

Correspondencia

Alejandra González
O' Connor 27 (1706) Haedo, Buenos Aires
54114656-5371
Email: alestork@yahoo.com.ar

Recibido: 03/06/2010
Aceptado: 29/10/2010

Características de la neumonía adquirida en la comunidad por neumococo y micoplasma

Autores: Alejandra González¹, Graciela Baudagna², María Cremaschi², Roberto Serrano¹, Graciela Cabral³, Alfredo Monteverde¹

¹Servicio de Neumonología, ²Clinica Médica y ³Laboratorio, Hospital Posadas, El Palomar, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Se estudiaron en forma prospectiva pacientes con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con criterios de internación con el objetivo de determinar las características clínicas, radiológicas, bioquímicas y evolutivas en pacientes con diagnóstico microbiológico definitivo y evaluar si existen diferencias entre las neumonías causadas por neumococo y micoplasma. Se incluyeron durante un periodo de observación de 24 meses, 49 neumonías producidas por *Streptococcus pneumoniae* con aislamiento en hemocultivo y 22 por *Mycoplasma pneumoniae* diagnosticados por PCR de hisopado nasofaríngeo (HNF). Se evaluaron la edad, comorbilidades, cuadro clínico, variables de laboratorio y radiológicas, evolución clínica y criterios de severidad. Nuestro grupo tenía un promedio de edad de 57 años, con un elevado porcentaje de comorbilidades y de valores de Pneumonia Severity Index (PSI). Se observó una tendencia no significativa en los casos con micoplasma a ser más añosos, con mayor porcentaje de comorbilidades; y en los casos de etiología por neumococo, mayor porcentaje de hipotensión, hipoalbuminemia severa, compromiso de más de un lóbulo, alteraciones hepáticas y requerimiento de UTI; la única diferencia significativa fue el desarrollo de compromiso renal para neumococo. En la población estudiada no existieron variables que permitieran predecir el agente etiológico.

Palabras clave > neumonía adquirida en la comunidad, etiología, características clínicas, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*

Abstract

Characteristics of community-acquired pneumonia due to pneumococcus and mycoplasma

Patients with community-acquired pneumonia (CAP) meeting the criteria for hospitalization and with a definitive etiological diagnosis were prospectively studied. The objective was to determine their clinical, radiological, biochemical and evolutionary characteristics and to assess whether there are differences between pneumonia caused by pneumococcus and mycoplasma. During an observation period of 24 months, 49 CAP cases caused by *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood cultures and 22 CAP cases caused by *Mycoplasma pneumoniae* diagnosed by PCR testing of oropharyngeal swabs were included. The age of patients, presence of comorbidities, clinical picture, laboratory and radiological variables, clinical evolution and degree of severity were evaluated. The mean age of the group was 57 years old with a high percentage of comorbidities and a high Pneumonia Severity Index. Patients with *Mycoplasma* showed a non significant tendency of being older and having a greater number of comorbidities. In the cases with *Streptococcus pneumoniae*, a greater percentage of hypotension, severe hypoalbuminemia, compromise of more than one lobe, liver abnormalities and hospitalization in the ICU were observed. The only significant difference was the development of renal failure in patients with *Pneumococcus*. In the studied population there were no variables which could have a predictive value of the causative agent.

Key words > community-acquired pneumonia, etiology, clinical characteristics, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa frecuente de morbimortalidad en todo el mundo. Se estima que tiene una incidencia entre 3 y 40 / 1000 habitantes por año¹⁻⁵. En Argentina es la 6ª causa de muerte en general y la 5ª causa en mayores de 60 años^{2, 6}. La mortalidad de los pacientes con NAC es baja (1-5%), pero cuando los pacientes requieren internación se incrementa: el promedio en pacientes hospitalizados es del 10%^{2, 4, 7, 8}.

Los métodos microbiológicos son de variable sensibilidad y especificidad para poder establecer la causa de NAC y existen demoras en conocer sus resultados. Presumir la etiología con datos clínicos orientaría al tratamiento empírico adecuado.

La habitual clasificación de las NAC en "típicas" (con características de comienzo brusco, dolor pleurítico, debidas a *Streptococcus pneumoniae*) y "atípicas" (neumonías de comienzo lento y disociación clínico radiológica, debidas a bacterias intracelulares como *Legionella pneumophyla*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Coxiella burnetii* y algunos virus respiratorios) ha sido cuestionada para estimar el diagnóstico etiológico^{1, 2, 9, 10}.

Los objetivos de este trabajo fueron determinar las características clínicas, radiológicas, bioquímicas y evolutivas en pacientes internados con NAC con diagnóstico microbiológico definitivo de neumococo y micoplasma y evaluar si existen características clínicas diferentes según la etiología en la NAC.

Materiales y Métodos

Pacientes: Durante un período de 24 meses, junio de 2006 a julio de 2008, en el contexto de un plan de vigilancia epidemiológica (VIGIA), en el Hospital A. Posadas (El Palomar, Provincia de Bs. As), se analizaron en forma prospectiva 694 NAC que requirieron internación. A todos los pacientes se les realizó al ingreso laboratorio, radiografía de tórax, dos muestras de hemocultivos, esputo, hisopado nasofaríngeo (HNF) para *Mycoplasma pneumoniae* por PCR, serología para determinación de IgM e IgG para *Chlamydia* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Sólo se incluyen en este trabajo aquellas neumonías con diagnóstico microbiológico "definitivo", producidas por neumococo con aislamiento en hemocultivo y por micoplasma, diagnosticadas por PCR de HNF.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de NAC, según criterios diagnósticos de Fang: presencia de un nuevo infiltrado radiológico y un criterio mayor o dos criterios menores. Criterios mayores: tos, expectoración y fiebre. Criterios menores: disnea, dolor pleurítico, alteración del estado mental, semiología de condensación y leucocitosis > 12 000/mm³. Los criterios de internación según Consenso Argentino de NAC fueron la presencia de dos o más de los siguientes: 1) Edad mayor de 65 años – 2) Comorbilidades – 3) Hallazgos físicos: frecuencia respiratoria > 30/min, TA diastólica < 60 o sistólica < 90 mmHg, pulso > 125/min, temperatura <35 o > 40°C, confusión o depresión del sensorio, evidencias extrapulmonares de infección – 4) Hallazgos radiográficos: compromiso de más de un lóbulo, cavitación, rápida progresión, derrame pleural voluminoso o tabicado- 5) Exámenes complementarios de laboratorio: glóbulos blancos < 3 000 o > 40 000/mm³, PaO₂ < 60 o PaCO₂ > 50 mmHg respirando aire ambiente, función renal alterada con creatinina > 2 o urea > 50 mg/dL, hematocrito < 30% o hemoglobina < 9 mg/dL, acidosis metabólica o coagulopatía, pH arterial < 7.35.

Criterios de exclusión: pacientes con inmunosupresión conocida congénita o adquirida (neutropenia y serología VIH positiva), tuberculosis pulmonar activa.

Los datos fueron recogidos en una ficha diseñada que incluía los siguientes datos: identidad, antecedentes patológicos personales, datos clínicos (fecha de los primeros síntomas, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, tensión arterial, temperatura, comienzo insidioso o brusco, dolor torácico, características de las secreciones – mucosa, purulenta, hemoptoica – e insuficiencia respiratoria).

Descripción de la radiografía de tórax: unilateral o bilateral, infiltrado alveolar – reticulonodulillar o mixto, homogéneo o heterogéneo, broncograma, cavidad o derrame y extensión radiológica (1 lóbulo, 2 lóbulos o más de 2 lóbulos).

Datos de laboratorio: hematocrito, leucocitos, recuento de plaquetas, urea, glucosa, ionograma, gases en sangre, hepatograma, proteínas totales y albúmina. Se consideró compromiso renal la elevación de la urea > 50 mg/dL, alteraciones hepáticas a la elevación de transaminasas y bilirrubina, los valores de albúmina fueron analizados según el punto de corte en normal > 3.5, hipoalbuminemia leve de 3 a 3.5, moderada de 2.9 a 2.5 y severa de 2.4 a 2 mg%. Se valoró la PaO₂/FiO₂ relación entre la

presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.

Se registró también días de internación, necesidad de UTI y mortalidad. Se utilizó PSI (Pneumonia Severity Index) como índice de gravedad.

Todos los pacientes internados recibieron como esquema terapéutico inicial ampicilina-sulbactam (endovenoso) y claritromicina (VO) según las guías del consenso argentino de neumonías y ATS (American Thoracic Society), si bien dichas guías recomiendan tratamiento endovenoso, por falta de disponibilidad en nuestro medio se utilizó tratamiento vía oral^{1, 2, 3}.

Muestras: Se realizaron dos muestras de sangre para hemocultivos, esputo para gérmenes comunes, hisopado nasofaríngeo (HNF) para PCR de *Mycoplasma pneumoniae*. Además se remitieron dos muestras de suero para la detección de anticuerpos IgM e IgG para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia sp*, una al ingreso y la otra a los 15 días. Pocos pacientes realizaron la segunda muestra, y dado la gran especificidad de la PCR en el diagnóstico de micoplasma, sólo se incluyeron los pacientes con dicho método positivo como criterio de diagnóstico definitivo.

Técnicas diagnósticas: Los hemocultivos se procesaron en Bactalert, Bio Merieux, Boston, MA y luego se realizó la tipificación.

Para *Mycoplasma pneumoniae* se amplificó por PCR anidada el gen de la citoadesina P1 (Talkington et al)¹¹, utilizando como control interno el gen de β -actina. Para la reacción se usó Taq core kit de Qiagen y primers Operon Eurofins, Alemania. La extracción se realizó con columnas Qiagen-DNA, Alemania.

Métodos estadísticos: El análisis fue realizado con SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA), aplicando test de T para los datos paramétricos y prueba de Mann-Whitney para los datos no paramétricos; las variables categóricas se expresaron como porcentajes y su análisis se realizó mediante Test Chi cuadrado o Test de Fisher.

Se realizó análisis univariado y multivariado de todas las variables.

Los datos son presentados como media y desvío estándar o mediana y rangos según corresponda. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

Resultados

Fueron incluidas 49 neumonías producidas por neumococo con aislamiento en hemocultivo y 22 por micoplasma, diagnosticadas por PCR de HNF. No hubo pacientes con diagnóstico de chlamydia, tampoco con infección mixta.

La edad, comorbilidades y cuadro clínico según la etiología se expresan en la Tabla 1.

Si bien no se observan diferencias estadísticamente significativas, la edad en el grupo de pacientes con diagnóstico de micoplasma era mayor y en ambos grupos alto porcentaje de comorbilidades. En cuanto a la forma de presentación del cuadro clínico no se observaron diferencias pero sí mayor tendencia a la hipotensión arterial (valores de TA sistólica < 90 mmHg) en los pacientes con neumococo.

Las variables de laboratorio analizadas se muestran en la Tabla 2: mayor frecuencia de compromiso renal en los pacientes con neumococo ($p < 0.05$) y mayor porcentaje no significativo de hipoalbuminemia severa en el mismo grupo. Los valores de PaFI son menores en el grupo micoplasma, con

Tabla 1. Edad, comorbilidades y parámetros clínicos según el agente etiológico

	Micoplasma n:22	Neumococo n: 49	Valor p
Edad (media \pm SD)*	62 \pm 17	55 \pm 15	0.1
Comorbilidades	17 (77%)	33 (67%)	0.5
*Antecedentes respiratorios	6 (27%)	16 (33%)	0.7
*Neoplasias	4 (18%)	5 (10%)	0.4
*Diabetes	3 (13%)	3 (6%)	0.3
*Uso de corticoides	1 (4.5%)	9 (18%)	0.1
*Otros	4 (18%)	9 (18%)	0.6
Cuadro clínico			
*Comienzo síntomas**	6 días \pm 4.3	10 días \pm 16	0.95
*Hipotensión	2 (9%)	13 (26.5%)	0.09
*Comienzo brusco	11 (50%)	27 (55%)	0.6
*Dolor torácico	7 (32%)	18 (37%)	0.7
*Secreción purulenta	14 (64%)	26 (53%)	0.4
*Insuficiencia respiratoria	6 (27%)	9 (18%)	0.5

* Micoplasma: media 62 años, SD 17, mediana 63, IC 95% (54.37-69.90)

Neumococo: media 55 años, SD 15, mediana 57, IC 95% (1.06-59.84)

** Micoplasma: media 6 días, SD 4.3, mediana 5.5, IC 95% (4-8)

Neumococo: media 10 días, SD 16, mediana 5, IC 95% (5-15)

p no significativa, en el resto de las variables no se observan diferencias.

En la Tabla 3 se describe el compromiso radiológico sin diferencias significativas entre ambos grupos, pero se observa mayor compromiso de más de un lóbulo en el grupo neumococo.

Tabla 2. Parámetros de laboratorio

	Micoplasma	Neumococo	Valor p
PaO ₂ /FiO ₂ *	286 ± 46	305 ± 72	0.06
Hematocrito*	36% ± 7.8	35% ± 6.3	0.7
Leucocitos*	17185/ml ± 24066	15173/ml ± 8539	0.7
Compromiso renal	4 (18%)	25 (51%)	0.009
Alteraciones Hepáticas	7 (32%)	22 (45%)	0.3
Hipoalbuminemia	16 (73%)	36 (73%)	0.7
*Leve	9 (41%)	15 (31%)	
*Moderada	6 (27%)	14 (29%)	
*Severa	1 (4.5%)	7 (14%)	

Datos son presentados como media y DS (*), n pacientes y % PaO₂/FiO₂ relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno. Micoplasma: PaFI: media 286, DS 46, mediana 280, IC 95% (265-307) Neumococo: PaFI: media 305, DS 72, mediana 314, IC 95% (284-327) Micoplasma: Hto: media 36, DS 7.8, mediana 39, IC 95% (32-39) Neumococo: Hto: media 35, DS 6.3, mediana 37, IC 95% (34-38) Micoplasma: Leucocitos: media 17185, DS 24066, mediana 15300, IC 95% (8935-30845) Neumococo: Leucocitos: media 15173, DS 8539, mediana 14100, IC 95% (12681-17696)

Tabla 3. Características radiológicas

	Micoplasma	Neumococo	Valor p
Unilateral	16 (73%)	32 (65%)	0.5
Bilateral	6 (27%)	17 (34%)	
Reticulo-Nodulillar	2 (9%)	6 (12%)	
Alveolar	15 (68%)	36 (73%)	0.6
Mixto	5 (23%)	7 (14%)	
> 1 lóbulo	6 (27%)	28 (57%)	0.1
Derrame pleural	4 (18%)	6 (12%)	0.6

Tabla 4. Valor de PSI: Pneumonia Severity Index

	Micoplasma	Neumococo	Valor p
Clase II	5 (23%)	20 (41%)	0.6
Clase III	5 (23%)	8 (16%)	0.7
Clase IV	11 (50%)	18 (37%)	0.6
Clase V	1 (4%)	3 (6%)	0.8

La evolución clínica de los pacientes fue similar en cuanto a los días de internación, media para ambos grupos de 8. Necesidad de internación en UTI 1 paciente con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) para el grupo micoplasma; 9 en grupo neumococo (p NS), de ellos 7 con ARM y requerimiento de inotrópicos en 4 pacientes; los datos de mortalidad atribuible a la neumonía fue de 2 pacientes en cada grupo (p NS).

Se analizó la gravedad de la neumonía utilizando Pneumonia Severity Index (PSI), donde pudo observarse que en la mayoría de los pacientes era elevado y correspondían a clase IV, sin diferencias significativas entre ambas etiologías (Tabla 4).

Se realizó análisis univariado, el odds ratio (OR) crudo para compromiso renal es 4.69, IC 1.38-15.87, p 0.01. En el análisis multivariado: ajustado solo por edad el OR es 6.21; IC 1.72-22.41, p 0.005. Ajustado por PSI el OR es 9.74; IC 2.11-44.97, p 0.004. Ajustado por edad, sexo, antecedentes respiratorios, diabetes, neoplasia, hipotensión, inicio brusco, dolor torácico, secreciones purulentas, insuficiencia respiratoria, niveles de albúmina y alteraciones hepáticas, el OR es 12.17, IC 1.71-86.39, p 0.01. Ajustado además por patrón radiológico, bilateral, extensión radiológica y derrame, la relación de compromiso renal y neumococo es de OR 45.45, IC 2.56-803, p 0.009. (Tabla 5)

Utilizando selector automático de variables (*Forward Stepwise*) iniciando con modelo vacío el resultado es que el mejor predictor resulta el compromiso renal ajustado por edad.

Tabla 5. Análisis multivariado para diagnóstico de neumococo

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	0.95	0.9 – 1	0.08
Antecedentes respiratorios	0.86	0.1 – 7	0.8
Diabetes	0.02	0 – 1.2	0.06
Hipotensión	11.2	0.8 – 147.3	0.06
Dolor Torácico	3.5	0.3 – 32.4	0.2
Secreción purulenta	0.29	0 – 1.8	0.19
Insuficiencia respiratoria	0.09	0 – 1	0.05
Hipoalbuminemia severa	0.18	0 – 7.7	0.3
Compromiso renal	45.44	2.5 – 803.8	0.009
Rx bilateral	1.3	0 – 37.1	0.8
Rx más de 2 lóbulos	6.6	0.3 – 123.3	0.2
Derrame	0.2	0.1 – 2.6	0.2

Discusión

Hasta la década de los 80 distintos trabajos y libros de texto jerarquizan la presunción de la etiología por la clínica, las NAC “típicas”, de comienzo brusco y dolor pleurítico, con infiltrado alveolar y broncograma aéreo; “atípicas” de comienzo lento y disociación clínico-radiológico^{12,13}. Posteriormente comienza la discrepancia en los trabajos en cuanto a la utilidad de esa división.

Algunos describen rasgos relevantes para determinar la etiología como Molinos et al donde se analizan en forma prospectiva 162 pacientes con NAC que requerían internación. En 98 casos (60%) se estableció la etiología: *Mycoplasma pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae* fueron los gérmenes más frecuentes. El dolor pleurítico, expectoración purulenta, comienzo agudo de los síntomas, síndrome de condensación, y leucocitosis y la normalidad de las pruebas de función hepática fueron significativos para establecer la etiología por neumococo¹⁴.

El trabajo de Masiá et al con 493 pacientes, 94 fueron causados por gérmenes atípicos observándose en ellos recuento de blancos normales, edad menor de 65 años, aumento de aspartato aminotransferasa (TGO), exposición a pájaros y bajos niveles de procalcitonina; la combinación de la clínica y datos de laboratorio identificó sólo al 50% de los casos de neumonía atípica¹⁵.

En el trabajo de Ishida et al evaluaron tres estudios prospectivos de NAC, en dos de ellos pacientes hospitalizados, 285 gérmenes atípicos y 515 NAC por neumococo o *Haemophilus*. Los datos a favor de atípicos fue edad < 60 años, sin enfermedad de base, tos persistente, ausencia de esputo, no identificación de agentes por diagnósticos rápidos y leucocitos normales; con limitaciones en esta discriminación en pacientes ancianos o con enfermedad de base¹⁶.

Otros trabajos no encuentran diferencias, Luna et al evaluaron 343 pacientes, se incluyen pacientes ambulatorios e internados, se hallaron 167 microorganismos, *Streptococcus pneumoniae* fue el germen más común presente en 35 casos (24%) y el segundo en frecuencia fue *Mycoplasma pneumoniae* en 19 pacientes (13%) y la etiología no pudo ser determinada en base a la presentación clínica y radiológica; en dicha población hay una alta frecuencia de pacientes ancianos con las limitaciones que eso implica en las manifestaciones clínicas¹⁷.

También en el trabajo de Ruiz et al, con 395 pacientes con NAC, la etiología fue determinada sólo en 182 (46%), las características clínicas y los hallazgos radiográficos no fueron sensibles ni específicos para diferenciar entre neumonías por neumococo y de otras etiologías en pacientes hospitalizados¹⁸.

Otros trabajos de nuestro medio describen la etiología de la NAC con criterios de internación en dos poblaciones hospitalarias, con comorbilidades y edad media similares a nuestra serie, el *Mycoplasma pneumoniae* fue el agente etiológico más frecuente y con un elevado número de casos por *Legionella*¹⁹. Gentile et al describen la incidencia, características clínicas y radiológicas, y la susceptibilidad de las cepas de *Streptococcus pneumoniae*, con una edad media de 59 años, las comorbilidades más frecuentes fueron tabaquismo, alcoholismo, insuficiencia cardíaca, la mortalidad del 11,8% y escasa resistencia antibiótica²⁰.

En nuestro trabajo la población estudiada tenía un promedio de edad de 57 años, con un elevado porcentaje de comorbilidades y de valores de PSI, correspondiente a estadio IV en su mayoría. Se observó una tendencia no significativa en los casos con micoplasma a ser más añosos, con mayor porcentaje de comorbilidades, de valores de PSI estadio IV y menor valor de PaFI; y en los de etiología por neumococo mayor porcentaje de hipotensión, compromiso de más de un lóbulo, alteraciones hepáticas, requerimiento de UTI, y de hipoalbuminemia severa que podría marcar estado nutricional previo de los pacientes y/o ser reactante de fase aguda^{21,22}.

La única diferencia significativa fue el desarrollo de compromiso renal, como expresión probable de insuficiencia renal o prerrenal, en los pacientes con neumococo.

Por lo tanto, en la población estudiada no existieron variables que permitieran predecir el agente etiológico, lo que justifica cubrir, con el tratamiento empírico a ambos gérmenes en este tipo de pacientes.

Nuestra serie tiene como fortaleza ser prospectiva y que todos los casos tienen diagnóstico microbiológico definitivo, pero se limita a una población particular de pacientes internados, con comorbilidades y con criterios de severidad (clínicos, de laboratorio o radiográficos) que pudieron influir en la manifestación de los datos analizados.

Nuestra conclusión es que en este grupo de pacientes internados no existieron características clínicas y exámenes complementarios para diferenciar neumonías típicas y atípicas, pero no podemos extenderlas a otro tipo de población, por ejemplo pacientes ambulatorios.

Bibliografía

- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 27-72.
- Luna C, Calmaggi A, Caberloto O, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Guía práctica elaborada por un comité intersociedades. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 319-43.
- Calmaggi A, Clara L, González Arzac M, López Furst MJ, Levy Hara G. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. *Infect Microbiol Clin* 2001; 12: 6-30.
- Torres A, Rello J. Update in community-acquired and nosocomial pneumonia 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 782-7.
- Watt JP, Moisi JC, Donaldson RLA, et al. Measuring the incidence of adult community-acquired pneumonia in a Native American community. *Epidemiology and Infection* 2010; 138: 1146-54.
- Boletín Epidemiológico Nacional, Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud, Subsecretaría de Salud, Dirección Nacional de Medicina Sanitaria, Dirección de Epidemiología año 2007.
- Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines for Management. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 811-38.
- Kanno MB, Brown PD. Community acquired pneumonia: an overview. *Curr Infect Dis Report* 1991; 1: 49-56.
- Cassiere HA, Niederman MS. Community-acquired Pneumonia. *Disease-a-Month* 1998; 44: 613-76.
- Jokinen C HL, Juvonen H, Kallinen S, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 Municipalities in Eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1141-54.
- Talkington F. D., Thacker W.L., Keller DW., et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection in autopsy and open lung biopsy tissues by nested PCR. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1151-3.
- Woodhead MA, McFarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987; 2: 133-8
- Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, et al. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031-5.
- Molinos L, Fernández JA, Gullón G, et al. Neumonía adquirida en la comunidad con tratamiento hospitalario. Interés de la clínica y exámenes complementarios en la predicción de la etiología. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 230-8.
- Masiá M, Gutierrez F, Padilla S, et al. Clinical characterization of pneumonia caused by atypical pathogens combining classic novel predictors. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 153-61.
- Ishida T, Miyashita N, Nakahama C. Clinical differentiation of atypical pneumonia using Japanese guidelines. *Respirology* 2007; 12: 104-10.
- Luna CM, Famiglietti A, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology and outcome at a Teaching Hospital in Argentina. *Chest* 2000; 118: 1344-54.
- Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of Community-acquired Pneumonia: Impact of Age, Comorbidity, and Severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405.
- Caberloto O, Cadario M, Garay J, Copacastro C, Cabot A, Savy V. Neumonía adquirida en la comunidad en dos poblaciones hospitalarias. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 1-8.
- Gentile J, Sparo M, Mercapide M, Luna C. Adult bacteremic pneumococcal pneumonia acquired in the community. A prospective study on 101 patients. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 9-14.
- Cecil. Textbook of medicine by Lee Goldman, J Claude Bennett. 21 st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 1147.
- Hedlund J, Hansson LO, Örtqvist AB. Hypoalbuminemia in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 1438-42.