

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LAS NEUMONÍAS: TÉCNICAS NO INVASIVAS. TÉCNICAS INVASIVAS

Felipe Rodríguez de Castro, Jordi Solé Violán, Gabriel Julià Serdà

RESUMEN

Desde un punto de vista clínico es difícil establecer con seguridad en el diagnóstico de neumonía y no hay una combinación de datos de la anamnesis o hallazgos semiológicos que permitan confirmar su presencia con suficiente fiabilidad. La radiografía de tórax es la referencia básica para el diagnóstico de una neumonía y, en la práctica, toda condensación radiológica acompañada de fiebre de menos de una semana de evolución debe considerarse y tratarse como tal mientras no se demuestre lo contrario. Para seleccionar adecuadamente un antimicrobiano se requiere la identificación del patógeno responsable del cuadro o una presunción de los que más probablemente son los causantes de la infección según un contexto clínico y epidemiológico determinado. Ningún patrón clínico o radiológico es lo suficientemente específico como para permitir un diagnóstico etiológico. Actualmente se dispone de un considerable número de técnicas diagnósticas que pueden ser útiles para establecer la etiología de la neumonía. Su utilización dependerá de la gravedad del cuadro, de su evolución y de la respuesta al tratamiento, del grado de inmunocompetencia y de otras circunstancias ambientales o específicas de cada paciente. No hay una única prueba diagnóstica que permita identificar todos los patógenos potencialmente implicados en una neumonía y todas tienen sus ventajas y sus limitaciones. Además, aun utilizando una amplia batería de pruebas de diagnóstico microbiológico, el agente responsable no se puede determinar en una proporción importante de los

casos y, cuando se identifica, la estrategia anti-biótica empírica se modifica sólo en un reducido número de pacientes.

DIAGNÓSTICO DE LA EXISTENCIA DE NEUMONÍA

Manifestaciones clínicas

El número limitado de síntomas y signos producidos por las afecciones pulmonares y la variabilidad interobservador en su percepción⁽¹⁾ condicionan un gran solapamiento en las manifestaciones clínicas de las enfermedades respiratorias. Es, por ello, difícil establecer, con razonable seguridad, la existencia de una neumonía desde el punto de vista clínico y distinguirla de otras causas de síntomas respiratorios, especialmente cuando la infección coexiste con enfermedades cardiopulmonares subyacentes. Clínicamente la neumonía se caracteriza por la presencia de fiebre, afectación del estado general y cualquier combinación de síntomas atribuibles al aparato respiratorio, tales como tos, expectoración, disnea y dolor torácico. Sin embargo, la forma de presentación varía considerablemente de unos pacientes a otros. En general, los ancianos suelen tener un cuadro clínico menos florido y de comienzo más insidioso que los pacientes más jóvenes, lo que no debe interpretarse como expresión de una menor gravedad del proceso. No es infrecuente que en estos enfermos los síntomas iniciales sean una disminución del nivel de conciencia, la aparición de incontinencia urinaria o de taquipnea, las caídas, la descompensación de

una enfermedad crónica o el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva, incluso sin fiebre⁽²⁻⁴⁾.

En la exploración física, los hallazgos que más frecuentemente se recogen son: taquipnea, taquicardia e hipertermia. Aunque la auscultación pulmonar es habitualmente anómala, los signos específicos de consolidación pulmonar –como matidez a la percusión, soplo tubárico o egofonía–, están ausentes en dos tercios de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que precisan ingreso hospitalario, y en la gran mayoría de los cuadros más leves⁽²⁾. Si bien la ausencia total de anomalías en la exploración física –incluida la fiebre, taquipnea, taquicardia y las alteraciones auscultatorias– reduce la probabilidad de que exista una neumonía a menos del 1 %, no hay una combinación de datos de la anamnesis o hallazgos semiológicos que permita confirmar la presencia de neumonía con suficiente fiabilidad⁽⁵⁾ y, para establecer este diagnóstico inicial, se requiere la existencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax⁽⁶⁻⁸⁾.

Técnicas de imagen

Radiografía simple de tórax

Para la mayoría de los clínicos, la radiografía de tórax continúa siendo la referencia básica para el diagnóstico de una neumonía. Sin embargo, su fiabilidad está limitada por diversos factores. Por un lado, hay zonas de difícil visualización, como los segmentos apicales inferiores y los lóbulos superiores⁽⁹⁾; por otro lado, existe una significativa variabilidad interpretativa entre distintos observadores⁽¹⁰⁾. Además, en los pacientes que tienen una distorsión o destrucción del parénquima pulmonar, como ocurre en el enfisema o en presencia de bronquiectasias⁽¹¹⁾, la apariencia radiológica de la neumonía puede ser completamente atípica y sólo la comparación con estudios previos puede dar la clave para establecer el diagnóstico. La neutropenia retrasa la aparición del infiltrado radiológico, que puede hacerse evidente sólo cuando se recupera

la cifra de neutrófilos⁽¹²⁾. También se ha sugerido que la deshidratación disminuye la sensibilidad de la radiografía en el diagnóstico de la neumonía, aunque los resultados en este sentido no son concluyentes⁽¹³⁾.

Tradicionalmente, las neumonías se han catalogado, desde el punto de vista radiológico, en lobulares, intersticiales o bronconeumonías. No obstante, esta clasificación morfológica es de escaso valor dado que estos patrones radiológicos no permiten establecer la etiología con razonable seguridad, ni siquiera por grandes grupos de patógenos (bacteriana o no bacteriana)⁽¹⁴⁾. Lo que sí va a poder determinar la radiografía de tórax es la extensión de la afectación, su evolución, la existencia de derrame pleural o de una cavitación y, a veces, la presencia de procesos no infecciosos que pueden simular clínicamente una neumonía.

Tomografía computarizada de tórax

En los pacientes con diagnóstico clínico de neumonía y radiografía de tórax normal se pueden observar infiltrados alveolares en la tomografía computarizada (TC) torácica y manifestaciones histopatológicas características de neumonía (Fig. 1). Syrjälä et al.⁽⁹⁾ compararon la sensibilidad diagnóstica de la radiografía de tórax y la TC y demostraron que esta última identificaba un tercio adicional de casos de neumonía en comparación con la primera. Otros estudios posteriores de base poblacional han confirmado estos hallazgos⁽¹⁵⁾. Estas observaciones, de relevancia clínica incierta, cuestionan la validez de la radiografía de tórax como la prueba diagnóstica final para establecer la presencia o ausencia de neumonía en pacientes con síntomas respiratorios agudos, y sugieren que la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía simple sólo es un marcador de gravedad del proceso y reflejo de la intensidad de la respuesta inflamatoria. No obstante, desde un punto de vista práctico, el papel de la TC en el abordaje diagnóstico habitual de la neumonía es muy limitado, aunque algunos autores han sugerido que puede mostrar patrones radiológicos que permiten



FIGURA 1. Infiltrado alveolar con broncograma aéreo.

la diferenciación entre procesos infecciosos y no infecciosos⁽¹⁶⁾.

EVALUACIÓN CLÍNICA INICIAL

Determinaciones analíticas

Además de la radiografía simple de tórax, otras exploraciones complementarias son útiles para establecer la gravedad del cuadro y su impacto sobre enfermedades preexistentes, identificar complicaciones y monitorizar la evolución del proceso⁽⁶⁾.

Una leucocitosis ($> 30 \times 10^9/L$) o una leucopenia ($< 4 \times 10^9/L$) significativa indica una mayor gravedad. Del mismo modo, una alteración de la bioquímica hepática, de los electrolitos o de la función renal, o una hiperglucemia secundaria a diabetes mellitus, influye negativamente en la evolución del cuadro. Una relación PaO_2/FiO_2 inferior a 250 o una hipercapnia también refleja una enfermedad más grave y un peor pronóstico. La proteína C reactiva puede ser útil para distinguir una neumonía de otros cuadros respiratorios agudos⁽¹⁷⁾ y su determinación seriada permitiría monitorizar la respuesta al tratamiento⁽¹⁸⁾. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado asociación entre los niveles de proteína C reactiva y la gravedad o la etiología de la neumonía⁽¹⁹⁾ y, en la actualidad, no hay un claro consenso respecto a la utilidad de su determinación. Recientemente, se ha sugerido que

la procalcitonina mejora la sensibilidad y especificidad del diagnóstico de sepsis de origen bacteriano, es de mayor utilidad que la proteína C reactiva en la discriminación de las infecciones víricas y bacterianas y en la distinción de cuadros inflamatorios de origen no infeccioso, y tiene valor pronóstico^(20,21).

En general, si el paciente presenta un cuadro leve que va a ser manejado de forma ambulatoria, no se precisará ninguna exploración complementaria.

Orientación sindrómica

En la práctica, toda condensación radiológica acompañada de fiebre de menos de una semana de evolución debe considerarse y tratarse como una neumonía mientras no se demuestre lo contrario. Pero, para seleccionar adecuadamente un antimicrobiano, se requiere la identificación del patógeno responsable del cuadro o, al menos, una presunción de los que más probablemente son los causantes de la infección según un contexto clínico y epidemiológico determinado. Habitualmente, los médicos atribuyen unas determinadas características clínicas y radiológicas a un agente etiológico específico. Desde este punto de vista, las NAC se han dividido clásicamente en dos grandes patrones sindrómicos: típicos y atípicos.

Los primeros, generalmente producidos por el neumococo, suelen comenzar de forma súbita, con escalofríos, fiebre elevada y afectación del estado general. En las siguientes horas aparece la tos con expectoración purulenta y dolor pleurítico en punta de costado. En la auscultación pulmonar es más probable encontrar estertores crepitantes, disminución del murmullo vesicular y soplo tubárico y, en el hemograma suele observarse leucocitosis con desviación a la izquierda. La radiografía de tórax muestra una condensación alveolar que habitualmente afecta a uno o más lóbulos (Fig. 2). Por el contrario, la neumonía producida por microorganismos atípicos, cuyo prototipo es *Mycoplasma pneumoniae*, suele comenzar de forma más progresiva, con predominio de los síntomas generales sobre los



FIGURA 2. Neumonía por neumococo en llingula.



FIGURA 3. Neumonía vírica.

respiratorios, fiebre menos elevada y tos intensa pero escasamente productiva. Las manifestaciones extrapulmonares –cutáneas, neurológicas, hepáticas, cardíacas y renales– son más frecuentes y la auscultación pulmonar suele ser poco expresiva, lo que contrasta con unas alteraciones radiológicas evidentes. Éstas suelen consistir en infiltrados intersticiales, mal definidos, de predominios basal e hilar y con aspecto de vidrio deslustrado (Fig. 3). En estos casos, el número de leucocitos es normal o está ligeramente aumentado.

El problema fundamental que presenta esta clasificación es que no tiene en cuenta que la expresión clínica de una neumonía es el resultado de una compleja interacción entre el huésped y el patógeno causal, y que esta interacción puede ser muy variable de unos individuos a otros. Por consiguiente, si bien es cierto que, en ocasiones, algunos datos clínicos y radiológicos pueden ayudar a identificar pacientes con una mayor probabilidad de infección por ciertos microorganismos (Tabla 1), ningún patrón clínico o radiológico es suficientemente específico como para permitir un diagnóstico etiológico, particularmente en pacientes ancianos o con alguna enfermedad de base⁽²²⁻²⁴⁾.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Aunque es posible que la identificación del agente microbiológico responsable no mejore

su pronóstico, establecer la etiología de la neumonía tiene indudables ventajas. Por un lado, permite el conocimiento de la epidemiología local y la posibilidad de detectar bacterias multirresistentes, raras o de importancia epidemiológica; por otro, posibilita el tratamiento antimicrobiano dirigido, restringiendo su espectro de actividad y limitando su toxicidad, su coste y el desarrollo de resistencias por presión selectiva. Además, conocer la etiología de la neumonía ayuda a determinar la duración del tratamiento y la evaluación de fracasos terapéuticos⁽²⁵⁾.

Actualmente se dispone de un considerable número de técnicas diagnósticas que pueden ser útiles para establecer la etiología de la neumonía. Su utilización dependerá fundamentalmente de la gravedad del cuadro^(26,27) –se utilizarán más técnicas diagnósticas cuanto más graves sean las neumonías y pocas o ninguna en las NAC leves, en las que el pronóstico es bueno y el número de patógenos potenciales, limitado–⁽⁶⁻⁸⁾, de su evolución y de la respuesta al tratamiento⁽²⁸⁾, del grado de inmunocompetencia y de otras circunstancias ambientales o específicas de cada paciente (Tabla 2). No hay una única prueba diagnóstica que permita identificar todos los patógenos potencialmente implicados en una neumonía y todas tienen sus ventajas y sus limitaciones. Además, aun utilizando una

TABLA 1. Características clínicas y epidemiológicas asociadas a patógenos respiratorios

<i>Patógeno</i>	<i>Características clínicas</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	Ancianos Residencia en asilos y prisiones Alcoholismo EPOC/fumador Gripe previa Antibioticoterapia reciente
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Jóvenes Poblaciones cerradas Brotos epidémicos cíclicos
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Residencia en asilos Mayor duración de los síntomas
<i>Legionella pneumophila</i>	Ancianos Fumadores Exposición a aire acondicionado Estancias en hoteles u hospitales Brotos epidémicos Evidencia de afectación multisistémica Bradycardia relativa Síntomas neurológicos Diarrea Tratamiento esteroideo
<i>Coxiella burnetii</i>	Contacto con animales Zonas endémicas Cefalea
<i>Haemophilus influenzae</i>	Residencia en asilos EPOC/fumador Gripe reciente
<i>Staphylococcus aureus</i>	Defectos pulmonares estructurales † Residencia en asilos Gripe reciente Adicción a drogas por vía parenteral
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Residencias en asilos Defectos pulmonares estructurales † Malnutrición Antibioticoterapia previa ‡ Tratamiento esteroideo §
Gram negativos entéricos	Residencia en asilos Comorbilidades múltiples Antibioticoterapia previa

.../...

TABLA 1. Características clínicas y epidemiológicas asociadas a patógenos respiratorios (continuación)

Anaerobios	Residencia en asilos Alcoholismo Adicción a drogas por vía parenteral Boca séptica Espujo pútrido Aspiración Obstrucción endobronquial
------------	--

*Los factores asociados a una mayor probabilidad de neumococo resistente a betalactámicos son: pacientes mayores de 65 años, alcohólicos, inmunodeprimidos, con múltiples comorbilidades asociadas, en contacto con niños en guarderías, o que han recibido tratamiento con betalactámicos en los últimos tres meses; † Bronquiectasias; ‡ De amplio espectro y durante más de siete días en el último mes; § U otros tratamientos asociados a disfunción neurofílica.

amplia batería de pruebas de diagnóstico microbiológico, el agente responsable de la infección no se puede determinar en una proporción importante de los casos y, cuando se identifica, la estrategia antibiótica empírica inicial se modifica sólo en un número pequeño de los pacientes.

Técnicas no invasivas

Tinción de Gram del esputo

Es la única técnica fácilmente accesible a todos los laboratorios que puede proporcionar una identificación tentativa rápida del patógeno responsable de la NAC y ser de ayuda en la elección del tratamiento empírico inicial^(29, 30). Sin embargo, no está exenta de problemas, el principal de los cuales es el de establecer con qué exactitud el esputo es un fiel representante de las secreciones del tracto respiratorio inferior, es decir, que no está contaminado por patógenos que colonizan la orofaringe y que también son potenciales agentes etiológicos de la neumonía, como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. En general, sólo alrededor de un tercio de las muestras de esputo pueden considerarse aceptables (no contaminadas), sin que esta proporción varíe en relación con la gravedad de la neumonía⁽³¹⁾. Para obtener una información útil de la tinción

de Gram del esputo se requiere prestar una cuidadosa atención a la recogida de la muestra, rapidez en su procesamiento, esmero en su preparación y pericia en su interpretación, para todo lo cual es necesario un personal experimentado⁽³²⁾. Además, ciertos morfotipos, como *H. influenzae*, son difíciles de identificar en la tinción de Gram que tampoco es capaz de detectar algunos patógenos frecuentes en la NAC, como *M. pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella* spp., *Coxiella burnetii* o virus respiratorios. Por todas estas circunstancias, la sensibilidad y la especificidad de esta técnica presentan una gran variabilidad en las series publicadas⁽³³⁾.

Cultivo de esputo

Plantea problemas semejantes a los mencionados para la tinción de Gram. En un tercio de los casos, los pacientes son incapaces de expectorar y frecuentemente el espécimen recogido no es representativo del tracto respiratorio inferior. Por otra parte, cerca de la mitad de los pacientes con neumonía ha recibido tratamiento antimicrobiano antes de obtener un espécimen de esputo, lo que puede alterar considerablemente el resultado. Es posible aislar patógenos atípicos y virus en secreciones respiratorias pero se precisan técnicas especiales no disponibles de forma generalizada. La

TABLA 2. Recomendación de empleo de procedimientos diagnósticos en la neumonía según la gravedad del cuadro

	Gravedad del cuadro		
	Ambulatorio	Hospitalizado	UCI
Gram y cultivo de esputo*		■	
Hemocultivos		■	
Toracocentesis**	■		
Antigenuria neumococo		■	
Antigenuria <i>Legionella</i> †		□	■
Serología‡	□		
Técnicas invasivas§			■

Las celdas blancas señalan una indicación no establecida o recomendada sólo para casos seleccionados.

*En pacientes graves el cultivo de esputo debe incluir medios para *Legionella*.

**La toracocentesis debe practicarse siempre que exista derrame pleural significativo.

†Se recomienda su utilización en los episodios de neumonía grave; cuando ha fracasado el tratamiento con betalactámicos; en pacientes hospitalizados sin orientación diagnóstica inicial tras la tinción de Gram de esputo y/o antigenuria de neumococo; cuando exista alta sospecha clínica; y en brotes comunitarios.

‡Puede ser de interés en casos comunitarios y hospitalizados que no respondan a betalactámicos o con un riesgo epidemiológico especial o de interés para la salud pública.

§También deben emplearse en neumonía que no responde al tratamiento.

rentabilidad diagnóstica puede mejorar si en el análisis se considera el cuadro clínico del paciente, los resultados obtenidos en la tinción de Gram, si el esputo se lava con suero salino antes de su cultivo y si se emplean técnicas cuantitativas⁽²⁵⁾. El cultivo de algunos patógenos, como *Legionella* spp o *Mycobacterium tuberculosis*, es 100% específico pero requiere medios especiales y varios días para proporcionar resultados. No obstante, el cultivo de esputo en medio adecuado para *Legionella* spp. (BCYE-alfa) es recomendable en brotes epidémicos, independientemente del resultado obtenido con otras técnicas de diagnóstico rápido⁽⁸⁾, porque permite la identificación y comparación fenotípica y genotípica de cepas clínicas y ambientales. El esputo inducido puede ser útil en algunos casos⁽⁵⁴⁾, especialmente cuando se sospeche la presencia de *M. tuberculosis* o *Pneumocystis jiroveci*⁽⁷⁾. Como recomenda-

ción general, se deben remitir muestras de esputo, para su cultivo y antibiograma, de todos los pacientes hospitalizados con neumonía que sean capaces de expectorar y no hayan recibido tratamiento antimicrobiano previo⁽⁶⁻⁸⁾, en especial si se sospecha la presencia de un microorganismo resistente o inhabitual. No obstante, el impacto del estudio microbiológico del esputo en el tratamiento de la neumonía probablemente es muy limitado⁽³⁰⁾.

Hemocultivos

La sensibilidad de los hemocultivos en pacientes con neumonía depende en gran medida de la gravedad del cuadro^(55,56) y del tratamiento antibiótico previo recibido⁽⁵⁷⁾. A diferencia del esputo, los hemocultivos pueden ser útiles para el aislamiento de patógenos aerobios y anaerobios, aunque más de la mitad de los cultivos positivos corresponden

a neumococos. No obstante, incluso en la neumonía de esta etiología, sólo la cuarta parte de los casos, a lo sumo, se asocia a bacteriemia⁽⁵⁸⁾. Los hemocultivos positivos, además de identificar el agente causal con muy alta especificidad, tienen un valor pronóstico.

La práctica de hemocultivos en la NAC tributaria de tratamiento ambulatorio no está justificada por su escasa rentabilidad⁽⁵⁵⁾, y su relación coste-eficacia en las neumonías que ingresan en el hospital es cuestionable^(59,40). Actualmente se recomienda la extracción de dos hemocultivos seriados en los casos graves^(6-8,56). Recientemente, y con objeto de racionalizar su empleo en la NAC, se ha propuesto la obtención de hemocultivos en función del riesgo de bacteriemia del paciente. Éste será bajo y, por tanto, no será preciso la extracción de hemocultivos, en pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico durante la semana previa, y no tengan hepatopatía asociada, presión arterial sistólica < 90 mm Hg, temperatura < 35° C o ≥ 40° C, frecuencia cardíaca ≥ 125 lpm, BUN ≥ 30 mg/dl, sodio < 130 mmol/L, ni recuento leucocitario inferior a 5.000/mm³ o superior a 20.000/mm³. Si el paciente no ha recibido antimicrobianos o presenta alguno de los signos o datos de laboratorio señalados, el riesgo de bacteriemia es moderado y bastaría con la obtención de una muestra de hemocultivo. En el caso de que el paciente no haya recibido tratamiento antibiótico y, además, presente uno o más de los datos señalados, su riesgo de bacteriemia es alto y será precisa la extracción de dos hemocultivos⁽⁴¹⁾.

Estudio del líquido pleural

La toracocentesis está indicada en todos los pacientes con neumonía y derrame pleural significativo, independientemente de la gravedad del cuadro clínico. La presencia de empiema inadvertido es uno de los factores asociados a fallo terapéutico en las primeras 48-72 horas del ingreso hospitalario⁽⁴²⁾. La tinción de Gram y el cultivo del líquido pleural (para bacterias aerobias, anaerobias y *Legio-*

nella) tienen una sensibilidad muy baja pero es altamente específico. Además, se pueden emplear distintas técnicas inmunológicas para la detección de antígenos bacterianos, especialmente del neumococo, en el líquido pleural, lo que puede proporcionar algunos diagnósticos adicionales a los obtenidos por métodos rutinarios. También se deben realizar otras determinaciones como glucosa, LDH, proteínas totales y pH que, previa comparación con los niveles séricos obtenidos simultáneamente, permitirán detectar la presencia de complicaciones.

Detección de antígenos microbianos

Se pueden emplear diversas técnicas microbiológicas para detectar la presencia de ciertos patógenos mediante la identificación de alguno de sus componentes en distintas muestras biológicas, fundamentalmente esputo, suero, orina y, como ya se ha mencionado, en líquido pleural. Los tests más frecuentemente utilizados permiten la detección de *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* y virus respiratorios.

Detección de antígenos en muestras respiratorias

La inmunofluorescencia directa (IFD) frente a *Legionella* en esputo o en otras muestras respiratorias permite, en manos expertas y con equipos adecuados, la visualización directa del patógeno en pocas horas y con una especificidad del 100 %⁽²⁵⁾. Sin embargo, su sensibilidad oscila entre un 30 y un 70 % ya que para ser positiva, necesita un inóculo elevado y, por tanto, sólo suele ser útil en neumonías graves⁽⁴³⁾. Emplea anticuerpos serotipo-específicos, por lo que su rentabilidad también dependerá de la especie de *Legionella* de la que se trate y de los serotipos que se empleen.

Recientemente se han desarrollado técnicas de IFD para detectar células infectadas por *C. pneumoniae* en muestras respiratorias (esputo, aspirado o lavado nasal, o exudado nasofaríngeo), utilizando anticuerpos monoclonales específicos de género y especie⁽⁴⁴⁾. Estas técnicas han mostrado una alta sensibilidad

pero baja especificidad (54-77 %), por lo que se valora su potencial aplicación como método de cribado⁽⁴⁵⁾. El antígeno puede persistir durante meses tras la infección aguda, lo que dificulta notablemente la interpretación de los resultados.

Para la detección de antígenos virales (influenza, parainfluenza, adenovirus y virus respiratorio sincitial) se han desarrollado técnicas de IFD, enzimo-inmunoanálisis (EIA) o inmunocromatografía (ICT), con las que se observa una gran sensibilidad en el aspirado nasofaríngeo. Estas dos últimas técnicas son las más utilizadas, su ejecución es fácil y rápida y su sensibilidad oscila entre un 70 y un 90 %^(46,47). Dada la cada vez más reconocida importancia de los virus como agentes etiológicos de la neumonía⁽⁴⁸⁾ y el desarrollo de nuevos fármacos antivirales, se ha recomendado la realización de estas técnicas diagnósticas en casos de neumonías graves^(6,8).

Detección de antígenos en orina

Desde 1917 en que fue realizada por primera vez⁽⁴⁹⁾, se han desarrollado diferentes técnicas de aglutinación de látex, contrainmuno-electroforesis (CIF) y EIA para la detección de antígeno neumocócico, con resultados variables⁽⁵⁰⁾. Recientemente se ha comercializado un nuevo método de ICT de membrana que, en sólo 15 minutos y de forma sencilla, permite la detección en orina del polisacárido C de la pared del neumococo (específico de especie)⁽⁵¹⁾. Esta prueba tiene una gran especificidad (97-100 %)⁽⁵²⁻⁵⁵⁾, pero su sensibilidad no está plenamente establecida, oscilando entre un 57 y un 87 %, aunque es algo mayor en enfermedad invasiva^(52,54). La determinación del antígeno en orinas concentradas aumenta su sensibilidad, si bien este punto es controvertido⁽⁵⁴⁾ y parece que la moderada pérdida de sensibilidad al usar orina directa (66 %) se puede compensar por la mayor simplicidad y rapidez de la técnica, que mantiene una especificidad prácticamente del 100 %⁽⁵⁶⁾. Los inconvenientes fundamentales de esta prueba diag-

nóstica son la posibilidad de detectar antígenos durante varias semanas después del episodio (73 % a la semana)^(52,55), el retraso de hasta una semana en la aparición de los antígenos en algunos casos y la descripción de falsos positivos en niños menores de cinco años, –portadores frecuentes de neumococos en la nasofaringe⁽⁵⁷⁾–; en broncopatas crónicos colonizados⁽⁵⁸⁾, en sujetos infectados por otros estreptococos, e incluso tras la vacunación antineumocócica⁽⁵⁹⁾. La recomendación actual es que se realice la determinación de antígeno neumocócico en orinas no concentradas, al menos, en los pacientes con neumonía que ingresa en el hospital y, preferiblemente, junto con la tinción de Gram de esputo⁽⁶⁰⁾.

Aproximadamente el 80 % de los pacientes con infección por *L. pneumophila* excreta antígeno por la orina en algún momento evolutivo de la enfermedad. La primera prueba de detección de antígeno urinario fue descrita en 1979⁽⁶¹⁾. Desde entonces, numerosos autores han confirmado su utilidad para el diagnóstico de la neumonía por este patógeno⁽⁶²⁾. Los antígenos detectados son el lipopolisacárido y un epítipo común del lipopolisacárido de *L. pneumophila* serogrupo 1. Las especies no pneumophila tienen un patrón característico de lipopolisacárido que no es revelado por las técnicas diagnósticas habituales que detectan, fundamentalmente, el serogrupo 1 de *L. pneumophila*. Aunque éste es el más frecuente, existen otros serogrupos y especies capaces de ocasionar neumonía⁽⁶³⁾, lo que afecta a la rentabilidad de estas pruebas diagnósticas. Hasta ahora, las nuevas pruebas para detectar otras especies y serogrupos no han obtenido el éxito esperado. Inicialmente se emplearon técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) y EIA que no estaban al alcance de la mayoría de los laboratorios de microbiología. Sin embargo, en la actualidad, se han comercializado diversos métodos, incluyendo una ICT, similar a la del neumococo, que requiere menos equipamiento que los EIA y que se realiza de una forma sencilla y rápida

da (15 minutos)⁽⁶⁴⁾. Todos estos métodos diagnósticos tienen una gran especificidad (98-100%), aunque con sensibilidad variable (50-90%)⁽⁶²⁾, que depende fundamentalmente de las características clínicas del paciente; del momento en que se realiza la determinación; de la utilización o no de orina concentrada, en el caso de la técnica de ICT; y de la prevalencia de *L. pneumophila* serogrupo 1. El antígeno urinario aparece muy temprano en el curso de la enfermedad, pero puede persistir varias semanas –sobre todo en pacientes inmunodeprimidos–, e incluso ser detectable hasta un año después de la infección⁽⁶⁵⁾. También se ha publicado reactividad cruzada con otras bacterias que provocan infección bronquial en pacientes con bronquitis crónica⁽⁶⁶⁾. Actualmente, la detección de antígeno de *Legionella* en orina mediante ICT se ha convertido en el método de referencia para el diagnóstico precoz de la legionelosis, siendo fundamental, en este caso, la concentración y el tratamiento térmico de la orina para obtener una sensibilidad adecuada, a pesar de las 2-3 horas que puede requerir este proceso. Se recomienda su utilización en los episodios de neumonía grave; cuando ha fracasado el tratamiento con betalactámicos; en pacientes hospitalizados sin orientación diagnóstica inicial tras la tinción de Gram de esputo y/o antigenuria de neumococo; y en todos los casos de NAC que coincidan con la sospecha de un brote comunitario epidémico de legionelosis. En cualquier caso, el cultivo sigue siendo necesario para el diagnóstico de otros serogrupos de *L. pneumophila* y de otras especies de *Legionella*, así como para su tipificación molecular, imprescindible en la investigación de brotes epidémicos⁽⁸⁾.

Estudios serológicos

La medición serológica de una respuesta de anticuerpos específica tiene interés porque puede identificar patógenos que a menudo son difíciles de aislar en cultivos rutinarios, como los virus, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Coxiella burnetii*, y *L.*

pneumophila. Sin embargo, en la práctica clínica, los tests serológicos tienen un valor limitado porque para poder incriminar a un microorganismo como el agente etiológico de la neumonía, se requiere un incremento de al menos cuatro veces de los títulos de anticuerpos específicos entre la fase aguda y la convalescente (a las 4-9 semanas) de la enfermedad^(7,67). A pesar de todo, el comienzo insidioso y la lenta progresión de los síntomas en muchas neumonías con estas etiologías, permite la detección de un título elevado de anticuerpos en el momento del ingreso o a los pocos días del mismo⁽⁸⁾. En ocasiones, un título elevado de anticuerpos IgM específicos en presencia de enfermedad neumónica aguda puede tener utilidad diagnóstica, como sucede en el caso de *M. pneumoniae*. Lamentablemente, esta respuesta IgM se produce fundamentalmente en la primoinfección, por lo que es de escasa utilidad en las reinfecciones de la población adulta. Además, es necesario interpretar con cierta cautela este test por la persistencia de la IgM en el suero hasta seis meses tras la primoinfección⁽⁶⁷⁾. La técnica clásicamente utilizada para el diagnóstico de infección por *M. pneumoniae* es la fijación de complemento. El título de anticuerpos IgG empieza a incrementarse en la primera semana de la infección, su pico se alcanza en 3-4 semanas y, posteriormente, permanece estable durante varios meses antes de comenzar gradualmente a declinar hasta ser indetectable a los 2-3 años. Las crioaglutininas pueden estar elevadas en diversas infecciones, pero títulos iguales o superiores a 1:64 también son altamente sugestivos de infección por *M. pneumoniae*, lo que se puede observar en un 50-60% de los pacientes con neumonía por este microorganismo⁽⁶⁷⁾. Recientemente se han desarrollado técnicas de EIA para la determinación rápida de IgA, que permiten detectar niveles bajos de anticuerpos en la primera semana⁽⁶⁸⁾.

La microinmunofluorescencia (MIF) es la prueba serológica de elección para el diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae*. La mayoría de las infecciones en el adulto son reinfec-

ciones, lo que genera una respuesta débil o ausente de anticuerpos y dificultades en la interpretación de los resultados. Se han descrito falsos negativos por respuesta inmune pobre, por tratamiento antibiótico adecuado precoz, o por la existencia de factor reumatoide, por lo que la ausencia de anticuerpos, incluso varias semanas después de la neumonía, no excluye totalmente el diagnóstico. Un título de IgM $\geq 1/16$ se considera diagnóstico⁽⁷⁾ pero, al contrario de lo que sucede con *M. pneumoniae*, no suele ser de utilidad en la fase inicial de la enfermedad porque en la primoinfección la IgM puede tardar 3-4 semanas en aparecer. En general se considera altamente sospechoso de infección reciente un título de IgG $\geq 1/512$ o un incremento en sueros pareados de cuatro veces el título inicial de IgM o IgG⁽⁶⁷⁾.

El test de inmunofluorescencia indirecta (IFA) es el habitualmente utilizado para la detección de anticuerpos frente a *L. pneumophila*. Tiene una gran especificidad para serogrupo 1 (para otros serogrupos y especies hay mayor reactividad cruzada y el procedimiento no está estandarizado), pero sólo es positivo en 3 de cada 4 pacientes con legionelosis demostrada por cultivo. Aunque el tiempo medio de seroconversión es de 2 semanas, éste es muy variable y en la cuarta parte de los pacientes puede superar los dos meses. Por tanto, muchos casos de infección pueden no detectarse si las muestras de convalecencia se toman prematuramente, lo que explica la baja rentabilidad de la serología observada en algunos estudios⁽⁶³⁾. Se ha propuesto que un título aislado $\geq 1/256$ en la fase aguda es criterio de diagnóstico de presunción, aunque parece un dato poco valorable fuera de situaciones de epidemia, y sólo se ha encontrado en el 30% de los pacientes durante la fase aguda⁽⁶⁷⁾. La especificidad también es cuestionable y se han descrito falsos positivos con infecciones debidas a otras bacterias⁽⁸⁾. La respuesta IgM se produce de forma prácticamente simultánea a la de la IgG⁽⁶⁷⁾.

En definitiva, los estudios serológicos son útiles desde el punto de vista epidemiológico

o en ausencia de respuesta a betalactámicos pero, debido al retraso en la información que proporcionan y a que en más del 20% de los casos no se produce una seroconversión, estos estudios no son útiles en el manejo inicial de la neumonía.

Técnicas de biología molecular

La detección de ácidos nucleicos microbianos es el más moderno abordaje en el diagnóstico de las infecciones del tracto respiratorio inferior. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), están siendo activamente estudiadas en los últimos años y, en la actualidad, suponen una herramienta muy útil para el diagnóstico etiológico de numerosas infecciones y para el control de muchas de ellas, como es el caso de la determinación de la carga viral en infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C⁽⁶⁹⁾.

Estas técnicas se basan en la preparación de iniciadores o cebadores (*primers*) muy específicos, es decir, capaces de identificar secuencias de ADN únicas del microorganismo a estudiar, y que no están presentes ni en otros microorganismos ni en el genoma del huésped⁽⁶⁷⁾. Al contrario de lo que sucede con los métodos de diagnóstico microbiológico clásicos, los resultados obtenidos por estas técnicas no se afectan por la administración previa de antimicrobianos o por la presencia de otros patógenos, y tampoco dependen de la respuesta defensiva del huésped. Otras de sus características son: la precocidad (pueden obtener resultados positivos en fases muy tempranas de la infección), la rapidez (aportando diagnósticos en menos de una hora, en algunos casos), y una extraordinaria sensibilidad (que les permite detectar cantidades ínfimas de material genético del patógeno problema). No se precisa la viabilidad del microorganismo para obtener resultados positivos, aunque se están desarrollando métodos que suponen la amplificación de RNA, cuya positividad indicaría la presencia de patógeno viable. Son técnicas cada vez más mecanizadas que permi-

ten la detección, mediante PCR múltiple, de genomas de varios microorganismos respiratorios en una sola prueba; también es posible analizar diferencias en las secuencias de DNA ligadas a la susceptibilidad a antimicrobianos, por lo que estas técnicas permitirían, no sólo determinar qué organismo es el responsable de la neumonía, sino también su susceptibilidad antimicrobiana de una forma muy rápida; y, finalmente, son técnicas accesibles para la mayor parte de los laboratorios de microbiología⁽⁶⁹⁾. La gran sensibilidad del test puede acarrear problemas de especificidad porque: puede detectar genoma de patógenos potenciales colonizantes (neumococo, pe); de patógenos obligados que persisten en la vía aérea o en los tejidos durante un período de tiempo después de la infección (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, citomegalovirus, pe); y la muestra se puede contaminar, de forma relativamente fácil, en el laboratorio^(67,69). Por todo ello, se requiere el empleo de controles de amplificación adecuados, un cuidado exquisito para evitar la contaminación (*real-time* PCR), el desarrollo de protocolos estandarizados, como los publicados recientemente para *C. pneumoniae*⁽⁷⁰⁾, y el empleo de secuencias para la amplificación con especificidad comprobada. Los resultados también pueden mejorarse potencialmente mediante técnicas de cuantificación o empleando muestras no respiratorias (orina o suero)⁽⁶⁹⁾.

En general, estas pruebas añaden poco a las actualmente existentes para el diagnóstico de la neumonía neumocócica, y son incapaces de diferenciar entre colonización e infección cuando se emplean muestras respiratorias. Es obvio que el mayor rendimiento de estas técnicas puede conseguirse en el diagnóstico de patógenos que no colonizan habitualmente la vía aérea, como *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, o virus respiratorios, que han sido los más extensamente estudiados hasta el momento. Sin embargo, en la actualidad, el papel de estas técnicas se limita al diagnóstico de la tuberculosis.

Técnicas invasivas

Sólo están indicadas en las neumonías más graves, de curso fulminante o que no responden al tratamiento antibiótico empírico inicial⁽⁶⁻⁸⁾.

Aspiración transtraqueal

La aspiración transtraqueal se desarrolló como un procedimiento para obtener muestras de las vías aéreas inferiores evitando la contaminación por la flora orofaríngea. Consiste en la introducción, a través de la membrana cricotiroides, de una aguja que servirá de guía para introducir un catéter de polietileno, a través del cual se aspirarán secreciones respiratorias. Tiene una sensibilidad aceptable (44-95%), especialmente para bacterias anaerobias o microaerófilas, y su especificidad oscila entre un 68 y un 100%. Esta especificidad puede disminuir considerablemente en pacientes con una mayor tendencia a sufrir colonización de la vía aérea, como aquellos con bronquitis crónica o con bronquiectasias. En un 3-5% de los casos puede haber complicaciones serias y, obviamente, no se puede realizar en pacientes intubados, con bocio o cifosis cervical marcada. Tampoco es recomendable en casos de hipoxemia grave, diátesis hemorrágica significativa, tos incontrolable y cuando el paciente no colabora. En general, después de alcanzar una cierta popularidad, el interés en esta técnica diagnóstica ha desaparecido en la última década⁽⁷¹⁾.

Punción aspirativa transtorácica con aguja fina

La punción transtorácica para el diagnóstico de la neumonía se describió por primera vez en 1883⁽⁷¹⁾. Su uso ha estado restringido durante décadas a la investigación etiológica de la neumonía en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, en los últimos años ha resurgido el interés por este procedimiento diagnóstico. El tipo de aguja, el lugar de la punción y la profundidad de la misma, se seleccionan según los hallazgos radiológicos y, en general, el control fluoroscópico no suele ser necesario⁽⁷¹⁾. En la NAC, el cultivo del aspira-

do permite establecer el diagnóstico etiológico en un 33-80 % de los casos, según el paciente haya recibido o no tratamiento antibiótico. La sensibilidad aumenta si la muestra se procesa para la detección de antígenos y ácidos nucleicos microbianos. La especificidad de esta muestra es muy elevada dado que, en ella, los patógenos facultativos no pueden actuar como colonizadores. Sus complicaciones más frecuentes son el neumotórax (10 %) y la hemorragia (1-5 %), y no se recomienda su uso en pacientes ventilados, con enfisema bulloso o con poca reserva ventilatoria, con trastornos de la coagulación o que no colaboren. Actualmente, esta técnica puede estar indicada en la neumonía abscesificada o que no responde al tratamiento.

Técnicas broncoscópicas

Broncoaspirado

El broncoaspirado obtenido mediante el broncoscopio flexible puede cultivarse cuantitativamente, mostrando, con un umbral $\geq 10^6$ ufc/mL, una sensibilidad media de $76 \pm 9\%$, y con una especificidad de $75 \pm 28\%$ (72).

Catéter telescópado

Una de las técnicas diagnósticas más populares y que más literatura ha generado en las últimas décadas es el cepillo telescópado protegido o catéter telescópado (CT). Un crecimiento en el cultivo cuantitativo, igual o superior a 10^5 ufc/mL de la dilución de secreciones respiratorias obtenidas mediante el CT, es el umbral clásicamente aceptado para establecer el diagnóstico de neumonía cuando se emplea esta técnica. Al igual que el lavado broncoalveolar (LBA), esta técnica se ha empleado fundamentalmente en el diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NVM), con una sensibilidad que oscila entre un 33 % y un 100 % y una especificidad de un 50-100 % (73, 74). En nuestra experiencia, la sensibilidad del CT es, como mínimo, del 69 % y su especificidad, de al menos el 82 % (75). Es un método seguro y su principal indicación es en

aquellos casos con infiltrados radiológicos localizados o en situaciones de grave deterioro del intercambio gaseoso. El muestreo que se realiza con esta técnica es muy limitado y sería razonable pensar que, si utilizamos procedimientos que recojan secreciones respiratorias de un territorio pulmonar más amplio, podría mejorarse la eficacia diagnóstica.

Lavado broncoalveolar

El LBA explora una porción de parénquima pulmonar mayor que el CT, es más barato y permite, además, la determinación rápida de la presencia de organismos intracelulares, lo que puede ser de gran ayuda para seleccionar la antibioterapia empírica inicial antes de disponer de los resultados del cultivo (76). El procedimiento no está estandarizado y tampoco está establecida la cantidad de líquido que se debe instilar aunque, probablemente, ésta no debe ser inferior a 140 mL si se quieren recoger secreciones pulmonares periféricas. El volumen de secreciones respiratorias recuperadas se estima en algo más de 1 mL diluido en el líquido que se aspira, lo que viene a suponer un factor de dilución de 1/10-1/100, estableciéndose un umbral diagnóstico de 10^4 ufc/mL de al menos uno de los microorganismos aislados en el cultivo. Sin embargo, la carga bacteriana debe interpretarse en el contexto clínico específico de cada paciente (74). La sensibilidad del LBA varía según los estudios entre un 22 y un 100 % y su especificidad oscila entre un 45 y un 100 % (77). En nuestra experiencia, con un umbral diagnóstico de 10^5 ufc/mL, la sensibilidad del LBA es del 76 % y su especificidad, del 100 % (78). Como en el caso del CT, hay algunos factores que influyen en los resultados obtenidos con este procedimiento. Así, existen poblaciones especiales de pacientes en los que coexisten recuentos bacterianos relativamente altos en las vías respiratorias sin una reacción inflamatoria progresiva asociada, como es el caso de los pacientes con bronquitis crónica. Por otra parte, también ha de considerarse el momento evolutivo del cuadro clínico; la reproducibilidad de las téc-

nicas, el efecto dilucional en la recogida, los retrasos en el procesamiento de las muestras y, sobre todo, la antibioterapia de comienzo o modificación reciente⁽⁷⁴⁾. En general es un procedimiento bien tolerado y su principal indicación es en pacientes con infiltrados difusos, de evolución tórpida o cuando se sospecha la presencia de microorganismos oportunistas.

Otras técnicas no broncoscópicas

Tanto el aspirado bronquial como el CT y el LBA, se pueden realizar sin necesidad de broncoscopio y con resultados concordantes con los obtenidos con procedimientos endoscópicos⁽⁷⁹⁾. Las técnicas no broncoscópicas o ciegas se usan sobre todo en pacientes ventilados porque el tubo endotraqueal permite un fácil acceso a las vías aéreas inferiores. Son procedimientos menos invasivos que no precisan de personal específicamente entrenado para su realización, lo que las convierte automáticamente en métodos diagnósticos más baratos. Además, tienen menos riesgo y se pueden emplear en pacientes intubados con tubos de calibre reducido. No obstante, las técnicas broncoscópicas permiten la visualización del árbol traqueobronquial, lo que puede resultar útil desde el punto de vista diagnóstico⁽⁸⁰⁾.

Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar abierta o por videotoroscopia puede ser necesaria en casos muy seleccionados. En general, se reserva para pacientes muy graves en los que la obtención de un diagnóstico etiológico rápido puede tener importancia crítica.

BIBLIOGRAFÍA

- Spiteri MA, Cook DG, Clarke SW. Reliability of eliciting physical signs in examination of the chest. *Lancet* 1988; 1: 873-5.
- Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1453-9.
- Zalacaín R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J* 2003; 21: 294-302.
- Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 112-24.
- Metaly JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440-5.
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell G, et al. American Thoracic Society Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
- Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Jr., Musher DM, Whitney C. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
- MacFarlane J, Bosswell T, Douglas G, Finch R, Holmes W, Honeybourne D, et al. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001; 56 (Suppl 4): 1iv-64iv.
- Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 358-63.
- Albaum MN, Hill LC, Murphy M, LiYH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. *Chest* 1996; 110: 343-50.
- Ziskind MM, Schwarz MI, George RB, Weill H, Shames JM, Herbert SJ, et al. Incomplete consolidation in pneumococcal lobar pneumonia complicating pulmonary emphysema. *Ann Intern Med* 1970; 72: 835-9.
- Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenerger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *ARJ Am J Roentgenol* 1997; 169: 1347-53.
- Hash RB, Stephens JL, Laurens MB, Vogel RL. The relationship between volume status, hydration, and radiographic findings in the diagnosis of community-acquired pneumonia. *J Fam Pract* 2000; 49: 833-7.
- MacFarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community-acquired Legion-

- naires disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28-33.
15. Lahde S, Jartti, Broas M, Koivisto M, Syrjälä H. HRCT findings in the lungs of primary care patients with lower respiratory tract infection. *Acta Radiol* 2002; 43: 159-63.
 16. Tomiyama N, Müller NL, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, et al. Acute parenchymal lung disease in immunocompetent patients: Diagnostic accuracy of high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 1745-50.
 17. Castro A, Armengou A, Viejo AL, Peñarroja G, García F. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 334-9.
 18. Hansson LO, Hedlund JU, Orqvist A. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 111-8.
 19. Hedlund JU, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68-73.
 20. Simon L, Gauvin F, Anre K, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection < . A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
 21. Luyt CE, Guérin V, Combes A, Trouillet JL, Ben Ayed S, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 48-53.
 22. Mabie M, Wunderink RG. Use and limitations of clinical and radiological diagnosis of pneumonia. *Semin Respir Infect* 2003; 18: 72-9.
 23. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BD, Connolly CK. Prediction of microbial etiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. Thorax* 1989; 44: 1031-5.
 24. Ruiz A, Falguera M, Sacristán O, Vallverdú M, Cabré X, Pérez J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad: utilidad de la presentación clínica para la elección del tratamiento antibiótico. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 641-3.
 25. Skerrett SJ. Diagnostic testing to establish a microbial cause is helpful in the management of community-acquired pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 308-21.
 26. Rello J, Bodí M, Mariscal D, Navarro M, Díaz E, Gallego M, et al. Microbial testing and outcome of patients with severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123: 174-80.
 27. Theerthakarai R, El-Halees W, Ismail M, Solis RA, Khan A. Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119: 181-4.
 28. Arancibia F, Ewig S, Martínez J, Ruiz M, Bauer T, Marcos M, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154-60.
 29. Rosón B, Carratalà J, Verdaguier R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 869-74.
 30. Ewing S, Schlochtermeier M, Goke N, Niederman MS. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest* 2002; 121: 1486-92.
 31. García-Vázquez E, Marcos M, Mensa J, de Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1807-11.
 32. Fine MJ, Orloff JJ, Rihs JD, Vickers RM, Kominos S, Kapoor WN, et al. Evaluation of house-staff physicians' preparation and interpretation of sputum Gram stains for community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 189-98.
 33. Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr, Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J Med* 1996; 165: 197-204.
 34. Bandyopadhyay T, Gerardi DA, Metersky ML. A comparison of induced and expectorated sputum for the microbiological diagnosis of community-acquired pneumonia. *Respiration* 2000; 67: 173-6.
 35. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Ackroyd-Stolarz S, Dickinson G. Utility of blood cultures in the management of adults with com-

- munity acquired pneumonia discharged from the emergency department. *Emerg Med J* 2003; 20: 521-3.
36. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001; 95: 78-82.
 37. Glerant JCh, Hellmuth D, Schmit JL, Ducroix JP, Jounieaux. Utility of blood cultures in community-acquired pneumonia requiring hospitalization: influence of antibiotic treatment before admission. *Respir Med* 1999; 93: 208-12.
 38. Woodhead M, Mcfarlane JT. Local antibiotic guidelines for adult community-acquired pneumonia: a survey of UK hospital practice in 1999. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 141-3.
 39. Craven DE. Blood cultures for community-acquired pneumonia. Piecing together a mosaic for doing less. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 327-35.
 40. Waterer GW, Jennings SG, Wunderink RG. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1278-81.
 41. Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, Houck PM. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 342-7.
 42. Rosón B, Carratalá J, Fernández-Sabé N, Tubau F, Manresa F, Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502-8.
 43. Monro R, Neville S, Daley D, Mercer J. Microbiological aspects of an outbreak of Legionnaires' disease in south western Sydney. *Pathology* 1994; 26: 48-51.
 44. Garnett P, Brogan O, Lafong C, Fox C. Comparison of throat swabs with sputum specimens for the detection of Chlamydia pneumoniae antigen by direct immunofluorescence. *J Clin Pathol* 1998; 51: 309-11.
 45. Tapia O, Slepenskin A, Sevrioukov E, Hamor K, De la Maza LM, Peterson EM. Inclusion fluorescent-antibody test as a screening assay for detection of antibodies to Chlamydia pneumoniae. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 562-7.
 46. Tsutsumi H, Ouchi K, Ohsaki M, Yamanaka T, Kuniya Y, Takeuchi Y, et al. Immunochromatography test for rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections: comparison with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2007-9.
 47. Pérez-Ruiz M, Fernández-Roldán C, Navarro-Martí JM, Rosa-Fraile M. Evaluación preliminar de nuevos métodos de detección de antígeno para el diagnóstico rápido de virus respiratorio sincitial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 602-3.
 48. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 1749-59.
 49. Docchez AR, Avery OT. The elaboration of specific soluble substance by pneumococci during growth. *J Exp Med* 1917; 26: 477-93.
 50. Boersma WG, Holloway Y. Clinical relevance of pneumococcal antigen detection in urine. *Infection* 1992; 20: 270-1.
 51. Henney JE. Quick tests for pneumonia. *JAMA* 1999; 282: 1218.
 52. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2810-3.
 53. Domínguez J, Galí N, Blanco S, Pedrosa P, Prat C, Matas L, et al. Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243-9.
 54. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirrett S, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3495-8.
 55. Marcos MA, Jiménez de Anta MT, Puig de la Bellacasa J, González J, Martínez E, García E, et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003; 21: 209-14.
 56. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalá J, Verdaguier R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax Now) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 222-6.
 57. Domínguez J, Blanco S, Rodrigo C, Azuara M, Galí N, Mainou A, et al. Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic

- graphic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2161-3.
58. Murdoch DR, Laing RT, Cook JM. The NOW S pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 153-4.
 59. Kelley R, Keyserling H. Antigen excretion in the urine after pneumococcal vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 720.
 60. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Buskens E, Schneider MM, Hoepelman IM. Algorithm to determine cost savings of targeting antimicrobial therapy based on results of rapid diagnostic testing. *J Clin Microb* 2003; 41: 4708-13.
 61. Berdal BP, Farshy CE, Feely JC. Detection of *Legionella pneumophila* in urine by enzyme-linked immunospecific assay. *J Clin Microbiol* 1979; 9: 575-8.
 62. Domínguez J, Galí N, Matas L, Pedrosa P, Hernández A, Padilla E, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of *Legionella* antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 896-8.
 63. Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. *Legionella* and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am J Med* 2001; 110: 41-8.
 64. Weber PC, Yzerman EP, Kuyper EJ, Speelman P, Dankert J. Rapid diagnosis of Legionnaires' disease using an immunochromatographic assay for *Legionella pneumophila* seogroup 1 antigen urine during an outbreak in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2738-9.
 65. Sopena N, Sabriá M, Pedro-Botet ML, Reynaga E, García Núñez M, Domínguez J, et al. Factors related to persistence of *Legionella* urinary antigen excretion in patients with legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 845-8.
 66. Roig J, Soler X, Domingo C, de Celis G. Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 504-5.
 67. Bello S, Chacón E, Hernández A. Técnicas no invasivas en el diagnóstico de las neumonías. *Arch Bronconeumol* 1998; 34 (Suppl 2): 31-40.
 68. Watkins-Riedel T, Stanek G, Daxboeck F. Comparison of SerMP IgA with four commercial assays for serodiagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40: 21-5.
 69. Gutiérrez Zufiaurre MN, García Rodríguez JA. Nuevas técnicas de diagnóstico rápido en la neumonía adquirida en la comunidad. *Pulmón* 2005; 5: 3-14.
 70. Murdoch DR. Nuclei acid amplification test for the diagnosis of pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1162-70.
 71. Skerrett SJ. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 531-48.
 72. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117 (Suppl 2): 195S-197S.
 73. Baughman RP. Protected-specimen brush technique in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117 (Suppl 2): 203S-206S.
 74. Rodríguez de Castro F, Solé J, López A. Invasive versus non-invasive techniques for diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Clin Pulm Med* 2002; 9: 198-205.
 75. Rodríguez de Castro F, Solé-Violán J, Lafarga B, Caminero J, Manzano JL. Reliability of the bronchoscopic protected catheter brush in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1991; 19: 171-5.
 76. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Rey A, Martín JC, Cabrera P. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106: 889-94.
 77. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117 (Suppl 2): 198S-202S.
 78. Solé-Violán J, Rodríguez de Castro F, Caminero J, Bordes A, Manzano JL. Comparative efficacy of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheter in the diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1993; 103: 386-90.
 79. Campbell GD. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117 (Suppl 2): 207S-211S.
 80. Timsit JF, Misset B, Azoulay E, Renaud B, Garrouste-Oregas M, Carlet J. Usefulness of airway visualization in the diagnosis of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1996; 110: 172-9.