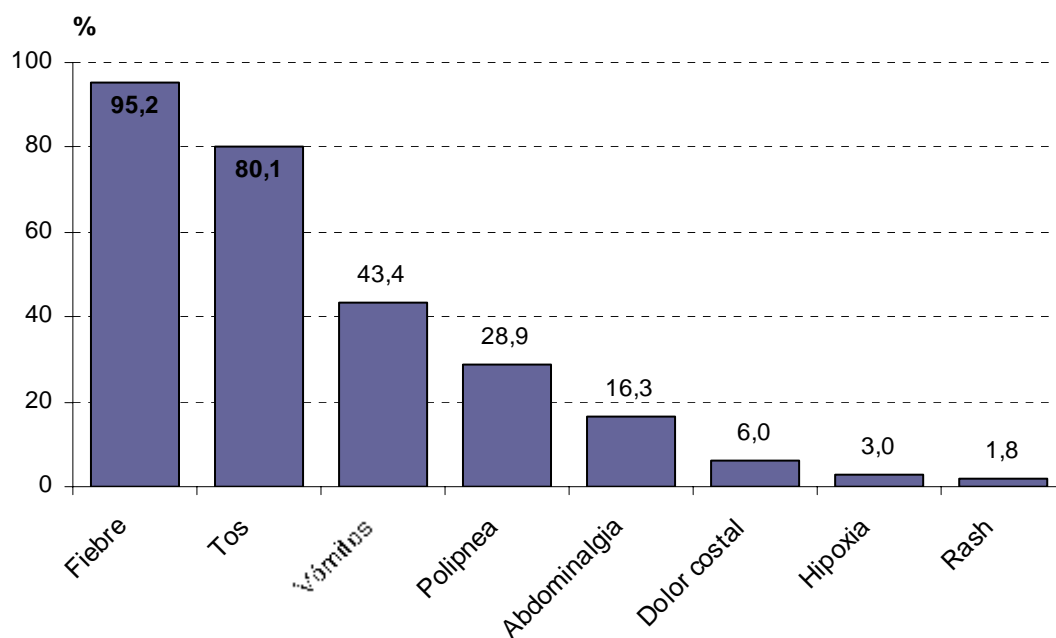


**Fig. 3: Días de evolución previos al diagnóstico**



### 6.2.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA

En 142 de 166 (85,5%) de los episodios, el inicio fue brusco. En el siguiente gráfico (Fig. 4) podemos ver la incidencia de los diferentes signos y síntomas, con un predominio de la fiebre  $>38^{\circ}$  (95,2%), tos (80,1%), vómitos (43,4%) y polipnea (28,9%).



**Fig. 4: Manifestaciones clínicas**

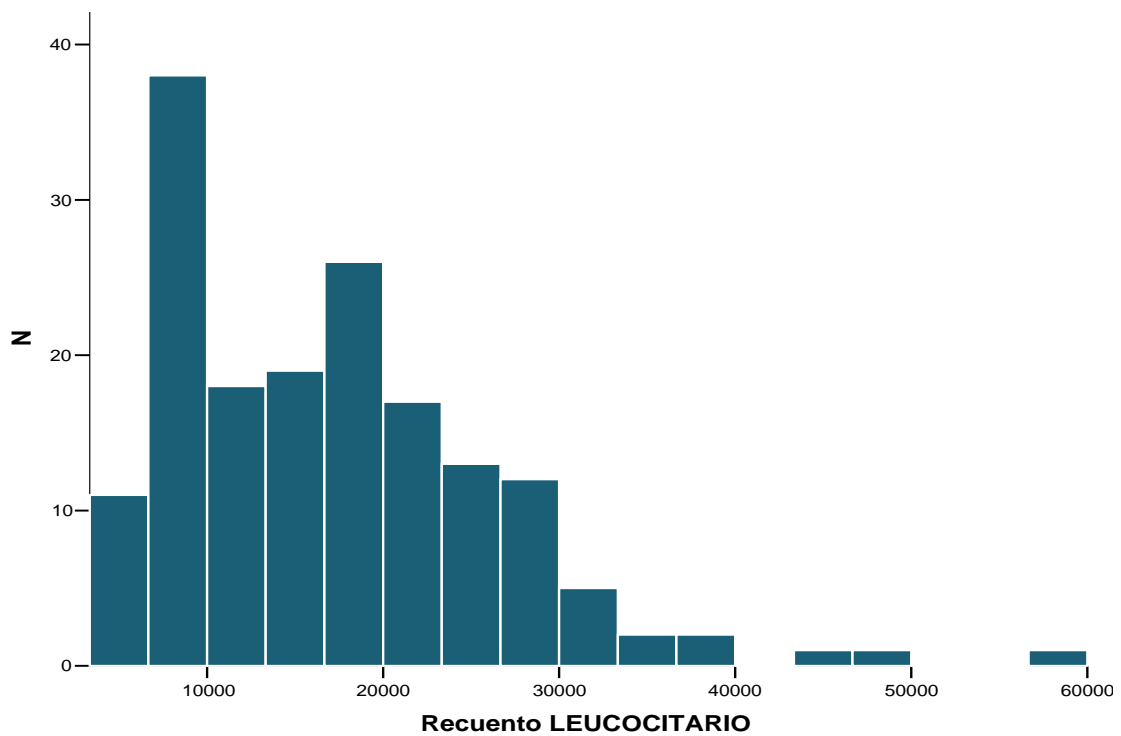
### 6.2.2. PATRÓN RADIOLÓGICO

En el 88,11% de los casos el patrón radiológico fue de afectación unilateral (lobar o segmentaria).

### 6.2.3. PATRÓN ANALÍTICO: REACTANTES DE FASE AGUDA

#### RECUENTO LEUCOCITARIO

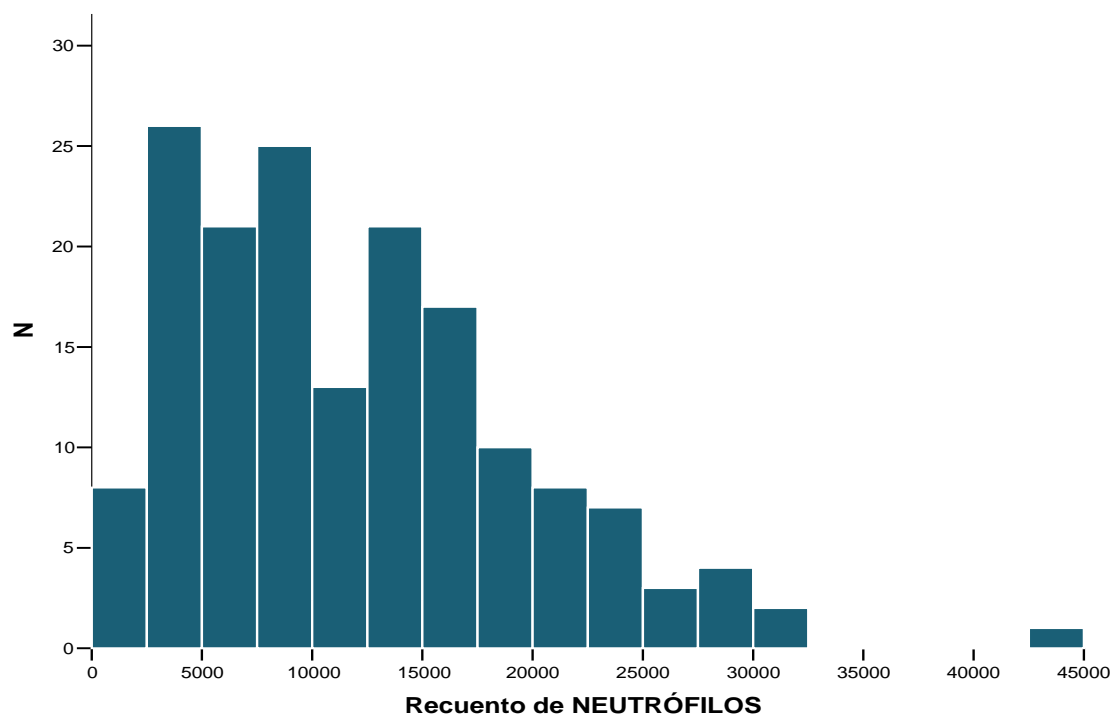
La mediana del recuento total de leucocitos en el momento del diagnóstico fue de 16250/mm<sup>3</sup>, con un rango intercuartílico de 9712,5 – 22050/mm<sup>3</sup>. En el siguiente gráfico (Fig.5) podemos ver el rango predominante de la cifra total de leucocitos:



**Fig 5: Recuento de leucocitos**

### RECUENTO DE NEUTRÓFILOS:

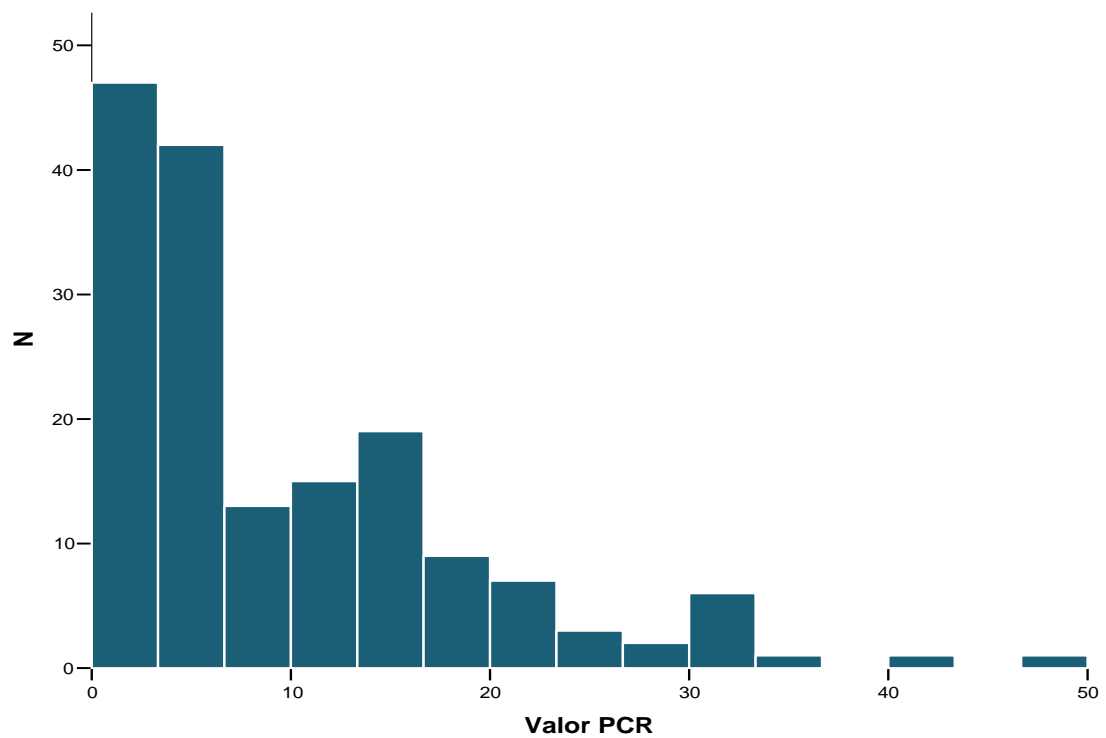
La mediana del recuento total de neutrófilos fue de 10515/mm<sup>3</sup>, con un rango intercuartílico de 5694,75 – 16720/mm<sup>3</sup>. Podemos ver su distribución en el siguiente gráfico (Fig.6)



**Fig. 6: Recuento de neutrófilos**

### VALOR DE PROTEINA C REACTIVA (PCR)

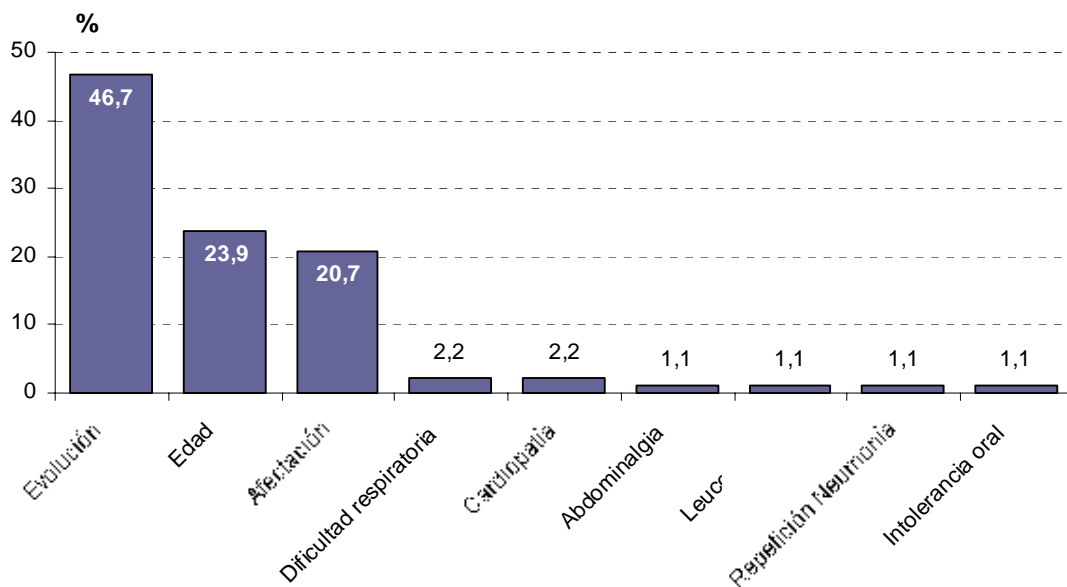
La mediana del valor de la PCR fue de 5,5 mg/dl, con un rango intercuartílico de 3 – 15 mg/dl. En el siguiente gráfico (Fig. 7) podemos ver la distribución de los valores.



**Fig. 7: Valor Proteína C Reactiva**

#### 6.2.4. INGRESO HOSPITALARIO: INCIDENCIA Y CAUSAS

En 93 (56%) de los pacientes estudiados se requirió ingreso hospitalario ya sea para realizar tratamiento endovenoso o para mejor control del paciente. La causa más frecuente (46,7%) de ingreso fue la evolución no satisfactoria del cuadro en régimen domiciliario. Otras causas a destacar fueron la afectación del estado general (23,9%) y la edad < 2 años (20,7%). Veamos la representación gráfica (Fig.8) de las causas que motivaron el ingreso hospitalario:

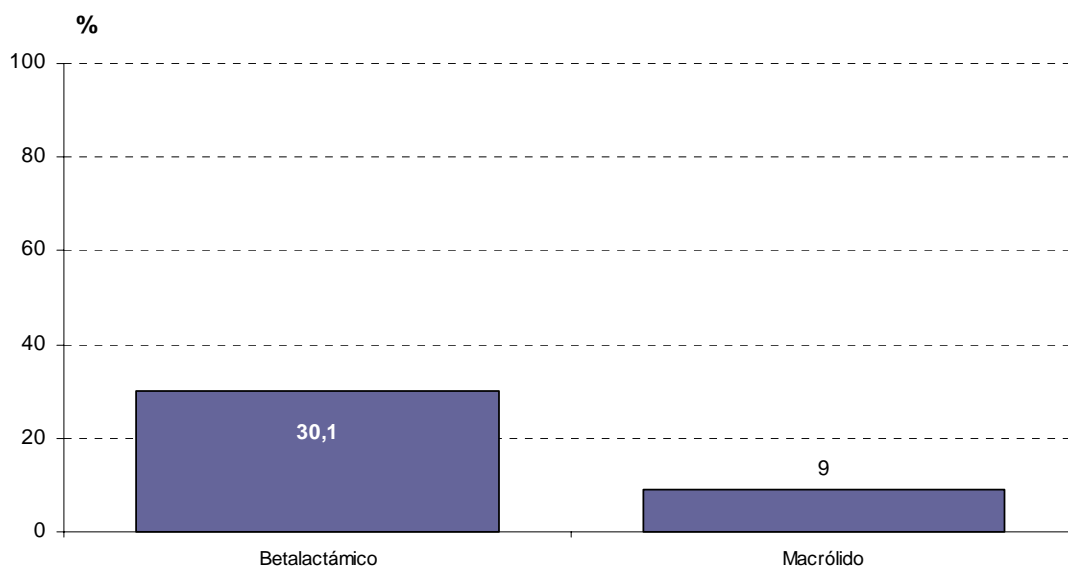


**Fig. 8: Causas de ingreso hospitalario**

## 6.2.5. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

### PREVIO AL DIAGNÓSTICO

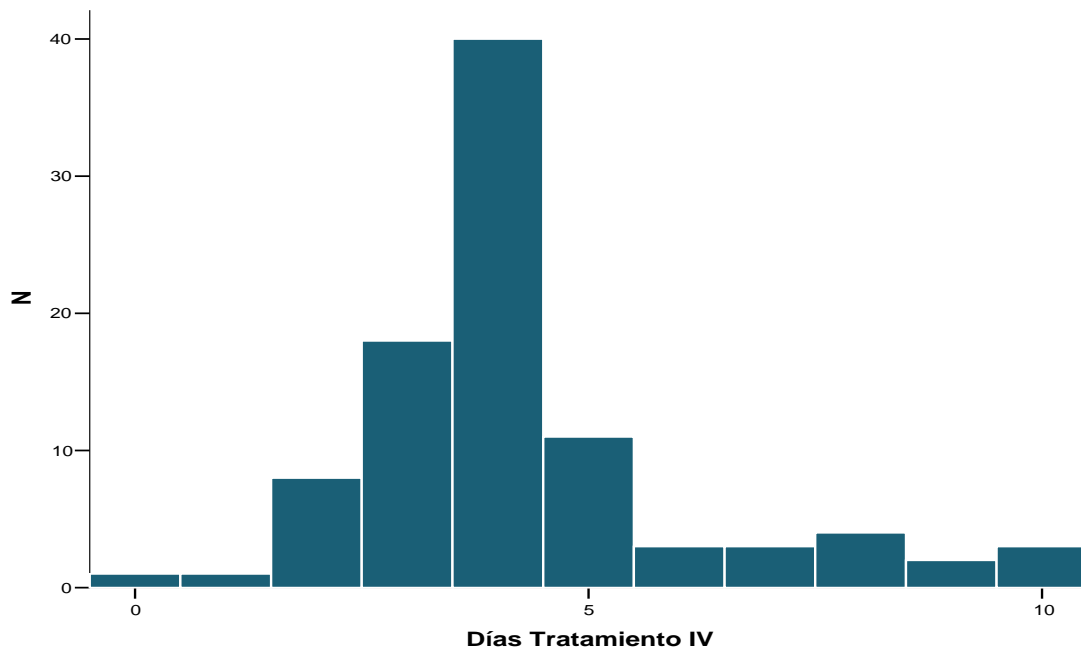
Sesenta y cinco pacientes (39,1%) habían recibido antibioticoterapia previamente al diagnóstico, siendo los antibióticos utilizados de los siguientes grupos: 30,1% betalactámicos y 8% macrólidos. En el siguiente gráfico (Fig. 9) vemos su representación en porcentajes.



**Fig. 9: Tratamiento antibiótico previo al diagnóstico.**

## DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO

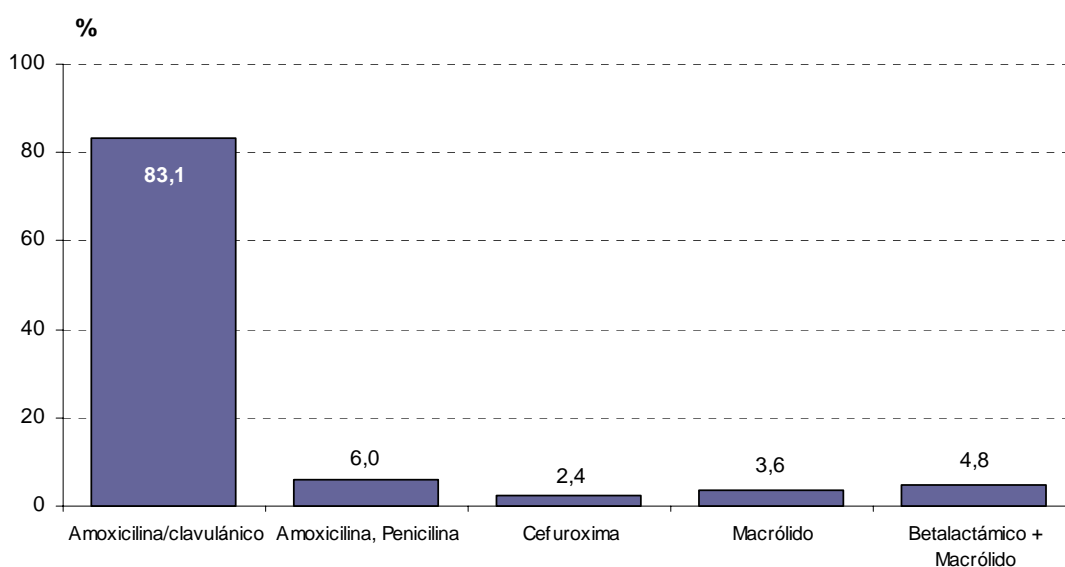
En 93 pacientes (56%) el tratamiento fue inicialmente hospitalario y por vía endovenosa (IV), siendo la mediana de los días de tratamiento IV de 4 días con un rango intercuartílico de 3 - 5. En la Fig. 10 podemos ver la representación gráfica de los días de tratamiento IV.



**Fig. 10: Días de tratamiento antibiótico vía IV**

Por otra parte, la mediana de los días totales de tratamiento antibiótico fue de 8 días, con un rango intercuartílico de 8 - 10.

El 91,5% de los pacientes recibieron tratamiento con un antibiótico beta-lactámico, 3,6% con un macrólido y 4,8% con tratamiento combinado. En el siguiente gráfico (Fig. 11) podemos ver los distintos antibióticos utilizados en el tratamiento:



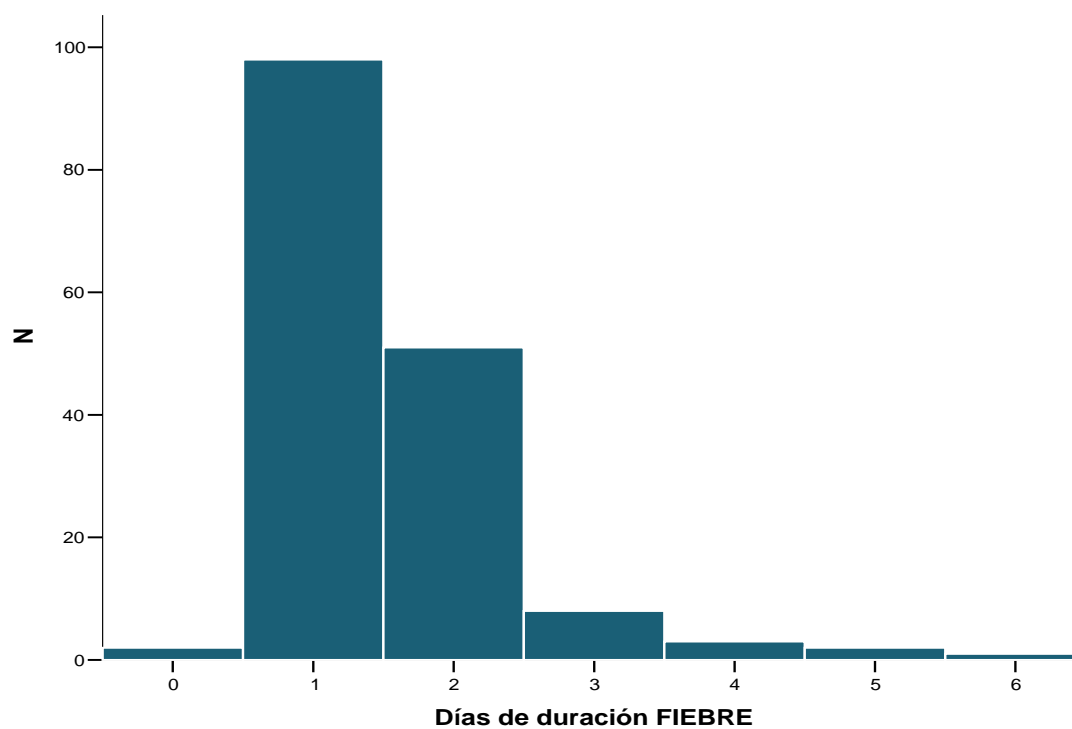
**Fig. 11: Tratamiento antibiótico realizado**

#### 6.2.6. EVOLUCIÓN CLÍNICA

Todos los pacientes tuvieron una evolución satisfactoria y resolución completa del cuadro. Un 98,2% de los pacientes, se consideraron clínicamente curados antes del día 7 de evolución. La mediana de los días de duración de la fiebre fue de 1 día, rango intercuartílico de 1 - 2.



En el siguiente gráfico (Fig.12) podemos ver la duración (días) de la fiebre una vez iniciado el tratamiento antibiótico:



**Fig. 12: Duración de la fiebre**

En cuanto a la evolución radiológica, doce pacientes (7,2%) presentaron mínimo derrame pleural. La radiografía de tórax de control fue considerada normal antes de los 15 días de evolución en 124 enfermos (74,7%) y tan solo en 18 pacientes (10,8%) el patrón radiológico tardó mas de 25 días en normalizarse.

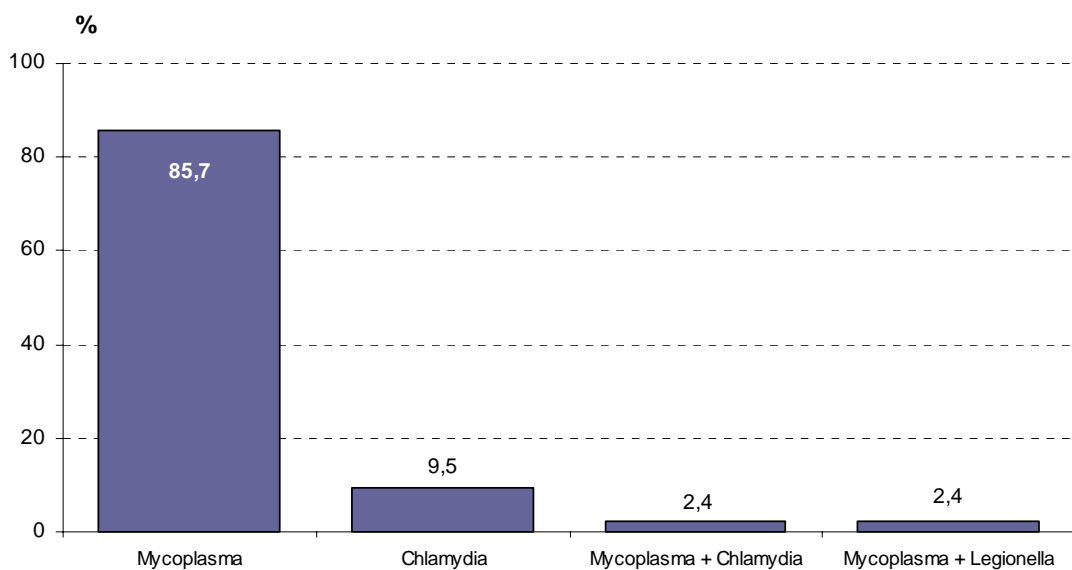
### 6.3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

#### 6.3.1. INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR *MYCOPLASMA*, *CHLAMYDIA* Y *COXIELLA*

Basándonos en el diagnóstico serológico y aplicando los criterios diagnósticos descritos anteriormente, detectamos en la población total estudiada una incidencia de infección aguda por *Mycoplasma* del 22,89% (38/166 pacientes) y por *Chlamydia* del 2,99% (5/166 pacientes).

La serología a *Legionella* se realizó únicamente en 59 pacientes, encontrándose un solo caso positivo en un paciente co-infectado por *Mycoplasma*. No hubo ningún caso de infección por *Coxiella*.

Así pues, en 166 episodios de neumonía aguda comunitaria no complicada, detectamos 42 casos de neumonía atípica en los que se demostró infección aguda por los microorganismos que presentamos a continuación en el siguiente gráfico (Fig. 13):



**Fig. 13: Etiología de la Neumonía Atípica**

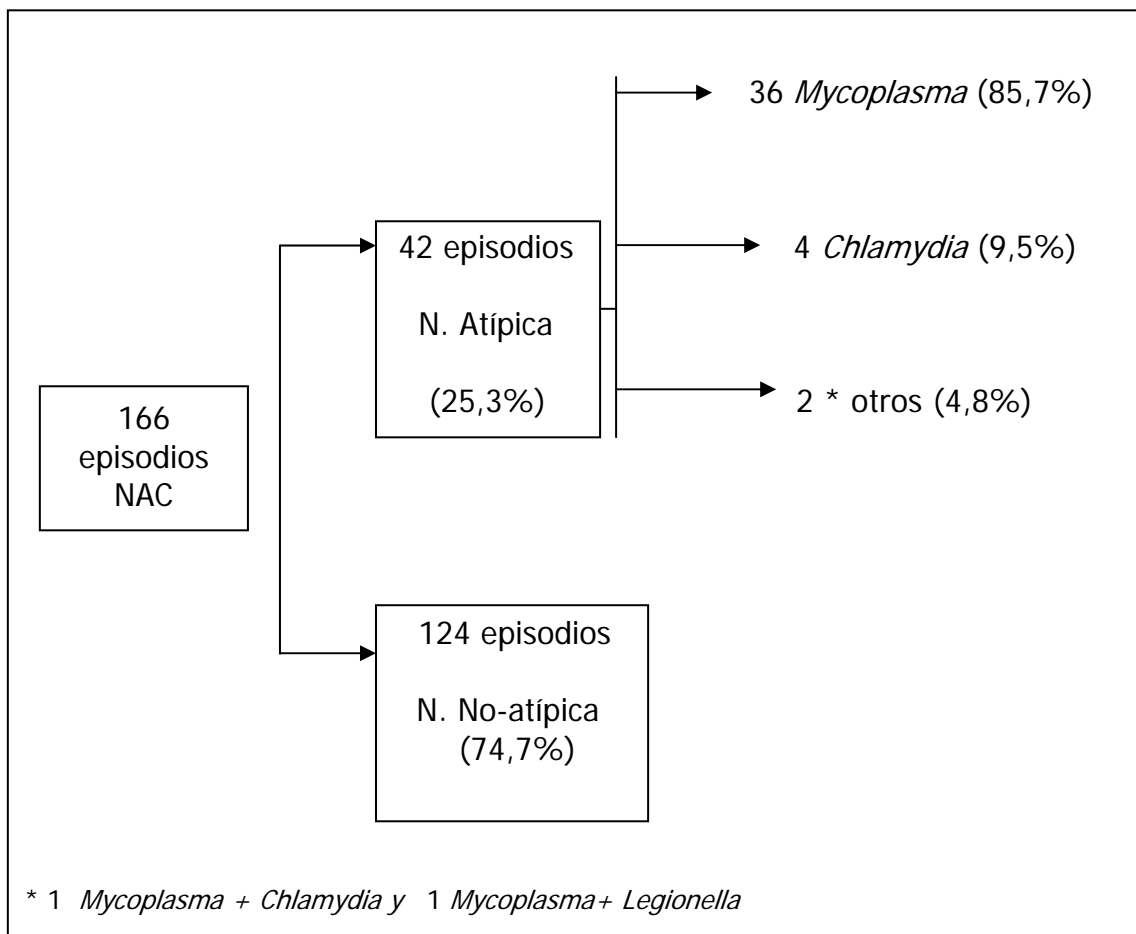
### 6.3.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS EPISODIOS SEGÚN LA ETIOLOGÍA

Según los resultados serológicos podemos distribuir los pacientes en dos grupos:

- A) Pacientes en que se demostró infección aguda por microorganismo atípico : 38 pacientes con infección aguda por *Mycoplasma* (entre ellos 2 coinfecciones) y 5 pacientes en que se demostró infección aguda por *Chlamydia* (entre ellos 1 caso de coinfección), en total **42 pacientes con Neumonía Atípica.**
  
- B) Pacientes en los que se descartó infección por *M. pneumoniae*, *Chlamydia* (*C. pneumoniae*, *C. psittaci* y *C. trachomatis*) y *Coxiella burnetii*, de los que sin embargo no conocemos la etiología, por lo que sólo podemos clasificarlos como: **124 pacientes con Neumonía No-atípica.**

En la Tabla nº 7 podemos apreciar la distribución esquemática de los 166 episodios estudiados, según su etiología:

**Tabla nº 7: Distribución de los episodios de NAC según su etiología**



6.3.3. ESTUDIO DE CONCORDANCIA ENTRE LOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICO Y RADIOLÓGICO CON RESPECTO AL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO UTILIZADO COMO "GOLD STANDARD".

VALORACIÓN DE LA CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

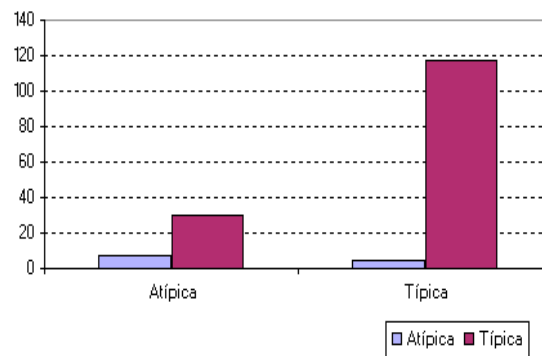
Se estudió la concordancia entre el diagnóstico clínico establecido por el pediatra examinador en base a las características clínico-radiológicas y el diagnóstico serológico conocido posteriormente, encontrándose un Índice Kappa 0.19, valor que según la clasificación de Fleiss es deficiente.

<b>Kappa</b>	
$P_0$	= 0,78
$P_e$	= 0,73
Kappa	= 0,19
Interpretación: Fleiss	Deficiente
Interpretación: Landis	Deficiente

Vemos pues que el diagnóstico clínico de neumonía atípica fue acertado únicamente en 7 casos de 37 (18,9%), con un valor predictivo positivo muy

bajo (58,3%) y un valor predictivo negativo de 79,6%. Sin embargo 117 casos de neumonía no-atípica se diagnosticaron acertadamente (95,1%).

		SEROLOGÍA		
		Atípica	Típica	
CLÍNICA	Atípica	7	5	12
	Típica	30	117	147
		37	122	159



#### ***DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA NEUMONÍA ATÍPICA***

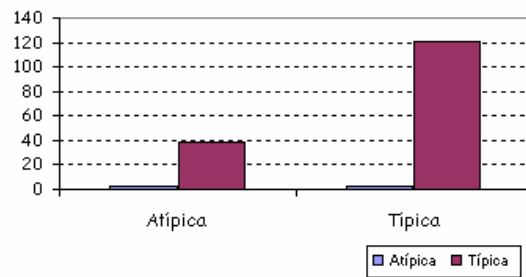
Sensibilidad	18,9	IC95%=( 6,3 - 31,5 )
Especificidad	95,9	IC95%=( 92,4 - 99,4 )
Verdaderos Positivos (VP)	7	
Falsos Positivos (FP)	5	
Verdaderos Negativos (VN)	117	
Falsos Negativos (FN)	30	
Valor predictivo positivo (VPP)	58,3	IC95%=( 30,4 - 86,2 )
Valor predictivo negativo (VPN)	79,6	IC95%=( 73,1 - 86 )
Razón verosimilitud (LR+)	4,62	
Razón verosimilitud (LR-)	0,22	

Se evidencia pues, que la valoración clínica viene probablemente determinada por el interés en asegurar el diagnóstico de las neumonías no-atípicas para así tratarlas adecuadamente, siendo ésta la causa más probable de esta falta de concordancia entre el diagnóstico clínico y el serológico.

VALORACIÓN DE LA CONCORDANCIA ENTRE DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO Y  
DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

También se estudió la concordancia entre el diagnóstico radiológico realizado por el radiólogo pediatra en su informe y el posterior resultado serológico. El radiólogo examinador no conocía el estudio, por lo que el hecho de que sólo realizara el diagnóstico de atípica en 5 casos, podría deberse en parte a la falta de costumbre de plantear por escrito el diagnóstico de dicha entidad.

		SEROLOGÍA		
		Atípica	Típica	
RX	Atípica	3	2	5
	Típica	39	121	160
		42	123	165



El resultado del estudio de la concordancia entre el diagnóstico serológico y radiológico también denota una deficiente concordancia con un índice Kappa de 0,08.

Kappa		
$P_o$	=	0,75
$P_e$	=	0,73
Kappa	=	0,08
Interpretación: Fleiss		Deficiente
Interpretación: Landis		Deficiente

El diagnóstico de patrón radiológico sugestivo de neumonía atípica se realizó acertadamente en solo 3 pacientes de los 42 de este grupo (7,1%) y erróneamente en 2 pacientes de 123 del grupo de neumonía no-atípica (1,6%).

**DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA ATÍPICA**

Sensibilidad	7,1	IC95%=( -0,6 - 14,9 )
Especificidad	98,4	IC95%=( 96,1 - 100,0 )
Verdaderos Positivos (VP)	3	
Falsos Positivos (FP)	2	
Verdaderos Negativos (VN)	121	
Falsos Negativos (FN)	39	
Valor predictivo positivo (VPP)	60,0	IC95%=( 17,1 - 100,0 )
Valor predictivo negativo (VPN)	75,6	IC95%=( 69,0 - 82 )
Razón verosimilitud (LR+)	4,39	
Razón verosimilitud (LR-)	0,23	



## 6.4. ESTUDIO COMPARATIVO DE VARIABLES CUANTITATIVAS / CUALITATIVAS DE CADA GRUPO: NEUMONÍA ATÍPICA VS NEUMONÍA NO ATÍPICA

### 6.4.1. SEXO Y EDAD:

No existe diferencia significativa respecto al sexo ( $p=0,858$ ), pero sí ( $p<0.001$ ) con respecto a la edad, ya que la mediana de edad es mayor en los pacientes con neumonía Atípica: 78 meses vs 36 meses. Entre los pacientes con neumonía atípica, el 61,9% son mayores de 5 años, frente al 26,6% de los pacientes con neumonía no-atípica. En la siguiente tabla (Tabla nº 8) podemos ver la distribución por sexo y edad de ambos grupos poblacionales:

**Tabla nº 8: Distribución por sexo y edad**

#### SEXO

	Atípica		No Atípica	
	N	%	N	%
Femenino	20	47,6	56	45,6
Masculino	22	52,4	68	54,8

p-valor = 0,858

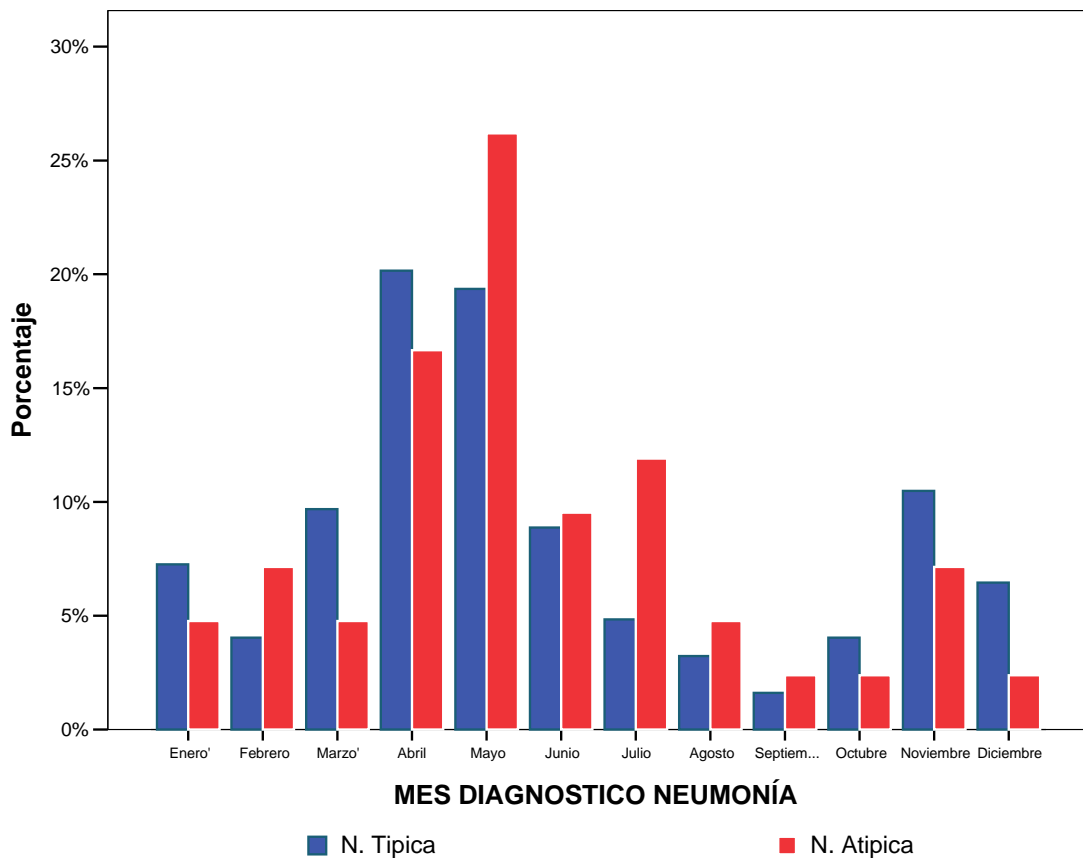
#### EDAD

	Atípica		No Atípica	
	N	%	N	%
<= 5 Años	16	38,1	91	73,4
> 5 Años	26	61,9	33	26,6

p-valor < 0,001

## DISTRIBUCIÓN ESTACIONAL POR MESES

Como podemos ver en el siguiente gráfico ( Fig.14), no existe ninguna diferencia estadística significativa entre ambos grupos en cuanto a su distribución por meses (0.811).



**Fig. 14: Distribución estacional**

#### 6.4.3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN PREVIO AL DIAGNÓSTICO

La mediana de los días de evolución en su domicilio fueron de 4 en el caso de las neumonías atípicas y de 3 en el caso de las neumonías no atípicas, siendo la diferencia no significativa (U de Mann:  $p= 0,289$ ).

#### 6.4.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Seguidamente (Tabla nº9) podemos ver el estudio comparativo en cuanto a la forma de presentación clínica en ambos grupos, no existiendo ninguna diferencia valorable estadísticamente ni en la forma de inicio ni en la presencia de los distintos signos y síntomas:

**Tabla nº 9: Presentación clínica en ambos grupos de pacientes**

	Atípica		No Atípica		p-valor
	N	%	N	%	
Fiebre > 38°	38	91,0	120	97,00	0,17
Tos	34	81,0	99	79,80	0,88
Vómitos	18	42,9	54	43,60	0,94
Polipnea	8	19,1	40	32,30	0,10
Abdominalgia	8	19,1	19	15,30	0,57
Dolor Costal	2	4,8	8	6,50	0,83
Hipoxia	0	0,0	5	4,00	0,41
Rash	2	4,8	1	0,80	1,00
Inicio brusco	34	81,0	108	87,10	0,33

#### 6.4.5. PRESENTACIÓN RADIOLÓGICA

Las características de la afectación parenquimatosa pulmonar valorada mediante RX de tórax: patrón unilateral (derecho ó izquierdo) y patrón bilateral

no presentaron diferencias significativas como podemos ver en los siguientes datos de la Tabla n° 10:

**Tabla n° 10: Presentación radiológica**

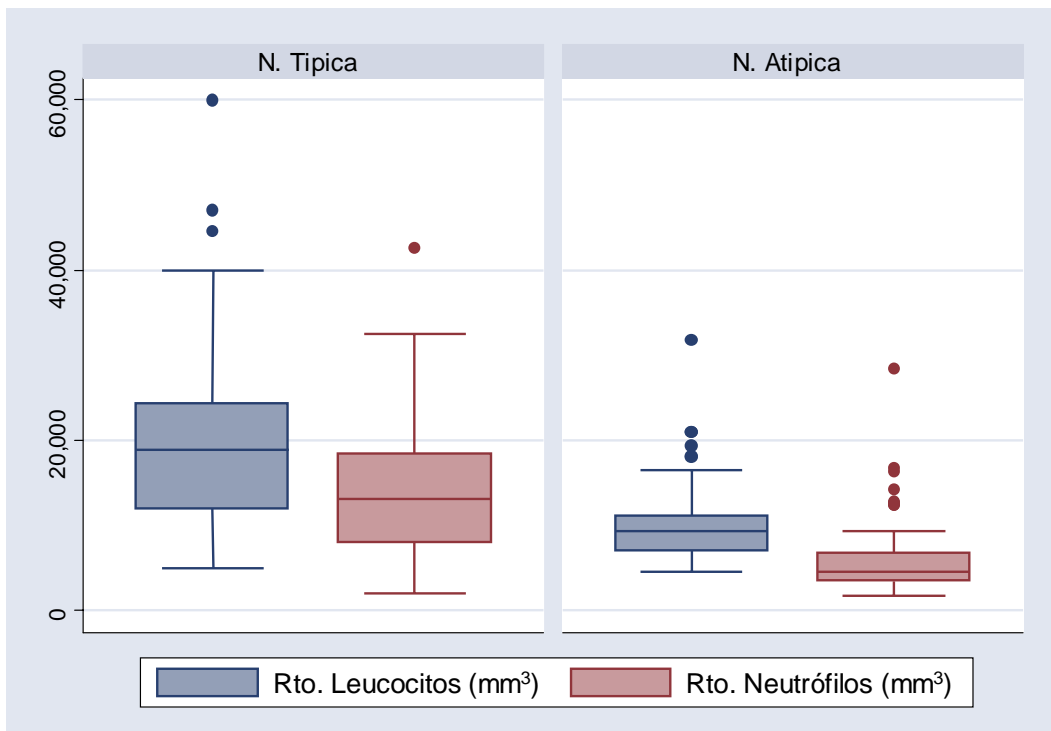
<i>Presentación Radiológica</i>				
	Atípica		No Atípica	
	N	%	N	%
Unilateral	36	85,7	113	91,1
Bilateral	6	14,3	11	8,9

p-valor = 0,377

En cuanto al desarrollo de derrame pleural paraneumónico, en ningún caso tributario de drenaje, se evidenció en 3 pacientes (7,1%) del grupo de Neumonía atípica y en 9 pacientes (7,3%) del otro grupo, no siendo valorable la diferencia ( $p=1.000$ ).

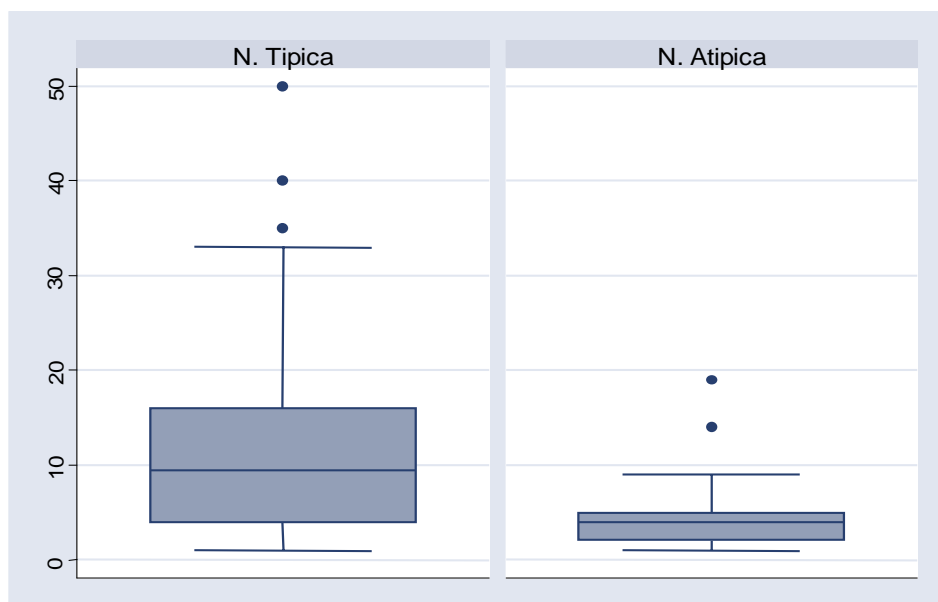
#### 6.4.6. PRESENTACIÓN ANALÍTICA: VALORES ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO

Los valores de leucocitos, de neutrófilos totales y de Proteína C Reactiva (PCR), sí presentan diferencias significativas en ambos grupos de enfermos, encontrando que los valores de leucocitos y neutrófilos son superiores (mediana 18830 y 13868) en los pacientes con neumonía no- atípica que en los de neumonía atípica (mediana 9360 y 4434),  $p<0,001$  en ambas variables. Lo podemos ver representado en el siguiente gráfico (Fig.15):



**Fig. 15: Rto. de leucocitos y de neutrófilos en ambos grupos**

Los valores de PCR son mayores (mediana 9,5) en los pacientes con neumonía no-atípica que en los de neumonía atípica (mediana 4,0),  $p < 0,001$ . Vemos su representación en el siguiente gráfico (Fig. 16).



**Fig.16: Valores de PCR**

#### 6.4.7. ANTECEDENTES PREVIOS DE EPISODIOS DE BRONQUITIS, NEUMONÍA Y CARDIOPATÍA

Como podemos apreciar tampoco existen diferencias significativas en cuanto a la existencia de por lo menos un antecedente previo de tipo bronquial y /o neumónico en ambos grupos ( Tabla nº 11):

**Tabla nº 11: Antecedentes patológicos**

<i>Antecedentes Previos</i>	Atípica		No Atípica		p-valor
	N	%	N	%	
	Bronquitis	9	21,4	27	
Neumonía	6	14,3	16	12,9	0,82

Existía patología cardiaca en 3 pacientes (7,1%) del grupo de N. Atípicas y en 4 (3,3%) del grupo de N. No-atípica, no siendo la diferencia significativa (p=0,42).

#### 6.4.8. ANTECEDENTE DE INGRESO HOSPITALARIO PREVIO

Catorce pacientes (33,3%) del grupo de neumonía atípica y 33 (26,6%) del grupo de N. No-atípica habían ingresado previamente en por lo menos una ocasión, no siendo la diferencia significativa (p=0,40).

#### 6.4.9. INGRESO HOSPITALARIO Y SUS CAUSAS

En el grupo de neumonía atípica ingresaron 19 pacientes (45,2%) y en el grupo de neumonía no atípica 74 ( 59,7%), no siendo valorable la diferencia en ambos grupos (  $p = 0,1$ ).

Seguidamente, en la Tabla nº 12, exponemos la comparación estadística entre las diferentes causas que motivaron el ingreso:

**Tabla nº 12: Causas de ingreso hospitalario**

<i>Causa ingreso hospitalario</i>	Atípica		No Atípica	
	N	%	N	%
Edad	0	0,0	22	30,1
Mala evolución	13	68,4	30	41,1
Otros*	6	31,6	21	28,8

p-valor = 0,007

\*Otros: Afectación EG, Intolerancia oral, Cardiopatía, Leucocitosis, Abdominlagia,  
2º episodio, dif. Respiratoria

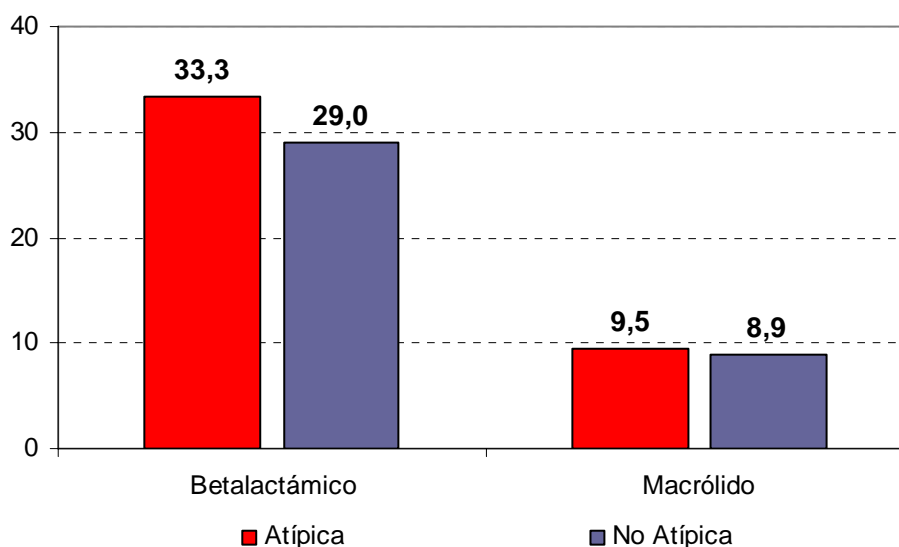
Existen diferencias significativas en cuanto a las causas de ingreso en ambos grupos ( $p 0.007$ ), la edad <2 años como causa de ingreso, es significativamente mayor en el grupo de las neumonías no-atípicas, lo cual se debe evidentemente a que en el grupo de pacientes con neumonía atípica existen menos niños menores de 2 años.

#### 6.4.10. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PREVIO

La diferencia entre pacientes tratados con macrólidos y con betalactámicos en ambos grupos, tampoco resultó significativa. Podemos verlo en la siguiente tabla (Tabla nº 13) y en el gráfico de la Fig.17:

**Tabla nº 13: Tratamiento antibiótico previo**

<i>Tratamiento antibiótico previo</i>					
	Atípica		No Atípica		p-valor
	N	%	N	%	
Betalactámico	14	33,3	36	29,0	0,87
Macrólido	4	9,5	11	8,9	0,60



**Fig.17: Tratamiento antibiótico previo**

Este dato tiene especial interés a la hora de valorar la evolución clínica en ambos grupos ya que excluye su modificación por el tratamiento previo realizado.



#### 6.4.11. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO

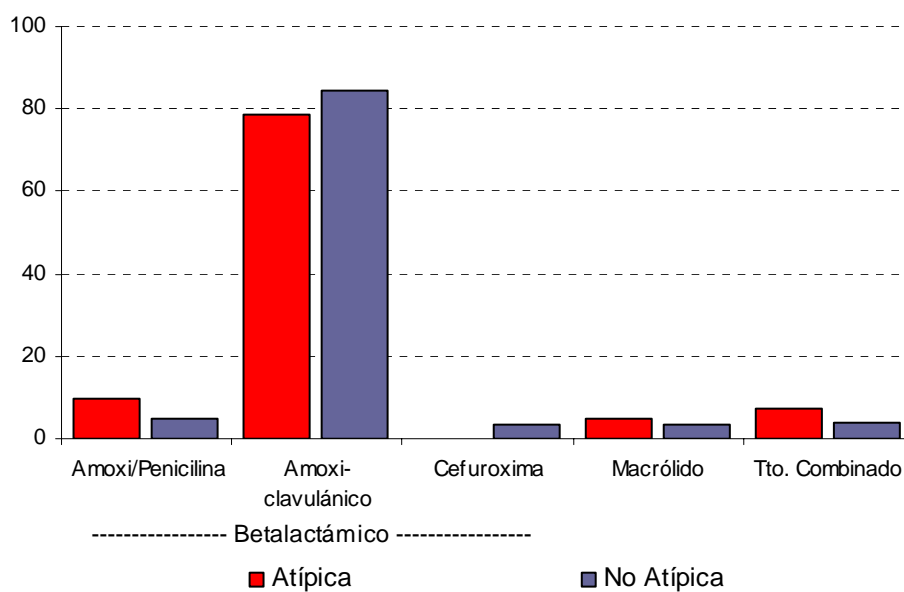
No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el tipo de tratamiento antibiótico (AB) realizado en ambos grupos de pacientes tras el diagnóstico. Podemos apreciarlo en la Tabla nº14 y en la Fig.18

**Tabla nº 14: Tratamiento antibiótico tras el diagnóstico**

*Tratamiento antibiótico después del diagnóstico*

	Atípica		No Atípica	
	N	%	N	%
Betalactámico	37	88,1	115	92,7
Macrólido	2	4,8	4	3,3
Tto. Combinado	3	7,1	5	4,0

p-valor = 0,538



**Fig.18: Tratamiento antibiótico tras el diagnóstico**

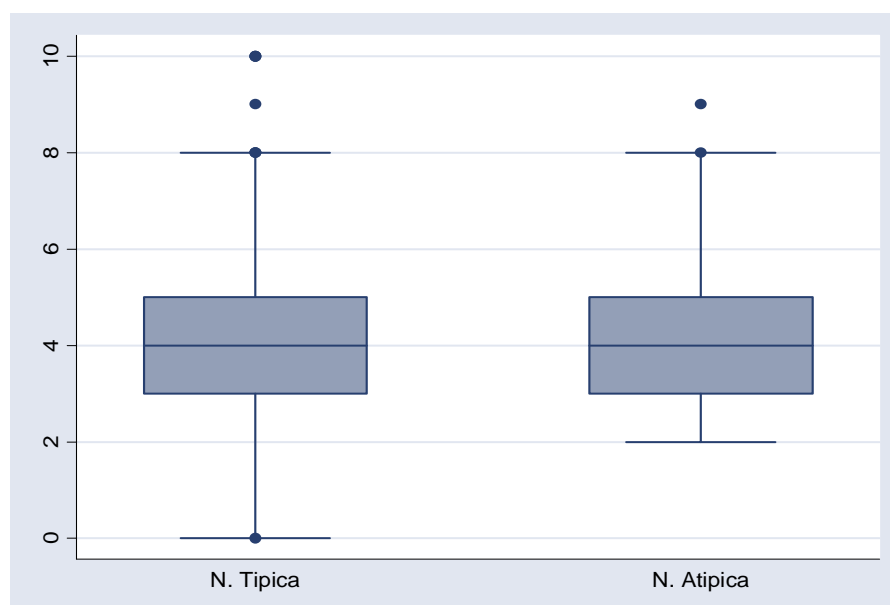
Este dato tiene gran interés a la hora de valorar la evolución clínica, ya que el 88,1% de las neumonías atípicas se trataron inadecuadamente y sólo 5 pacientes(12%) recibieron tratamiento específico.

### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

La diferencia en la mediana de días tanto de tratamiento IV como de tratamiento completo, no es estadísticamente valorable:

Días AB (mediana)	N. Atípica	N. No-atípica	p (U)
Vía IV	4 (3-5)	4 (3-5)	0,8017
Tto. Completo	9,5 (8-10)	8 (8-10)	0,5269

En el siguiente gráfico (Fig. 19) vemos representada la duración del tratamiento IV en ambos grupos:



**Fig. 19: Duración tratamiento por vía IV**

#### 6.4.12. EVOLUCIÓN CLÍNICA

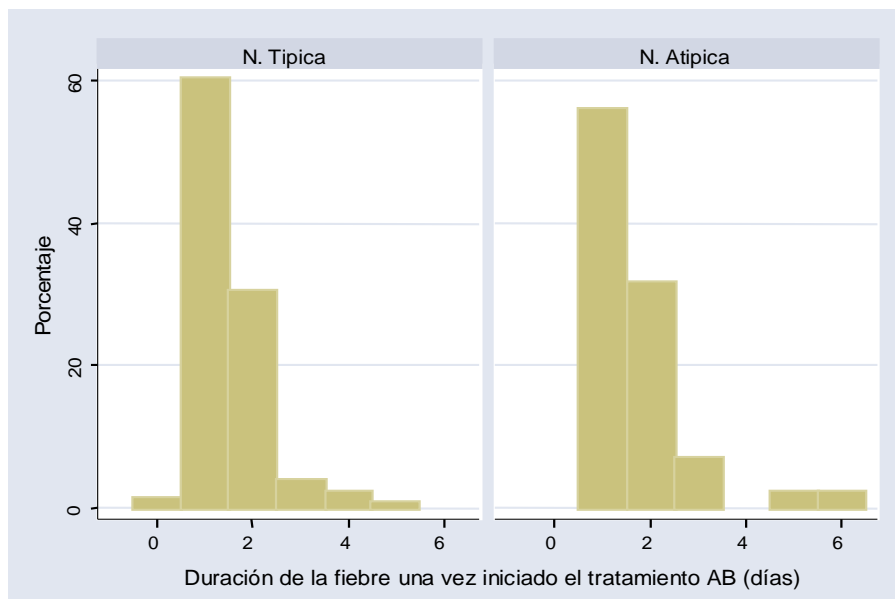
Para valorar la evolución clínica se consideraron tres parámetros:

- Duración de la fiebre una vez iniciado el tratamiento AB
- Curación clínica antes del día 7 de evolución tras tratamiento
- Normalización radiológica.

Como podemos ver a continuación, no existen diferencias significativas en ninguno de estos parámetros entre ambos grupos, por lo que podemos considerar que la evolución clínica es parecida en ambas poblaciones:

##### Duración de la fiebre una vez iniciado el tratamiento AB

Tanto los pacientes con neumonía atípica como los pacientes con neumonía no-atípica tienen una mediana de duración de fiebre de 1 día ( $p=0.354$ ). Podemos ver la representación de los rangos en el siguiente gráfico(Fig. 20):



**Fig.20: Duración (días) de la fiebre**

### Curación clínica antes del día 7 de evolución tras tratamiento

Todos los pacientes con neumonía atípica y el 97.6% de los no-atípicos se curaron antes del séptimo día de evolución (p=1.,000).

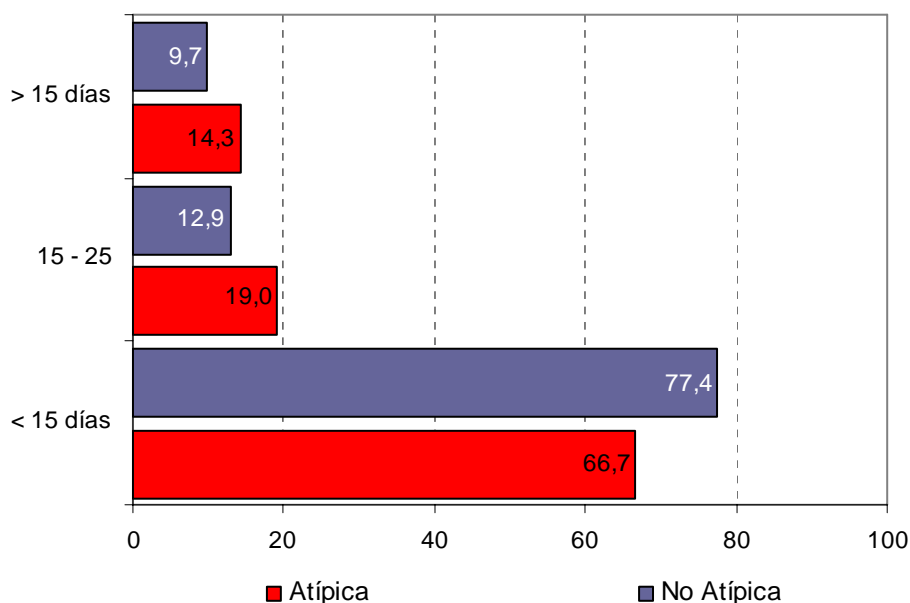
*Curación clínica antes del día 7 de evolución tras tratamiento*

	Atípica		No Atípica	
	N	%	N	%
No	0	0	3	2,4
Sí	42	100,0	121	97,6

p-valor = 1,000

### Normalización radiológica

No existen diferencias (p=0,364) en el nº de días transcurridos hasta la normalización radiológica. Únicamente el 10-15% normaliza el patrón radiológico después de 15 días en ambas poblaciones (Fig. 21):



**Fig. 21: Tiempo (días) para la normalización radiológica**

## 6.5. ESTUDIO DE UN MODELO PREDICTIVO DE NEUMONIA ATÍPICA

En el estudio del modelo predictivo de neumonía atípica se van a utilizar las variables de que dispone el pediatra en el momento del diagnóstico.

### 6.5.1. VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LAS VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS

Ninguna de las variables estudiadas tiene capacidad predictiva de neumonía atípica, salvo la edad de presentación. Estableciendo el punto de corte en 5 años, la edad > 5 años constituye un factor de riesgo significativo ( $p < 0,001$ ) para neumonía atípica (Tabla nº 15):

**Tabla nº 15: Capacidad predictiva de las variables clínico-epidemiológicas**

<i>Capacidad predictiva variables estudiadas</i>					
	Chi				
	cuadrado	gl	p-valor	RR	IC95%
Edad (> 5 años)	16,541	1	<0,001	4,48	( 2,14 - 9,39 )
Sexo (varón)	0,076	1	0,782	0,90	( 0,45 - 1,83 )
L. neumonía (bilateral)	0,938	1	0,333	1,71	( 0,59 - 4,95 )
A. patológicos	0,051	1	0,822	1,09	( 0,52 - 2,30 )
Ingreso previo	0,684	1	0,408	1,37	( 0,65 - 2,93 )
Fiebre 38°	2,713	1	0,100	0,32	( 0,08 - 1,33 )
Inicio brusco	0,958	1	0,328	0,63	( 0,25 - 1,60 )
Tos	0,024	1	0,876	1,07	( 0,44 - 2,60 )
Polipnea	1,746	1	0,103	0,49	( 0,21 - 1,17 )
Abdominalgia	0,320	1	0,572	1,30	( 0,52 - 3,24 )
Vómitos	0,006	1	0,938	0,97	( 0,48 - 1,97 )
Punta costado	0,158	1	0,691	0,73	( 0,15 - 3,56 )
Rash	2,766	1	0,096	6,15	( 0,54 - 69,93 )

La edad superior a 5 años, con un RR de 4,48 nos indica que la neumonía atípica se presenta en un porcentaje de pacientes 4,48 veces mayor en el grupo de pacientes de edad > 5 años que en el grupo de pacientes ≤ 5 años, lo que informa de un posible factor de riesgo de neumonía atípica, significativo ( $p < 0,001$ ). El IC 95% del RR nos confirma la significación ya que no incluye el valor 1 entre sus límites.

La presentación bilateral de la neumonia con un RR de 1,71 nos indica que la neumonía atípica se presenta en un porcentaje de pacientes 1,71 veces mayor en el grupo de pacientes con neumonia bilateral que en los que tienen neumonía unilateral, lo que nos informa de un posible factor de riesgo de neumonía atípica pero que no es significativo ( $p = 0,333$ ). La estimación del IC95% del RR nos confirma la no significación ya que incluye el valor 1 entre sus límites.

Entre las variables de presentación clínica hay que resaltar los resultados obtenidos por la presencia de Rash con un RR muy elevado (6,15), pero con un IC95% muy amplio (0,54–69,93), indicándonos que los resultados se basan en porcentajes obtenidos con una muestra muy pequeña (sólo 3 pacientes presentaban Rash).

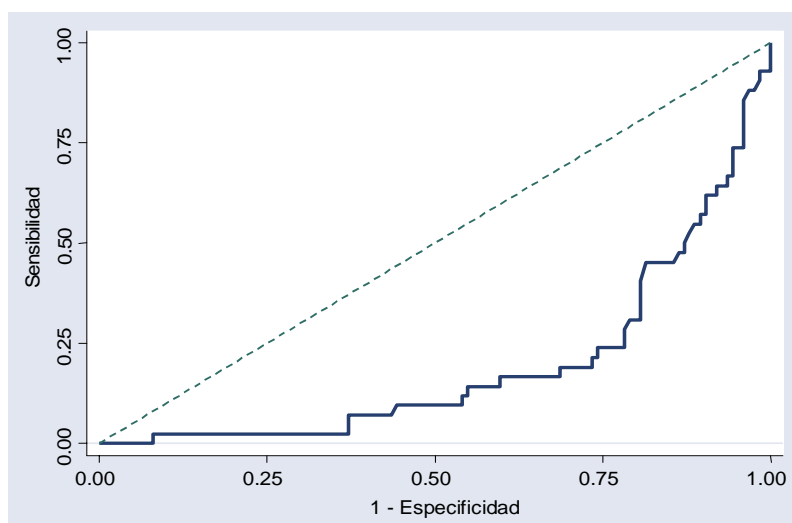
### 6.5.2. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS VALORES ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO:

En el estudio comparativo de variables cuantitativas, hemos podido comprobar que existen 3 parámetros analíticos: recuento leucocitario, recuento de neutrófilos y proteína C reactiva (PCR), la mediana de cuyos valores en uno y otro grupo, es estadísticamente significativa. Vamos pues a estudiarlos más detenidamente.

Para ello realizaremos la curva ROC de cada parámetro a partir de su sensibilidad y especificidad, buscaremos el mejor punto de corte con la finalidad de optimizarlas.

#### **RECUENTO DE LEUCOCITOS**

La capacidad predictiva del recuento de leucocitos obtenida a través de la curva ROC es muy buena (AUC 0.81, IC95% 0,73-0,88; p-valor < 0,001). En el siguiente gráfico (Fig. 22) podemos ver su representación.



**Fig. 22: Capacidad predictiva del Rto. de leucocitos (curva ROC)**

Una vez que se ha demostrado que la capacidad predictiva es buena, se ha procedido a buscar el mejor punto de corte, desde el punto de vista de maximizar la sensibilidad y la especificidad. En este caso dicho punto corresponde a 11200 leucocitos, obteniendo que el 35.5% (59) presenta valores inferiores:

		SEROLOGÍA		
		Atípica	Típica	
Leucocitos	< 11200	32	27	59
	>= 11200	10	97	107
		42	124	166

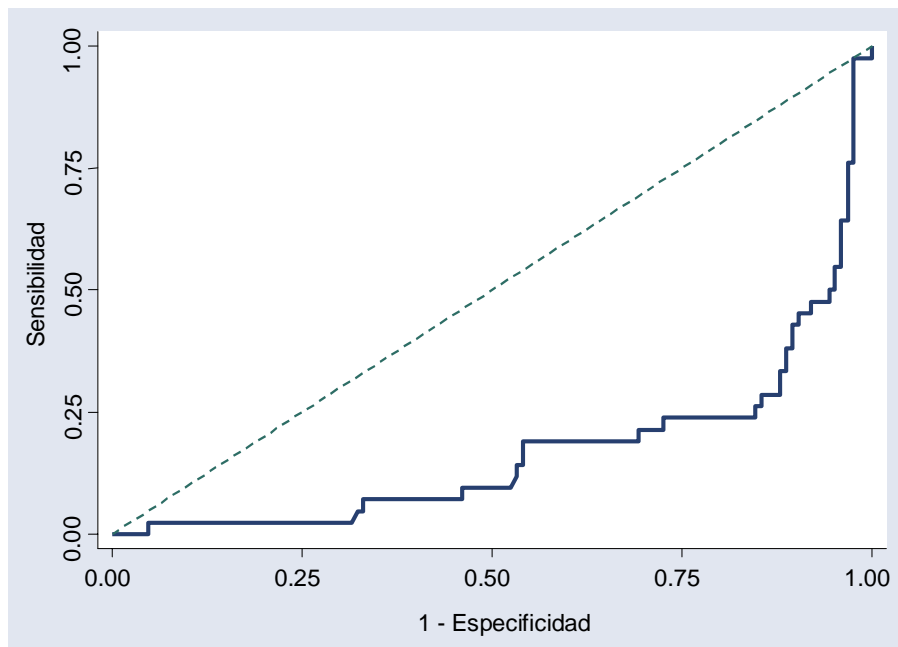
La sensibilidad y la especificidad son bastante buenas, alrededor del 77% y el VPN también es muy elevado 91%, IC95%(85-96).

<b>Leucocitos (cutoff: 11200)</b>		
Sensibilidad	76,2	IC95%=( 63,3 - 89,1 )
Especificidad	78,2	IC95%=( 71,0 - 85,5 )
Verdaderos Positivos (VP)	32	
Falsos Positivos (FP)	27	
Verdaderos Negativos (VN)	97	
Falsos Negativos (FN)	10	
Valor predictivo positivo (VPP)	54,2	IC95%=( 41,5 - 66,9 )
Valor predictivo negativo (VPN)	90,7	IC95%=( 85,1 - 96 )
Razón verosimilitud (LR+)	3,50	
Razón verosimilitud (LR-)	0,29	



## **RECUENTO DE NEUTRÓFILOS**

Al igual que el recuento de leucocitos, la capacidad predictiva del recuento de neutrófilos obtenida a través de la curva ROC es muy buena (AUC 0.83, IC95% 0,75-0,91; p-valor < 0,001). Podemos ver la representación gráfica en la siguiente gráfica (Fig. 23)



**Fig 23: Capacidad predictiva del Rto de neutrófilos (curva ROC)**

En el caso del recuento de neutrófilos el punto de corte óptimo corresponde a 7000 neutrófilos, obteniendo que el 31.3% de los pacientes (52) presenta valores inferiores.

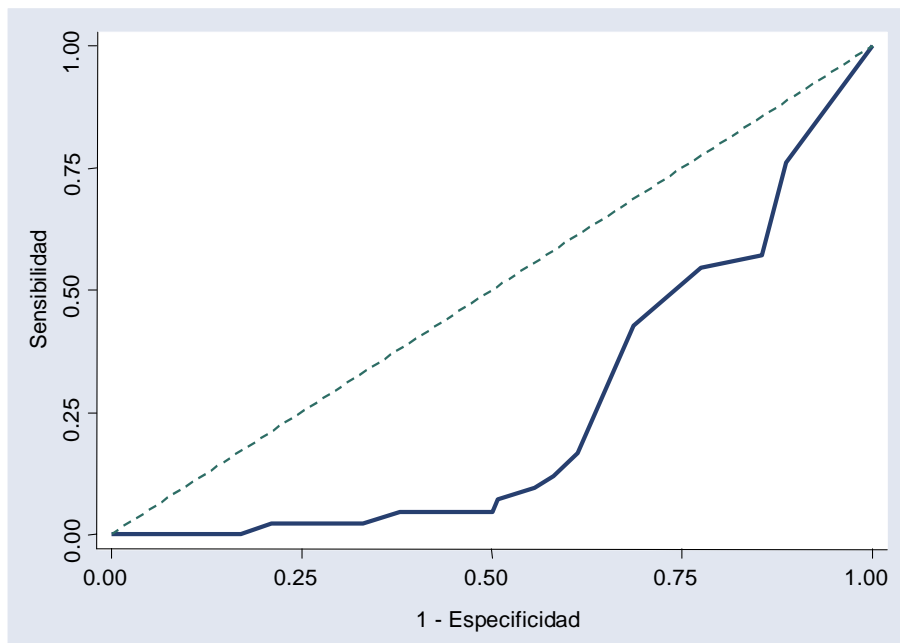
		SEROLOGÍA		
		Atípica	Típica	
Neutrófilos	< 7000	32	20	52
	>= 7000	10	104	114
		42	124	166

Vemos como el criterio diagnóstico de neumonía atípica: cifra total de neutrófilos <7000, tiene una sensibilidad del 76,2%, una especificidad del 83,9% y un valor predictivo negativo del 91,2%.

<i>Neutrófilos (cutoff: 7000)</i>		
Sensibilidad	76,2	IC95%=( 63,3 - 89,1 )
Especificidad	83,9	IC95%=( 77,4 - 90,3 )
Verdaderos Positivos (VP)	32	
Falsos Positivos (FP)	20	
Verdaderos Negativos (VN)	104	
Falsos Negativos (FN)	10	
Valor predictivo positivo (VPP)	61,5	IC95%=( 48,3 - 74,8 )
Valor predictivo negativo (VPN)	91,2	IC95%=( 86,0 - 96 )
Razón verosimilitud (LR+)	4,72	
Razón verosimilitud (LR-)	0,21	

### **PROTEINA C REACTIVA (PCR):**

La capacidad predictiva del valor PCR obtenida a través de la curva ROC es muy buena (AUC 0.83, IC95% 0,75-0,91; p-valor < 0,001). Vemos su representación en la figura 24.



**Fig.24: Capacidad predictiva del valor de la PCR (curva ROC)**

El punto de corte del valor PCR corresponde a 7 mg, obteniendo que el 53,6% (89) presenta valores inferiores.

No se calcula sensibilidad ni especificidad, porque la probabilidad de neumonía atípica no supera el 50% en ningún paciente, por lo que no se considera un punto de corte discriminatorio.

Una vez se ha conseguido el punto de corte óptimo para cada uno de los valores analíticos al diagnóstico, podemos realizar los mismos cálculos estadísticos que en el resto de variables estudiadas. Así en la siguiente tabla (Tabla nº 16) podemos ver en detalle la capacidad predictiva de estas variables analíticas:

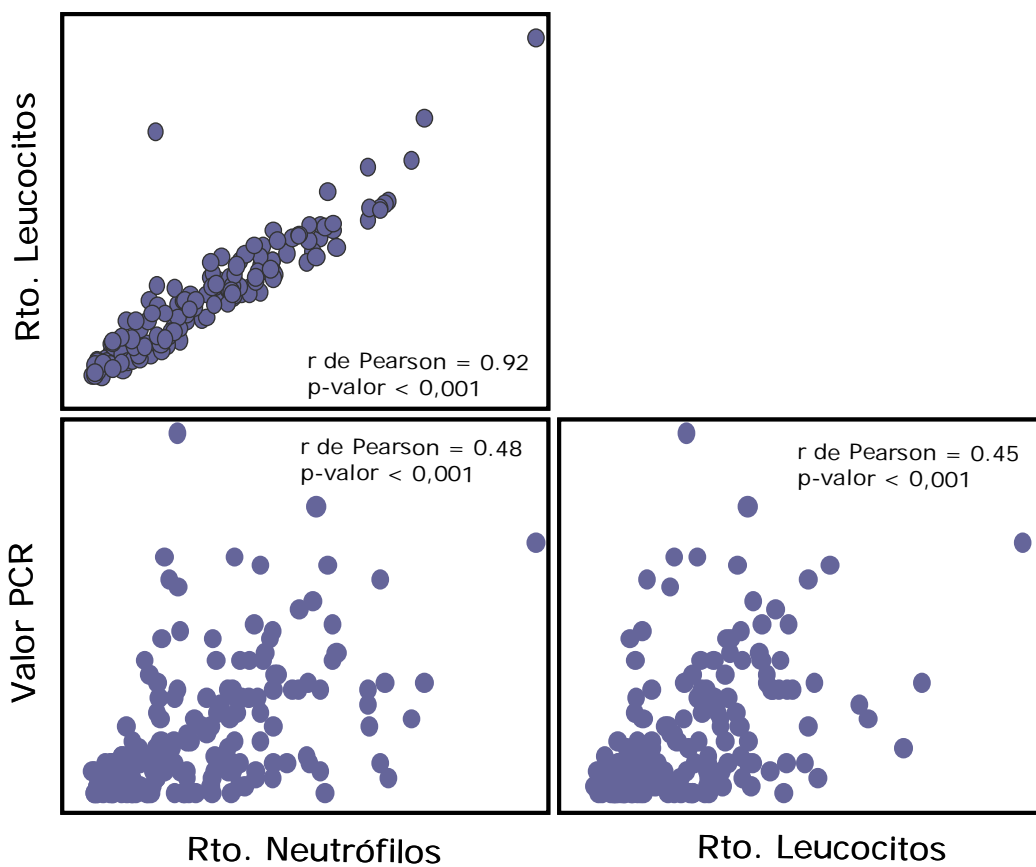
**Tabla nº 16: Capacidad predictiva de las variables analíticas**

<i>Capacidad predictiva variables analíticas</i>					
	Chi	gl	p-valor	RR	IC95%
	cuadrado				
Rto. Neutrófilos	50,725	1	< 0,001	16,64	( 7,07 - 26,32 )
Rto. Leucocitos	39,979	1	< 0,001	11,50	( 5,02 - 26,32 )
Valor PCR	29,934	1	< 0,001	10,25	( 3,77 - 27,84 )

Observamos que los valores obtenidos son significativos ( $p < 0,001$ ) y que los RR estimados son muy elevados.

#### CORRELACIÓN ENTRE LOS VALORES ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO

Para la construcción del modelo predictivo nos encontramos con el problema de que los 3 valores analíticos estudiados están bastante correlacionados, especialmente el recuento de neutrófilos y el recuento de leucocitos ( $r$  de Pearson = 0,919;  $p$ -valor < 0,001). Lo podemos ver representado gráficamente en la Figura 25.



**Fig. 25: Correlación entre las variables analíticas**

Consideramos pues que, dado que el recuento de leucocitos ya se encuentra representado en la cifra total de neutrófilos, las variables candidatas a formar parte del modelo predictivo son el recuento de neutrófilos y la PCR.

### 6.5.3. CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE NEUMONIA ATÍPICA

Finalmente la únicas variables candidatas a formar parte del modelo predictivo son: Rto. de neutrófilos, valor de PCR y edad. Así pues el modelo final es el que vemos representado en la tabla siguiente (Tabla nº 17):

**Tabla nº 17: Modelo predictivo de neumonia atípica**

*Modelo predictivo FINAL*

	Wald	gl	p-valor	RR	IC95%
EDAD (>5)	5,261	1	0,022	2,83	( 1,16 - 6,90 )
Rto. Neutrófilos (<7000)	17,842	1	< 0,001	7,74	( 3,00 - 20,00 )
Valor PCR (<7)	5,598	1	0,018	3,99	( 1,27 - 12,55 )

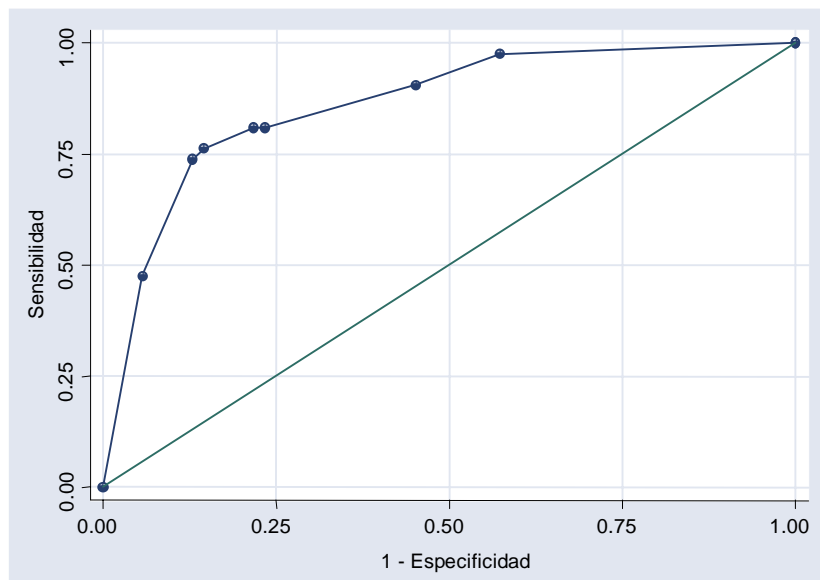
Chi-cuadrado 61,8 gl=3; p < 0,001

Prueba de Hosmer y Lemeshow; p=0,586

Vemos como la neumonía atípica se presenta en porcentajes multiplicados por 2,8; por 7,7 y por 4, respectivamente en pacientes con edad >5 años, Rto. de neutrófilos < 7000 y PCR < 7, siendo el riesgo significativo, confirmado por el IC 95% del RR.

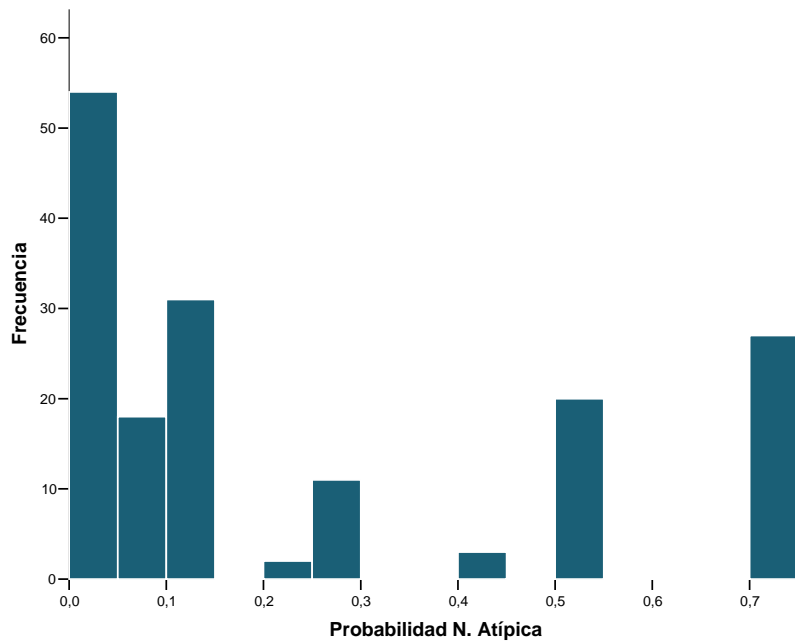
## CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO

La capacidad predictiva es muy buena: AUC= 0,86 IC95%(0,80-0,92). Podemos ver su representación en el siguiente gráfico ( Fig.nº 26):



**Fig. 26: Capacidad predictiva del modelo (curva ROC)**

El gráfico demuestra una distribución de la probabilidad de N. Atípica que se concentra en valores inferiores a 0.15, un pequeño grupo entre 0.20-0.30 y el resto por encima de 0.50, destacando un grupo de pacientes con una probabilidad superior al 0.70, que corresponde a los pacientes mayores de 5 años, que tienen un recuento de neutrófilos < 7000 y valores PCR < 7. En la Figura 27 se aprecia la distribución de probabilidad de neumonía atípica.



**Fig. 27: Probabilidad de neumonia atípica**

Según el punto de corte (cut-off) de probabilidad que se elija se obtienen los siguientes resultados de sensibilidad y especificidad:

Cut-off =	SEROLOGÍA				<b>MODELO PREDICTIVO (CLÍNICO) DE LA NEUMONÍA ATÍPICA</b>		
	Atípica	Típica					
0,40	Atípica	32	18	50	Sensibilidad	76,2	IC95%=( 63,3 - 89,1 )
	Típica	10	106	116	Especificidad	85,5	IC95%=( 79,3 - 91,7 )
		42	124	166	Verdaderos Positivos (VP)	32	
					Falsos Positivos (FP)	18	
					Verdaderos Negativos (VN)	106	
					Falsos Negativos (FN)	10	
					Valor predictivo positivo (VPP)	64,0	IC95%=( 50,7 - 77,3 )
					Valor predictivo negativo (VPN)	91,4	IC95%=( 86,3 - 96 )
0,50	Atípica	31	16	47	Sensibilidad	73,8	IC95%=( 60,5 - 87,1 )
	Típica	11	108	119	Especificidad	87,1	IC95%=( 81,2 - 93,0 )
		42	124	166	Verdaderos Positivos (VP)	31	
					Falsos Positivos (FP)	16	
					Verdaderos Negativos (VN)	108	
					Falsos Negativos (FN)	11	
					Valor predictivo positivo (VPP)	66,0	IC95%=( 52,4 - 79,5 )
					Valor predictivo negativo (VPN)	90,8	IC95%=( 85,6 - 96 )
0,70	Atípica	20	7	27	Sensibilidad	47,6	IC95%=( 32,5 - 62,7 )
	Típica	22	117	139	Especificidad	94,4	IC95%=( 90,3 - 98,4 )
		42	124	166	Verdaderos Positivos (VP)	20	
					Falsos Positivos (FP)	7	
					Verdaderos Negativos (VN)	117	
					Falsos Negativos (FN)	22	
					Valor predictivo positivo (VPP)	74,1	IC95%=( 57,5 - 90,6 )
					Valor predictivo negativo (VPN)	84,2	IC95%=( 78,1 - 90 )



Podemos ver como si catalogamos de neumonía atípica a pacientes con una probabilidad del 0,40 o bien del 0,50, ello no implica grandes diferencias, pues los valores de sensibilidad y especificidad son muy parecidos, en cambio, si lo hacemos en pacientes con una probabilidad de 0.70, el modelo es muy específico pero muy poco sensible. Debemos pues valorar que probabilidad deseamos junto con que valores de sensibilidad y especificidad nos resultan admisibles.

La capacidad predictiva global del modelo final es elevada. Si valoramos los diferentes puntos de corte, vemos que la especificidad a 70% de probabilidad, es del 94,4%, y el valor predictivo negativo del 84,2%, permitiéndonos descartar a un gran número de pacientes no afectados de neumonía atípica, lo cual nos resulta interesante ya que pretendemos sobre todo no tratar como atípica los episodios de neumonía típica.

No obstante este modelo es válido únicamente en la población estudiada, por lo que debería validarse también en otras poblaciones para poder extrapolarse.

## **7. DISCUSIÓN**

En el paciente pediátrico, el diagnóstico etiológico de la neumonía en su fase aguda sigue siendo limitado (45, 65, 84,143), especialmente en el paciente tratado en régimen ambulatorio, a pesar de los avances en el diagnóstico microbiológico (60-64).

Si bien el término “neumonía atípica” se acuñó para referirse a aquellas neumonías que no se presentaban con el patrón clínico-radiológico habitual de la infección neumocócica, la práctica médica diaria nos demuestra que no siempre los patrones clínico- radiológicos permiten el diagnóstico entre ambas entidades. Así lo corroboran numerosas aportaciones en la literatura (71, 84,143). Partiendo de esta premisa, el objetivo de este trabajo ha sido definir las características clínico-epidemiológicas de la NAC no complicada, conocer la incidencia de neumonía atípica por *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Coxiella* en nuestro ámbito y determinar posibles rasgos clínico-analíticos y radiológicos que permitieran diferenciar la neumonía atípica.

Para ello hemos estudiado 166 pacientes, 90 niños y 76 niñas, con una mediana de edad de 48 meses, que sufrieron un episodio de neumonía aguda no complicada entre Enero de 2000 y Diciembre de 2001 y cuyos padres o tutores dieron su consentimiento para seguir el protocolo del estudio. Si bien en

el diseño del estudio no se realizó el cálculo del poder de la muestra, la N de nuestra cohorte es similar a la de otros estudios sobre el mismo tema encontrados en la literatura: N = 104 (147), N = 196 (144,145), N = 168(2), N = 203 (146). Sólo encontramos N de mayor potencia en algunos estudios multicéntricos: N = 412 (143).

Nuestros pacientes fueron incluidos de forma consecutiva sin sufrir ningún tipo de selección clínica ni epidemiológica, pudiendo considerarse representativos de los pacientes diagnosticados de neumonía comunitaria no complicada en el Servicio de Urgencias de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron, pues los 98 casos recogidos en el año 2000 suponen el 84% de los casos diagnosticados en este año y los 68 del año 2001, el 70% del mismo año. Casi la mitad de los episodios, el 40,4%, se recogieron entre Abril y Mayo, aunque no por ello debemos suponer una mayor incidencia en estos meses al carecer de datos diagnósticos globales por meses en nuestro Hospital.

Un 35% de nuestros pacientes presentaban el antecedente de por lo menos un episodio de neumonía o bronquitis, y un 28,3% había presentado un ingreso hospitalario previo. En el momento de la inclusión la mediana de evolución del proceso era de 3 días y el 39% había recibido tratamiento antibiótico previo (antibiótico beta-lactámico en el 76,92% de los casos). La presentación clínica tuvo como manifestaciones más frecuentes: fiebre superior a 38° C (95,2%), tos (80,1%), vómitos (43,4%), polipnea (28,9%) y abdominalgia (16,3%). Más de la mitad de los pacientes estudiados (56%) lo

fueron en régimen de ingreso, siendo la evolución insatisfactoria la principal causa (46,7%).

El patrón radiológico fue en la gran mayoría de los casos (88,11%) unilateral. En cuanto al estudio analítico, la mediana del recuento leucocitario fue de 16.250/mm<sup>3</sup>, del recuento absoluto de neutrófilos de 10.510/mm<sup>3</sup> y de Proteína C Reactiva de 5,5 mg/dl.

Casi la totalidad (91,5%) de los enfermos recibieron como tratamiento un antibiótico beta-lactámico, el 56% inicialmente por vía endovenosa durante una mediana de 4 días, y todos sin excepción tuvieron una evolución favorable, con una duración media de la fiebre una vez iniciado el tratamiento, de 1 día, pudiéndose considerar clínicamente curados antes de la semana el 98,2% , y presentando una normalización radiológica antes de las 2 semanas el 74,7 % de los pacientes.

No hemos encontrado muchas referencias en la literatura sobre características clínicas de la NAC no complicada en el niño, por lo que parece interesante poder concluir que, en nuestro estudio, la neumonía comunitaria no complicada en el paciente pediátrico, es un cuadro benigno que cursa generalmente con afectación parenquimatosa pulmonar unilateral, cuyos síntomas más habituales son fiebre, tos y vómitos, y que presenta un patrón analítico de leucocitosis superior a 10.000 con neutrofilia y una PCR con valores iguales o superiores a 5 mg/dl. Evoluciona favorablemente en el plazo de una semana, aunque en determinadas circunstancias puede requerir ingreso durante un corto periodo de tiempo. Hay que explicar que la considerable tasa

de ingresos (56%) en nuestro grupo de pacientes, superiores a las registradas por M. Montejo et al (23%) (143) puede atribuirse al sesgo determinado por el exclusivo reclutamiento de pacientes desde un Servicio de Urgencias hospitalario, al que suelen remitirse o acudir los pacientes con peor evolución.

Al no disponer, durante el periodo de reclutamiento y seguimiento, de otras técnicas de diagnóstico, el estudio serológico nos permitió establecer el diagnóstico de infección aguda por *Mycoplasma* en 36 enfermos, de infección aguda por *Chlamydia* en 4 pacientes, coinfecciones en 2, y descartar infecciones por *Coxiella*. También se descartaron infecciones por *Legionella*, microorganismo de escasa importancia etiológica pediátrica, en un número considerable de pacientes. Así pues hemos podido determinar que la incidencia de neumonía atípica en nuestra área, en ausencia de brote epidémico, es de un 25,3%, correspondiendo un 85,7% a infección por *Mycoplasma*, un 9,5% a infección por *Chlamydia*, y un 4,8% por coinfección. Estos resultados son concordantes con los presentados por otros grupos en los que se detectan incidencias que oscilan entre 13% (2,51), 23 - 28% (145,148) y hasta valores que se sitúan entre 34,5 y 48,4% (72, 74,76,147). Sin duda como causa de esta importante variabilidad, deberían valorarse diferentes aspectos como la inclusión de algún brote epidémico, estudios en grupos de diferentes edades, criterios diagnósticos, etc. Nuestro estudio tiene unos criterios diagnósticos bien definidos que nos permiten asegurar el diagnóstico. Tampoco se detectó ningún brote epidémico, por lo que consideramos nuestros resultados fiables.

Un hallazgo interesante es la falta de concordancia que hemos encontrado entre el diagnóstico clínico y el serológico, con un índice kappa de 0,19. El diagnóstico clínico de neumonía atípica en nuestro estudio tiene una sensibilidad muy baja (18,9%) y una especificidad elevada (95,9%). Creemos que pone en evidencia el interés del clínico en asegurar el diagnóstico de las neumonías no-atípicas y su tratamiento adecuado, que como hemos comentado, actualmente debe basarse en un antibiótico betalactámico.

La concordancia entre el diagnóstico radiológico y el serológico, aún es más baja: índice Kappa: 0,08. Sin embargo, el hecho de que el radiólogo no conociera el estudio y no tuviera por tanto la obligación de optar por uno u otro diagnóstico, invalida este dato.

En cuanto al estudio comparativo de las diferentes variables en uno y otro grupo, no demuestra diferencias significativas con respecto a la distribución estacional de los episodios, a los antecedentes patológicos previos, a la presentación clínico-radiológica, a la necesidad de ingreso hospitalario, al tratamiento recibido (predominio de beta-lactámicos en ambos grupos), a la evolución clínica y a la resolución clínica y radiológica del cuadro. Estos hallazgos también han sido apuntados por otros autores (2, 51, 144-146).

Únicamente se encontraron diferencias significativas en las siguientes variables que comentamos a continuación:

- Edad de presentación: En el grupo de neumonía atípica la mediana fue de 78 meses, mientras que en el grupo de neumonía no-atípica fue de 36 meses. Este hallazgo en nuestro grupo de pacientes también es concordante con datos ya conocidos y descritos en la literatura.
- Edad < 2 años como causa de ingreso: es otro parámetro diferencial entre ambos grupos, aunque indudablemente viene determinado por la diferente edad de presentación, ya que es lógico que existan menos ingresos motivados por corta edad en un grupo cuya mediana de edad es de 78 meses.
- Recuento de leucocitos/mm<sup>3</sup> en el momento del diagnóstico: es sensiblemente mayor en la neumonía no atípica: mediana de 18830 (RI: 18833-24293) vs. 9360 (RI: 7075- 11423).
- Recuento de neutrófilos totales/mm<sup>3</sup>: También es significativamente superior en la neumonía no-atípica: mediana de 13868 (RI: 7952-18389) vs. 4434 (RI: 3320-7188)
- Valor de PCR(mg/dl): la mediana también es significativamente más elevada (9,5 vs 4) en el grupo de neumonía no-atípica.

A partir de estos parámetros diferenciales se estudió la posibilidad de un modelo predictivo de neumonía atípica. Ninguna de las variables clínico-epidemiológicas, salvo la edad de presentación, demostró capacidad predictiva. Solo el recuento leucocitario, el recuento de neutrófilos totales y el valor de PCR, demostraron tener una buena capacidad predictiva para el diagnóstico de neumonía atípica, encontrándose unos puntos de corte que la resaltaban, en

especial el punto de corte de 7000 en la cifra de neutrófilos totales con una sensibilidad del 76,2%, una especificidad del 83,9% y un valor predictivo negativo del 91,2%, para el diagnóstico de neumonía atípica versus no-atípica.

Así pues, además de demostrar que existen estos rasgos diferenciales, similares a los definidos en dos estudios del grupo de Mc Cracken (2,51), consideramos también interesante el haber podido determinar que no se definen otras características epidemiológicas, clínicas, analíticas o radiológicas que permitan diferenciar la neumonía atípica.

No obstante, quizá el dato más relevante de este trabajo y posiblemente el menos conocido, ya que no existen muchos estudios publicados al respecto, es que no se demuestra diferencia significativa en la evolución clínico-radiológica entre ambos grupos, a pesar de no existir tampoco diferencia en el tipo de tratamiento antibiótico recibido, mayoritariamente betalactámicos. Es decir, no se evidencian diferencias en la evolución a pesar de que sólo un 11,9% de los episodios de neumonía atípica recibieron tratamiento antibiótico adecuado, o sea macrólidos. Podemos pues concluir que la neumonía atípica presenta una muy buena evolución clínico- radiológica, aún en ausencia de tratamiento específico. Estas conclusiones también las encontramos en trabajos del grupo de Mc Cracken (2,51), pero no en estudios de otros grupos (53,54,70,74,145,147) que refieren fracasos clínicos y secuelas en pacientes con neumonía atípica que no recibieron tratamiento.

En cuanto al diseño de un modelo predictivo de neumonia atípica por regresión logística, a partir de variables disponibles en el momento del diagnóstico, todas



ellas con elevada capacidad predictiva, ha resultado útil en nuestra población, ya que su especificidad a 70% de probabilidad es del 94,4%. Creemos pues que podría ser interesante validarlo en poblaciones mas amplias.

## 8. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta tesis, permitirían pues las siguientes conclusiones:

1. La neumonía aguda comunitaria no complicada, en su conjunto, constituye un cuadro benigno, que afecta a todos los grupos de edad, con una mayor incidencia entre los 2 y 7 años y que evoluciona favorablemente en una semana en el 98,2% de los casos.
2. En el 35% de nuestros pacientes existen antecedentes de patología broncopulmonar no cronificada.
3. La mediana de evolución previa se sitúa en tres días y en el 85,5% de los episodios el inicio fue brusco, siendo las manifestaciones clínicas más frecuentes: fiebre > 38° C, tos y vómitos.
4. La incidencia de neumonía atípica en nuestro ámbito es del 25,3%, correspondiendo el 85,7% a *Mycoplasma*, el 9,5% a *Chlamydia* y el 4,8% a coinfecciones. Este cuadro afecta a pacientes de una edad significativamente mayor (mediana de 78 meses).

5. Existe mala concordancia entre diagnósticos clínico y serológico en la neumonía atípica
  
6. Los únicos datos diferenciales significativos de la neumonía atípica con respecto a la no-atípica son:
  - Mayor edad de presentación
  - Menor recuento de leucocitos/mm<sup>3</sup> en sangre (m: 9360)
  - Menor recuento de neutrófilos/mm<sup>3</sup> (m: 4434)
  - Proteína C reactiva (mg/dl) más baja (m: 4).
  
7. El recuento de neutrófilos, con un punto de corte de 7000, constituye una variable con capacidad predictiva en el diagnóstico diferencial de neumonía atípica vs no-atípica, con una sensibilidad del 76,2%, especificidad de 83,9% y valor predictivo negativo de 91,2%
  
8. El 91,5% de nuestros pacientes recibieron tratamiento con un antibiótico beta-lactámico, no existiendo diferencias significativas en ambos grupos ni en cuanto a la clase de antibiótico ni en cuanto a la duración y vía del tratamiento.

9. Todos los pacientes presentaron una evolución satisfactoria con completa resolución del cuadro, sin diferencias entre ambos grupos. La mediana de la duración de la fiebre fue de 1 día y el 74,7% habían normalizado su patrón radiológico antes de los 15 días, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

10. La neumonía atípica presenta una buena evolución clínico-radiológica, aún en ausencia de tratamiento específico, pues el 88,1% de las neumonías atípicas (37 pacientes), fueron tratados exclusivamente con beta-lactámicos.

Estas conclusiones podrían permitirnos afirmar que el diagnóstico etiológico de la neumonía aguda comunitaria no complicada no resulta imprescindible para su tratamiento y habría por tanto que valorar su costo-efectividad. No obstante sería interesante disponer de más estudios que permitieran elaborar conclusiones extrapolables a toda la población.



## 9. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19 (4):293-8.
2. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C, Abramo T, Leinonen M, McCracken GH Jr. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(2):98-104.
3. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. SCAPA: Study of community-acquired pneumonia aetiology in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 1010-6.
4. Bartlett JG, Mundy LM. Community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1618-24.
5. Casado A, García Calvo C, Perez A, Rodríguez-Creixems M. Incidencia de las infecciones neumocócicas pediátricas en España. Revisión bibliográfica. *An Esp Pediatr* 2002;57 (Supl 1):7-13.

6. Gendrel D. Pneumonies communautaires de l'enfant: Étiologie et traitement. Arch Pediatr 2000; 9:278-88.
7. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med 2002;346: 429-37.
8. Pineda Solas V, Perez Benito A, Domingo Puiggros M, Larramona Carrera H, Segura Porta F, Fontanals Aymerich D. Neumonia neumocócica bacteriémica. An Esp Pediatr 2002;57(5):408-13.
9. Lynch JP, Martinez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2002; 34(Suppl):S27–46
10. Perez-Trallero E, Fernandez-Mazarrasa C, Garcia-Rey C, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998–1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:3334–40
11. Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 2002; 35:556–64.
12. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. Clin Infect Dis 2000; 31: 1008-11.
13. Lisby G, Brasholt MS, Teglbjerg MS. Bacteremia and meningitis caused by a macrolide-sensitive strain of *Streptococcus pneumoniae* during treatment with azithromycin. Clin Infect Dis 2001; 33: 415-6.

14. Laennec RTH. A treatise on diseases of the chest and mediate auscultation. New York, Samuel Wood & Sons, 1830
15. Roy Porter, "Clinical Science," in Roy Porter, ed., Cambridge Illustrated History of Medicine (1996), 173-177.
16. Heatley NG. Alexander Fleming. Med Hist 1984; 28(4): 453-455.
17. William Osler. From the past-91 years ago. Bull Med Libr Assoc 1992;80(3):322.
18. MD Garcés-Sánchez, J Díez-Domingo, A Ballester Sanz, C Peidró Boronat, M García López, V Antón Crespo, A Peris Vidal, JM Baldo Poblet y D Gallego García. Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en menores de 5 años en la Comunidad Valenciana. An Pediatr 2005;63(2):125-30.
19. Gil A, San Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of pneumonia hospitalizations in Spain 1995-98. J Infect 2002;44:84-7.
20. Murphy TF, Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, Denny FW. Pneumonia: an eleven-year study in a pediatric practice. Am J Epidemiol 1981; 113:12-21
21. [www.who.int/fch/depts/cah/resp\\_infections/en/print.html](http://www.who.int/fch/depts/cah/resp_infections/en/print.html)
22. Brown P, Lerner SA. Community -acquired pneumonia. Lancet 1998; 352: 1295-302.
23. Niederman MS. Pathogenesis of airway colonization: lessons learned from studies of bacterial adherence. Eur Respir J 1994; 7:1737-1740.



24. Boldy DA. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med* 1990; 84: 377-85.
25. Lionel A. Mandell. Editorial Commentary: Etiologies of Acute Respiratory Tract Infections . *Clin Infect Dis* 2005;41:503-506
26. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1280-4.
27. Ginsburg CM, Howard JB, Nelson JD, Report of 65 cases of *H. influenzae* type b pneumonia. *Pediatrics* 1979; 64:283-7.
28. Falcó V, Fernandez de Sevilla, et al. Legionella pneumophila. A cause of severe community-acquired pneumonia. *Chest* 1991; 50:1007-1011.
29. Barlett JG. Legionnaires' disease: overtreated, underdiagnosed. *J Crit Illness* 1993; 8:755-768.
30. Akou'ou MH, Oger M, Gras G, Eckart P, Penniello MJ, Vergnaud M, Guillois B. Legionella pneumonia in an immunocompetent child. *Arch Pediatr* 2005;12 (Suppl 1):S49-53
31. Roig J, Rello J, Yu VL. Legionnaires disease: a guide to diagnosis and therapy. *J Respir Dis* 2002; 23:229-234.
32. Murdoch DR. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:64-9

33. Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41:838–40.
34. Garcia Garcia ML, Ordobas Gabin M, Calvo Reya C, Gonzalez Alvarez M, Aguilar Ruiz J, Arregui Sierra A, Perez Brena P. Viral infection of the lower respiratory tract in hospitalized infants: etiology, clinical features and risk factors. *An Esp Pediatr.* 2001;55(2):101-7.
35. Monto A. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112(Suppl 6A):4S–12S.
36. Pons-Catalano C, Vallet C, Lorrot M, Soulier M, Moulin F, Marc E, Chalumeau M, Raymond J, Lebon P, Gendrel D. Community acquired pneumonia and influenza in children. *Arch Pediatr* 2003;10(12):1056-60.
37. Laundry M, Ajayi-Obe E, Hawrami K, Aitken C, Breuer J, Booy R. Influenza A community-acquired pneumonia in East London infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (Suppl 10):S223-7.
38. Bellei N, Benfica D, Perosa AH, et al. Evaluation of a rapid test (QuickVue) compared with the shell vial assay for detection of influenza virus clearance after antiviral treatment. *J Virol Methods* 2003; 109:85–8
39. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest* 2001; 119:1717–23
40. Monto AS, Bryan ER, Ohmit S. Rhinovirus infections in Tecumseh, Michigan: frequency of illness and number of serotypes. *J Infect Dis* 1987; 156:43–9.

41. Falsey AR, Erdman D, Anderson L, et al. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003; 187:785–90.
42. M. E. Hamelin, S. Côté, J. Laforge, N. Lampron, J. Bourbeau, K. Weiss, R. Gilca, G. DeSerres, and G. Boivin . Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease . *Clin Infect Diseases* 2005;41:498-502
43. Williams J, Harris P, Tollefson S, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350:443–50.
44. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:897–901
45. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, Kauppila J, Leinonen M, McCracken GH Jr. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2005; 115 (2): 517-519.
46. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician* 2004; 70(5):899-908.
47. Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acquired pneumonia: a prospective UK study. *Arch Dis Child*. 2000; 83(5):408-12.

48. Lieberman D. Atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:489-497.
49. Cassell GH, Cole BC. Mycoplasmas as agents of human disease. *N Engl J Med* 1981; 304:80-89.
50. Mansel K, Rosenow EC, Smith TF, Martin JW. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989; 95:639-646.
51. Saez-Llorens X, Castano E, Wubbel L, Castrejon MM, de Morales I, Vallarino D, de Atencio I, Muniz L, Olsen K, McCracken GH Jr. Importance of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia. *Rev Med Panama* 1998; 23(2):27-33.
52. Ferwerda A, Moll HA, de Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001;160(8):483-91
53. Gendrel D, Biscardi S, Marc E, Moulin F, Iniguez JL, Raymond J. *Mycoplasma pneumoniae*, community-acquired pneumonia and asthma. *Arch Pediatr* 2005;12 (Suppl 1):S7-11.
54. Esposito S, Bosis S, Faelli N, Begliatti E, Droghetti R, Tremolati E, Porta A, Blasi F, Principi N. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5):438-44.
55. Garnier JM, Noel G, Retornaz K, Blanc P, Minodier P. Extrapulmonary infections due to *Mycoplasma pneumoniae*. *Arch Pediatr* 2005;12 (Suppl 1):S 2-6.

56. Daxboeck F, Gattringer R, Mustafa S, Bauer C, Assadian O. Elevated serum alanine aminotransferase levels in patients with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.  
Clin Microbiol Infect 2005;11(6):507-10
57. Dallot N, de Pontual L, Guilbert J, Maury-Tisseron B, Nathanson M, Gaudelus J.. Acute transverse myelitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in an eight year old boy.  
Med Mal Infect 2005;35(3):170-2
58. Bielsa-Martín S, Porcel-Perez JM. Acute cerebellitis caused by *Mycoplasma pneumoniae*.  
Rev Neurol 2005; 16-31;41(2):128-130.
59. Diaz de Tuesta Chow-Quan A, Bruscas Alijarde MJ, Ruiz Ribo MD, Saiz Garcia. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and pulmonary thromboembolism. F. Med Clin (Barc). 2005;124(15):597-8.
60. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Duffy LB, McCracken GH, Hardy D. Diagnostic utility of naso- and oropharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with CAP. J Clin Microbiol 2004;42(7):3339-41.
61. Dorigo-Zetsma JW, Zaat SA, Wertheim-van Dillen PM, Spanjaard I, Rijntjes J, Angulo AF, Dankert J. Comparison of PCR, culture and serological tests for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infection in children. J Clin Microbiol 1999;37:14-17.

62. Dorigo-Zetsma JW, Zaat SA, Vriesema AJ, Dankert J. Demonstration by a nested PCR for *Mycoplasma pneumoniae* that *Mycoplasma pneumoniae* load in the throat is higher in patients hospitalised for *Mycoplasma pneumoniae* infection than in non-hospitalised subjects. *J Med Microbiol* 1999;48:1115-22.
63. Hardegger D, Nadal D, Bossart W, Altwegg M, Dutly F. Rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical samples by real-time PCR. *J Microbiol Methods* 2000;41:45-51.
64. Beersma MF, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, Claas EC, Goossens H. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the "gold standard". *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2277-85.
65. Schneeberger PM, Dorigo-Zetsma JW, van der Zee A, van Bon M, van Opstal JL. Diagnosis of atypical pathogens in patients hospitalized with community-acquired respiratory infection. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(4):269-73.
66. Drummond P, Clark J, Wheeler J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Community acquired pneumonia--a prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000;83(5):408-12.
67. Beovic B, Bonac B, Kese D, Avsic-Zupanc T, Kreft S, Lesnicar G, Gorisek-Rebersek J, Rezar L, Letonja S. Aetiology and clinical presentation of mild community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(10):584-91.

68. Marrie TJ, Beecroft M, Herman-Gnjidic Z, Poulin-Costello M. Symptom resolution in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Can Respir J* 2004;11(8):573-7.
69. Haas H. Antibiotherapy in children with atypical bacterial infections. *Arch Pediatr*. 2005;12 Suppl 1:S45-8.
70. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, Iniguez JL, Chaussain M, Nicand E, Raymond J, Gendrel . *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *D.Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1341-6.
71. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P, Ruuskanen O. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):293-8.
72. Principi N, Esposito S, Blasi S, Allegra L . Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory-tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;32(9):1281-9.
73. Martinez Tagle M, Kogan R, Rojas P, Rubilar L, Vidal R, Paya E. Diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired pneumonia in children in Chile. *Acta Paediatr*. 2000; 89(6):650-3.
74. Principi N, Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1(5):334-44.

75. Liu G, Talkington DF, Fields BS, Levine OS, Yang Y, Tondella ML. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae in young children from China with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(1):7-14.
76. A Megías Montijano , JA Gómez Campderá , ML Navarro Gómez ,M Urán Moreno ,MI González Sánchez ,R Rodríguez Fernández Coinfección por Chlamydia y Mycoplasma. Incidencia en nuestro medio. *An Pediatr* 2002; 57( 02): 110 - 115
77. Esposito S, Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved? *Paediatr Drugs* 2001;3(3):159-68.
78. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Laurila A, Jokinen C, Kleemola M, Saikku P. Chlamydia pneumoniae is an important cause of community-acquired pneumonia in school-aged children: serological results of a prospective, population-based study. *Scand J Infect Dis* 1999;31(3):255-9.
79. Tsai MH, Huang YC, Chen CJ, Lin PY, Chang LY, Chiu CH, Tsao KC, Huang CG, Lin TY. Chlamydial pneumonia in children requiring hospitalization: effect of mixed infection on clinical outcome . *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38(2):117-22.
80. Pascual-Velasco F, Montes M, Marimon JM, Cilla G. High seroprevalence of Coxiella burnetii infection in Eastern Cantabria (Spain). *Int J Epidemiol* 1998; 27(1):142-5.
81. Maltezou HC, Constantopoulou I, Kallergi C, Vlahou V, Georgakopoulos D, Kafetzis DA, Raoult D. Q fever in children in Greece. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70(5):540-4.



82. Maltezou HC, Raoult D. Q fever in children. *Lancet Infect Dis* 2002; 2(11): 686-91.
83. Stoilova J, Kamenarova R, Troyancheva M. A study on Q fever among children hospitalized for pneumonia. *Folia Med (Plovdiv)* 1996;38(3-4):45-50.
84. Sinaniotis CA. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(3):218-25
85. McCracken GH Jr . Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(9):924-8.
86. Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr Respir Rev* 2005;6(2):76-82.
87. Luna CM. Blood cultures in community-acquired pneumonia. Are we ready to quit? *Chest* 2003; 123: 977-8.
88. Rosón B, Carratalá J, Verdaguer R. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2001; 31: 869-74.
89. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001; 33:492–503

90. Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, Kallergi K, Kafetzis DA, Constantopoulos A, Papadopoulos NG. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis* 2004; 39(5):681-6.
91. Lorente MLL, Falguera M, Nogués A, Ruiz González A, Merino MT, Caballero MR. Diagnosis of pneumococcal pneumonia by polymerase chain reaction (PCR) in whole blood: a prospective clinical study. *Thorax* 2000; 55:133-137.
92. Domínguez J, Galí N, Blanco S, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119:243-9
93. Fadan H, Heimerl M, Varma C, Goodman G, Winkelstein P. Urinary excretion of pneumococcal cell wall polysaccharide in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:791-3
94. Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:718-9.
95. Guchev IA, Yu VL, Sinopalnikov A, Klochkov OI, Kozlov RS, Stratchounski LS. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis* ;40(11):1608-16

96. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Infections des voies respiratoires. Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Rev Med Infect 1991; 191: 1S-8S.
97. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Society and the Canadian Thoracic Society. Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 2000;31: 383-421.
98. Gialdroni-Grassi G, Branchi L. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Monaldi Arch Chest Dis 1995; 50: 21-7.
99. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment, of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-54.
100. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. Br J Hosp Med 1993; 49: 346-50.
101. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Thorax 2001;56 (Suppl 4): 1-64
102. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines for Management. Clin Infect Dis 1998; 26: 811-38.

103. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31:347–82
104. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. Eur Respir J 1998; 11:986–91.
105. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1730–54.
106. Malone DC, Shaban HM. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Ann Pharmacother 2001; 35:1180–5.
107. Lionel A. Mandell, John G. Bartlett, Scott F. Dowell, Thomas M. File, Jr., Daniel M. Musher, Cynthia Whitney. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37:1405-1433
108. Huchon G, Woodhead M. European study on community-acquired pneumonia (ESOCAP) committee. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir J 1998; 11: 986-991.
109. Heffelfinger JD, Dowel SF, Jorgensen JH, et al. Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000; 160:1399–408.

110. Klugman KP, Feldman C. The clinical relevance of antibiotic resistance in the management of pneumococcal pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1998; 7:180-184.
111. Pallarés R, Viladrich PF, Liñares J, et al. Impact of antibiotic resistance on chemotherapy for pneumococcal infections. *Microb Drug Resist* 1998; 4:339-347.
112. Garau J. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Clinical failures: the tip of the iceberg? *Respir Med* 2001; 95 (Suppl. A): S5-S11.
113. Lynch JP, Martinez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34(Suppl):S27-46
114. Einarsson S, Kristjansson M, Kristinsson KG, et al. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible and penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case-control study. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:253-256.
115. Sacho H, Klugman KP, Koornhof HJ, Ruff P. Community acquired pneumonia in adult due to multiple-resistant pneumococcus. *J Infect* 1987; 14: 188-9.
116. Garau J. Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 ;24(2):83-99.
117. Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18(4):777-90.

118. Feldman C. Clinical relevance of antimicrobial resistance in the management of pneumococcal community-acquired pneumonia. *J Lab Clin Med* 2004;143(5):269-83.
119. Esposito S, Principi N. Emerging resistance to antibiotics against respiratory bacteria: impact on therapy of community-acquired pneumonia in children *Drug Resist Updat* 2002; 5(2):73-87.
120. Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333:474–80
121. Metlay JP, Hoffman J, Cetron MS, et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2000; 30:520-528.
122. Tan TQ, Mason EO Jr, Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Arditi M, Givner LB, Yogev R, Kim KS, Kaplan SL. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998;102(6):1369-75
123. Perez-Tallero E, García Arenzana JM, Jimenez JA, Peris A. Therapeutic failure and selection of resistance to quinolones in a case of pneumococcal pneumonia treated with ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 906-16.

124. Jones RN: Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: Report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:292–6.
125. Lister PD. Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 43-9.
126. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 747-50.
127. Leclercq R. Will resistance to ketolides develop in *Streptococcus pneumoniae*? *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2727–34.
128. Miyashita N, Fukano H, Niki Y, Matsushima T. In vitro activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:403–5.
129. Hagberg L, Carbon C, vanRensburg DJ, et al. Telithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia: a pooled analysis. *Respir Med* 2003; 97:625–33
130. Fogarty CM, Kohno S, Kuchanan P, et al. Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2003  
Leclercq R. Will resistance to ketolides develop in *Streptococcus pneumoniae*? *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2727–34.

131. Hsueh PR, Teng LJ, Wu TL, et al. Telithromycin- and fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan with high prevalence of resistance to macrolides and beta-lactams: SMART program 2001 data. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2145–51
132. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275: 134-41.
133. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243–50.
134. Fine MJ, Stone RA, Singer DE, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia. Results of the pneumonia patient outcomes research team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159:970-80.
135. Hasley PB, Albaum MN, Li YH, et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia? *Arch Intern Med* 1996; 156: 2206-12.
136. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55: 219-23.



137. Farr BM, Bartlett CL, Wadsworth J, Miller DL. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed upon hospital admission. British Thoracic Society Pneumonia Study Group. *Respir Med* 2000; 94: 954-63.
138. Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2000; 118: 1339-43.
139. American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the management and risk stratifications of community acquired pneumonia in adults in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38:107–13.
140. Fine MJ, Yealy DM, Auble TE, et al. Translating the pneumonia severity index into practice: a trial to influence the admission decision. *J Gen Intern Med* 2002; 17(Suppl 1):192.
141. Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002; 162:682–8.
142. Virkki R, Juven T, Mertsola J, Ruuskanen O. Radiographic follow-up of pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2005 11;60-71.
143. M. Montejo, C. Gonzalez, S. Mintegi, J. Benito. Estudio clínico y epidemiológico de la NAC en niños menores de 5 años de edad. *An Pediatr* 2005;63(2):131-6.

144. J.F. Plouffe . Importance of atypical pathogens of CAP. Clin Infect Dis 2000;31(Suppl 2): S35-9.
145. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N,....Principi N. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2-5 yr of age with CAP. Clin Infect Dis 2000 ;35(11) :1345-52.
146. Esposito S, Blasi F, Bellini F, Allegra L, Principi N. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with pneumonia. Mowgli Study Group. Eur Respir J 2001; 17(2):241-5.
147. Gendrel D, Raymond J, Moulin F, et al. CAP in children : importance of Mycoplasma pneumoniae infections and efficacy of antibiotics. Presse Med 1996; 25(17):793-7.
148. Tan J S. Role of atypical pneumonia pathogens in respiratory tract infections. Can Respir J 1999; 6 (Suppl A):15A-9A.