

2019

EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR GÉRMENES ATÍPICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA PERUANO

Alonso Soto
sotosolari@gmail.com

Follow this and additional works at: <https://inicib.urp.edu.pe/rfmh>



Part of the [Health Information Technology Commons](#), and the [Public Health Commons](#)

Recommended Citation

Soto, Alonso (2019) "EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR GÉRMENES ATÍPICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA PERUANO," *Revista de la Facultad de Medicina Humana*: Vol. 19: Iss. 4, Article 7.
Available at: <https://inicib.urp.edu.pe/rfmh/vol19/iss4/7>

This Article is brought to you for free and open access by INICIB-URP. It has been accepted for inclusion in Revista de la Facultad de Medicina Humana by an authorized editor of INICIB-URP.

EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR GÉRMENES ATÍPICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA PERUANO

EVALUATION OF THE PREVALENCE OF INFECTION BY ATYPICAL GERMS IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN A PERUVIAN REFERENCE HOSPITAL

Alonso Soto^{1,2,a}

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de infección por gérmenes atípicos evaluada mediante la determinación de anticuerpos IgM en casos de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos inmunocompetentes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. **Métodos:** Se evaluaron a aquellos pacientes adultos inmunocompetentes que acudieron a la emergencia del Hospital Hipólito Unanue con neumonía adquirida en la comunidad entre setiembre del 2008 y enero del 2009. Se tomaron muestras de sangre para realizar serología para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* mediante la detección de niveles de inmunoglobulina M determinados por prueba de ELISA. **Resultados:** Se reclutaron 85 pacientes. La edad promedio fue de $65,33 \pm 21,43$ años. Se encontraron 3 casos de pacientes con serología positiva a IgM frente a *M. pneumoniae* y 1 caso positivo a *C. pneumoniae*. Los títulos de anticuerpos contra *M. pneumoniae* tuvieron una correlación altamente significativa con la edad ($r=-0,28$; $p<0,01$). se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los índices de anticuerpos IgM frente a *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* ($r=0,29$; $p<0,01$). **Conclusión:** La infección por gérmenes atípicos no parece ser una condición frecuente en pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Se deben realizar estudios en poblaciones mayores utilizando serología pareada o estudios moleculares, incluyendo pacientes ambulatorios a fin de definir el rol de patógenos atípicos en casos de neumonía a nivel nacional.

Palabras clave: Neumonía; *Mycoplasma pneumoniae*; *Chlamydia pneumoniae*. (fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of infection due to atypical microorganisms in cases of community-acquired pneumonia in adult immunocompetent patients seeking attention in the Hospital Nacional Hipolito Unanue. **Methods:** Adult immunocompetent patients seeking medical attention in the emergency ward of Hospital Hipolito Unanue with diagnosis of community-acquired pneumonia were evaluated between september 2008 and january 2009. Blood samples were drawn for *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* serology, by the detection of M Inmunoglobulin by ELISA technique. **Results:** We recruited 85 patients. The average age was 65.33 ± 21.43 years. We found 3 cases with positive IgM serology against *M. pneumoniae* and 1 case positive against *C. pneumoniae*. The antibody titers against *M. pneumoniae* had a highly significant correlation with the age ($r=-0.28$; $p<0.01$). We also found a statistically significant difference between the titers of antibodies against *M. pneumoniae* and those correspondent to *C. pneumoniae* ($r=0.29$; $p<0.01$). **Conclusion:** Infection due to atypical microorganisms doesn't seem to be a frequent condition in inpatients with diagnosis of community-acquired pneumonia. Research in larger populations, including outpatients should be done, in order to define the role of atypical pathogens in cases of pneumonia at a national level.

Key words: Pneumonia; *Mycoplasma pneumoniae*; *Chlamydia pneumoniae*. (source: MeSH NLM)

¹ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma, Lima-Perú.

² Departamento de Medicina, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima-Perú.

^a Médico Internista. PhD in Health Sciences.

Citar como: Alonso Soto. Evaluación de la prevalencia de infección por gérmenes atípicos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en un hospital de referencia peruano. Rev. Fac. Med. Hum. Octubre 2019; 19(4):31-37. DOI 10.25176/RFMH.v19i4.2194

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo una de las causas más importantes de morbimortalidad a nivel mundial¹. En el Perú, las infecciones respiratorias bajas vienen representando la primera causa de mortalidad durante las últimas tres décadas.

La etiología de la NAC es de capital importancia al momento de tomar las decisiones con respecto a la terapéutica más apropiada. Sin estudios locales, la terapia empírica en neumonía resulta usualmente ser una extrapolación de las recomendaciones establecidas en guías desarrolladas en medios con realidades completamente distintas a la nuestra y probablemente con una bacteriología particular distinta a la nacional. Así, es imperiosa la necesidad de contar con estudios nacionales destinados a aclarar la bacteriología de los casos de NAC atendidos en nuestros hospitales.

La causa más frecuente de NAC según múltiples estudios a nivel internacional y en el ámbito latinoamericano y local es la infección por *Streptococcus pneumoniae*.^{2,3} Muchas series mencionan como otro organismo prevalente al *Mycoplasma pneumoniae* llegando incluso a superar al neumococo en neumonías no severas⁴. Otras bacterias relacionadas incluyen al *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* y bacilos entéricos gran negativos⁵.

Uno de los aspectos de mayor discusión en el diagnóstico de la NAC ha sido la terapia empírica inicial (cuando aún no se cuenta con los resultados de los estudios microbiológicos), la cual debe basarse en la bacteriología prevalente de la comunidad de donde proviene el paciente. La amoxicilina constituye la terapia empírica inicial para casos de NAC de manejo ambulatorio según las recomendaciones de la British Thoracic Society⁶, el National Institute for Health and Care Excellence⁷, y a nivel local las recomendaciones de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales⁸. Si bien es cierto que la amoxicilina puede ser utilizada como monoterapia, dicho antibiótico no posee acción frente a los gérmenes denominados atípicos como lo son *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Por ello muchas guías sugieren la adición de fármacos con actividad frente a atípicos como macrólidos o doxiciclina⁹. Sin embargo, al no existir estudios nacionales sobre la prevalencia de gérmenes atípicos, la utilidad de la adición de fármacos con cobertura frente a dichos patógenos continuará siendo una interrogante desde el punto de vista terapéutico.

En cuanto a la neumonía con indicación de anejo hospitalario, se indica una cobertura más amplia. El beneficio de adicionar tratamiento para micoplasma y clamidia no está establecido. Sin embargo, se suele añadir cobertura frente a atípicos por la posibilidad de legionella, patógeno asociado a neumonías severas^{6,7,9}.

Por lo expuesto, es imprescindible realizar estudios basados en casuística nacional que permitan establecer algoritmos terapéuticos racionales. En nuestro medio, lamentablemente no existen estudios suficientes en adultos para poder establecer conclusiones, aunque un estudio en niños sugiere una frecuencia de hasta el 30% de gérmenes atípicos¹⁰.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de infección por gérmenes atípicos en casos de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos inmunocompetentes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue entre agosto del 2008 a enero del 2009.

MÉTODOS

Tipo de estudio, población y muestra

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. El Universo de pacientes estuvo constituido por aquellos pacientes que acudieron a la emergencia y servicios de hospitalización del Hospital Hipólito Unanue durante los meses de agosto del 2008 a enero del 2009.

En base a una proporción de prevalencia de atípicos del 10% (con un intervalo de confianza al 95% de 0,05 a 0,15), la muestra calculada basada en la aplicación de la fórmula para intervalos de confianza de proporciones $[IC = p \pm z \sqrt{(p)(q)/n}]$ fue de 75 pacientes (donde $IC = 0,05 - 0,15$, $z = 1,96$, $p = 0,1$, $q = 0,9$).

Muestreo y reclutamiento de pacientes

Se reclutaron en forma sucesiva a los pacientes que acudan al Hospital Nacional Hipólito Unanue procedentes de emergencia, hospitalización y consultorios externos de medicina y neumología que cumplieron los criterios de inclusión y accedieron a otorgar su consentimiento informado en forma sucesiva hasta completar el tamaño muestral especificado.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de neumonía adquirida en la comunidad en base a los siguientes criterios: tiempo de enfermedad de menos de 10 días; dos de los siguientes síntomas: fiebre, tos con expectoración, dificultad respiratoria o dolor

pleurítico; hallazgos anormales localizados en el examen físico (estertores crepitantes, broncofonía o pectoriloquia) o radiografía de tórax que muestre hallazgos anormales compatibles con neumonía: Infiltrado alveolar localizado o patrón intersticial difuso y que consintieran participar en el estudio. Se excluyeron pacientes menores a 18 años, pacientes con tuberculosis o infección VIH, gestación, a radiografía de tórax con presencia de infiltrado sugerente de tuberculosis (milia, cavernas o apical localizado).

Procedimientos

Luego de obtener el consentimiento informado, se realizó el llenado de una ficha conteniendo datos epidemiológicos y clínicos de interés. Se tomaron muestras de sangre para realizar serología para Mycoplasma pneumoniae y Chlamydia pneumoniae mediante la detección de niveles de inmunoglobulina M determinados por prueba de ELISA. Los pacientes fueron citados para realizar las serologías de suero convaleciente dos semanas después de la toma correspondiente a la infección aguda. Los pacientes fueron reevaluados a las 72 horas de iniciada la terapia antibiótica empírica, al alta en casos de pacientes hospitalizados y a los 14 días.

Análisis estadístico

Las variables numéricas se presentan como media ± desviación estándar (o medianas y rangos intercuartil en distribuciones no normales) o como las frecuencias y porcentajes para aquellas en escala nominal. Para

el análisis bivariado, las variables cualitativas serán analizadas por la prueba del Chi cuadrado (x2) y las variables cuantitativas por la t de Student o por la prueba de Wilcoxon Mann Whitney en caso de distribución no normal. Asimismo, se realizó un análisis secundario evaluando la asociación de las variables planteadas con los títulos de las serologías para atípicos. Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas con un valor de p<0,05. Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico STATA v11 .

Aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. Se empleó un consentimiento informado realizado por escrito a fin de documentar plenamente la participación voluntaria de los pacientes. En caso de pacientes analfabetos, se consignó la firma conjunta de un familiar que atestigüe el haber brindado la información pertinente.

RESULTADOS

Se reclutaron 85 pacientes. La media de la edad fue de 65,33 años con una desviación estándar de 21,43 años. Se encontró una mayor proporción (sin significancia estadística) del sexo masculino: 55,1 vs 44,9%. El mayor porcentaje de pacientes fueron procedentes del distrito del Agustino (figura 1).

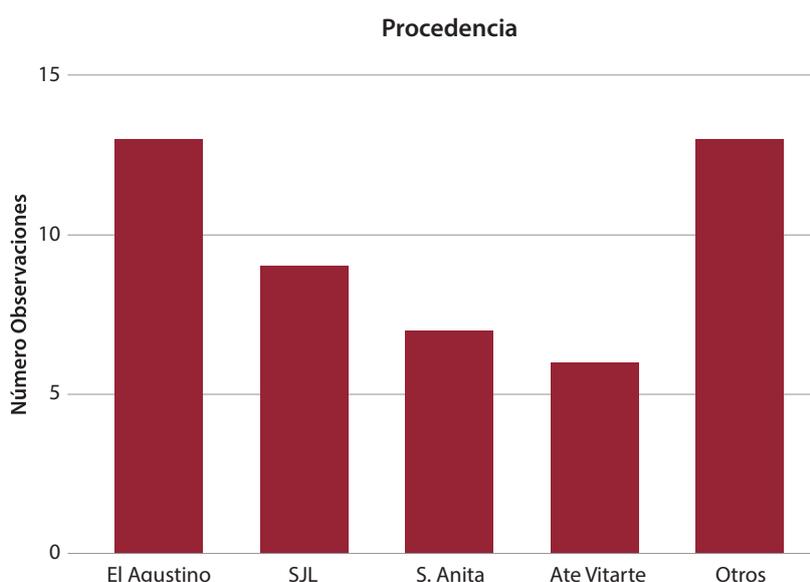


Figura 1. Distribución de pacientes de acuerdo a lugar de procedencia.

Al examen físico se encontraron anomalías en el examen de tórax y pulmones (presencia de estertores crepitantes) en 91,8% de casos de pacientes con neumonía y una mediana de temperatura de

37,6°. 95,9% de casos mostraron anomalías demostrables en la radiografía de tórax. La tasa de letalidad observada fue del 14,3% Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población.

Variable	Valor
Edad	65,36 +/- 21,43
Sexo masculino	35 (41,11%)
Temperatura (mediana y RIC)	37,6 (0,4)
Hallazgos anormales en el examen físico	63 (74,12%)
Recuento de leucocitos (mediana y RIC)	12000 (5890)
Radiografía de tórax anormal	74 (87,06%)
Pacientes fallecidos	10 (11,76%)

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de serología para gérmenes atípicos

Mycoplasma pneumoniae

Se encontraron 2 resultados positivos en la serología inicial para *M.pneumoniae* mientras que de los 8 pacientes en los que se realizó la serología convaleciente a las dos semanas de obtenida la primera muestra se encontró un caso positividad (con una muestra inicial negativa). En una submuestra aleatoria de pacientes se realizó una serología para la detección de anticuerpos IgG. De los 25 pacientes incluidos se encontraron 18 (72%) resultados positivos 1 (4%) indeterminados y 6 (24%) negativos

Chlamydia pneumoniae

Se encontró un resultado positivo y un resultado indeterminado en la serología inicial. En la serología de control realizada en 8 de los pacientes inicialmente negativos no se encontró ningún resultado positivo.

Se realizó un análisis secundario correlacionando los títulos de las serologías con las variables estudiadas. Los títulos de anticuerpos contra *M.pneumoniae* tuvieron una correlación altamente significativa con la edad ($r=-0,28$; $p<0,01$) (Figura 3)

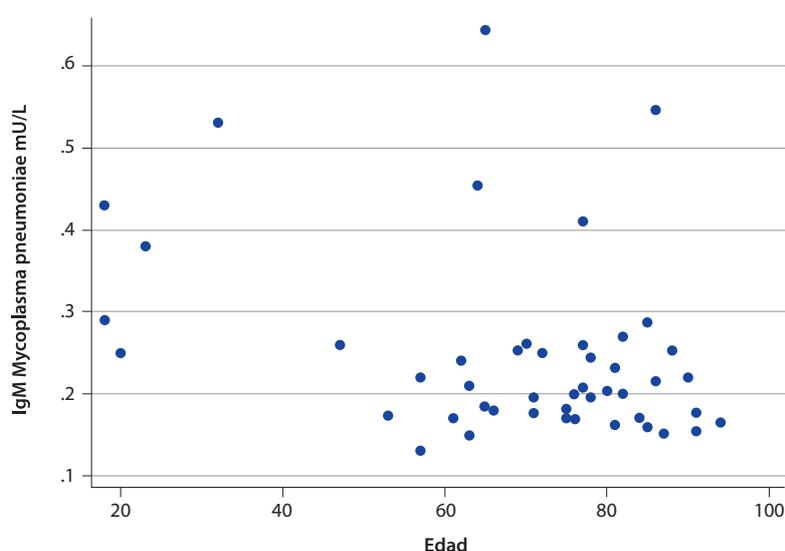


Figura 2. Títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* y edad.

ARTÍCULO ORIGINAL

En cuanto a la serología para *M. pneumoniae* no se encontraron diferencias entre los títulos de anticuerpos al evaluar su posible asociación con el sexo del paciente ($p=0,19$), anormalidades en el examen físico ($p=0,39$), anormalidades en la radiografía de tórax ($p=0,09$), presencia de infiltrados alveolares ($p=0,71$), infiltrados intersticial en la radiografía de tórax ($p=0,41$) o sobrevida del paciente ($p=0,79$). No se encontró diferencias de acuerdo al distrito de procedencia del paciente ($p=0,95$). No se encontró correlación entre los índices de anticuerpos y la temperatura del paciente ($p=0,58$) o su cifra de leucocitos ($p=0,82$). En cuanto a la serología para *C. pneumoniae* no se encontraron diferencias entre los

títulos de anticuerpos al evaluar su posible asociación con el sexo del paciente ($p=0,38$), anormalidades en el examen físico ($p=0,23$), presencia de infiltrados alveolares ($p=0,71$) o intersticiales ($p=0,41$) en la radiografía de tórax (o sobrevida del paciente ($p=0,30$). No se encontró diferencias de acuerdo al distrito de procedencia del paciente ($p=0,53$). No se encontró correlación entre los índices de anticuerpos y la edad del paciente ($p=0,45$) temperatura del paciente ($p=0,72$) o su cifra de leucocitos ($p=0,75$).

Finalmente, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los índices de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* ($r=0,29$; $p<0,01$) (Figura 4).

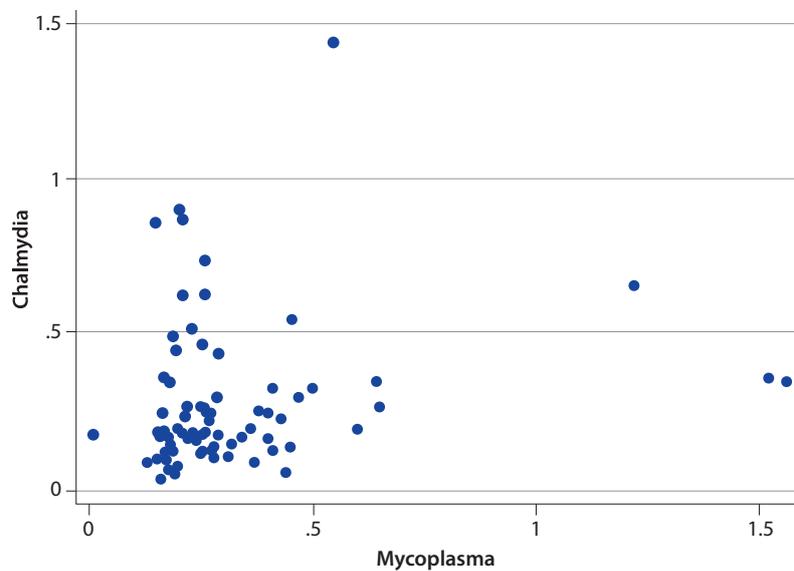


Figura 3. Correlación entre los títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*.

Se realizó el análisis multivariado entre los títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, encontrándose que la asociación estadísticamente significativa observada en el análisis divariado se

mantuvo luego de ajustarla por la edad y sexo del paciente. Los resultados del modelo de regresión logística se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Modelo de regresión lineal múltiple para la correlación de títulos de anticuerpos frente a *M.pneumoniae* y *C.pneumoniae*.

	Coefficiente beta (IC95%)	Valor de p
Anticuerpos vs. <i>M.pneumoniae</i>	0.31(0.04;0.58)	0.03
Edad	0.002 (-0.001;0.005)	0.13
Sexo	0.07 (-0.03;0.16)	0.19

Resultados basados en el modelo de regresión lineal múltiple considerando como variable independiente los títulos de anticuerpos frente a *Chlamydia pneumoniae* ($R^2=0.078$ $F=0.08$).

DISCUSIÓN

La neumonía constituye uno de los principales diagnósticos de ingreso en pacientes hospitalizados. En nuestra experiencia, la cobertura frente a gérmenes atípicos en base al uso de nuevos macrólidos representa una constante en las emergencias y servicios de hospitalización de la mayoría de hospitales en Lima Metropolitana. Sin embargo, debe reconocerse que el costo de estos fármacos es elevado y esto puede ser una barrera para lograr completar el tratamiento. En nuestro medio, no existen estudios que documenten la existencia de infección por atípicos en casos de neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Las guías de manejo de la American Thoracic Society (ATS) e Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁹ y de la Asociación Latinoamericana de Tórax¹¹ sugieren la cobertura para atípicos con un fuerte grado de recomendación, mientras que las guías de la BTS⁶ y NICE⁷, al igual que la guía peruana de la SPEIT⁸ continúan recomendando betalactámicos como fármaco de primera línea sin necesariamente incluir cobertura frente a atípicos.

Nuestros resultados preliminares indican una baja prevalencia de gérmenes atípicos en los casos de neumonía adquirida en la comunidad durante los meses de agosto a diciembre en pacientes hospitalizados en el Hospital Hipólito Unanue. Este hallazgo no significa necesariamente que se deba descartar a los gérmenes atípicos como causantes de neumonía. En particular, es conocida la fluctuación estacional e incluso anual de la prevalencia de infección por *Mycoplasma pneumoniae*.¹² Como hallazgos relevantes adicionales se encontraron una asociación negativa entre la edad y los índices de anticuerpos frente a *M. pneumoniae*. Esto es concordante con la mayoría de reportes que señalan la mayor prevalencia de neumonía por micoplasma en grupos etáreos jóvenes. Considerando que nuestra población es mayoritariamente compuesta por adultos mayores, es explicable la baja prevalencia de infección por *M. pneumoniae*. Sin embargo, podría deberse también a una menor respuesta inmunológica en ancianos. Nuestro estudio no evidenció correlación entre los títulos de serología para *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae* con ninguno de los parámetros evaluados en el examen físico, tipo de infiltrado en la radiografía de tórax o sobrevida del paciente. Al respecto, es importante recalcar que muchos estudios han demostrado la falta de asociación de anomalías clínicas o radiológicas asociadas a la infección por gérmenes atípicos; por lo cual el término "neumonía atípica", inicialmente acuñado

para identificar casos con síntomas prominentes de vías respiratorias superiores e infiltrados intersticiales en la radiografía de tórax ha sido dejado de lado, prefiriéndose el término de neumonía por agentes atípicos.

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los títulos de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* independientemente de la edad y sexo del paciente. Probablemente se deba a la inducción de respuestas inmunológicas inespecíficas que generen una respuesta generalizada de producción de anticuerpos con reactividad cruzada.

Una limitante de nuestro estudio es la baja proporción de pacientes en los que se logró realizar una serología de control esto debido fundamentalmente a las pérdidas en el seguimiento y a las muertes. Aunque nosotros no hemos podido lograr la realización de serologías seriadas consideramos que los datos de nuestro estudio representan una contribución a la epidemiología nacional al tratarse de uno de los pocos estudios nacional orientado a la búsqueda de gérmenes atípicos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de NAC.

Otro aspecto interesante es que en un subgrupo de pacientes se logró realizar serología de tipo IgG para *M. pneumoniae* encontrándose una alta prevalencia de títulos sugerentes de exposición previa al germen. Es decir, a pesar de existir una exposición frecuente en la población, los casos de neumonía que requieren hospitalización presentarían una baja prevalencia de infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Dentro de los gérmenes atípicos además de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* se encuentra *Legionella pneumophila*, la cual generalmente se asocia a cuadros de mayor severidad^{8,13}. Sin embargo, en el Perú aún no se han descrito casos autóctonos.

Pese a la falta de evidencia de estudios a nivel nacional, y posiblemente en gran medida debido a la creciente presión de la industria farmacéutica, el tratamiento para las neumonías adquiridas en la comunidad suele basarse en el uso de las fluoroquinolonas de espectro ampliado frente a neumococo (mal llamadas fluoroquinolonas "respiratorias") pese a que su uso en infecciones respiratorias bajas comunes debería ser excepcional¹⁴. Más aun, muchos médicos consideran obsoleto o inefectivo el uso de fármacos como amoxicilina o doxiciclina. Considerando los enormes costos en términos monetarios y de desarrollo de resistencia bacteriana a los que puede llevar estas decisiones, es imprescindible definir la elección de agentes quimioterapéuticos eficaces y asequibles

para nuestra población. Nuestros hallazgos refuerzan la necesidad de realizar estudios locales a mayor escala de naturaleza multicéntrica tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados para definir la necesidad de emplear antimicrobianos con cobertura frente a gérmenes atípicos. Por otro lado, resulta evidente la necesidad de la realización de ensayos clínicos que comparen esquemas de antibioticoterapia con y sin cobertura frente a gérmenes atípicos dada la evidencia poco concluyente sobre la utilidad de adicionar cobertura antibiótica frente a estos agentes¹⁵.

CONCLUSIÓN

Nuestro estudio sugiere una prevalencia relativamente baja de infección por gérmenes atípicos en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. Se deben realizar estudios a mayor escala que permitan evaluar la prevalencia real de infección por gérmenes atípicos incluyendo variaciones

estacionales, así como ensayos clínicos en los cuales se compare el uso de betalactámicos en comparación con la asociación de betalactámicos y macrólidos

Agradecimientos

A la Dra. Vilma Acurio por la ayuda en el procesamiento de muestras. A los Dres. Manuel Montellanos y Marita Astocondor por su colaboración en el reclutamiento de pacientes.

Contribuciones de autoría: El autor participó en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

Recibido: 20 de marzo 2019

Aprobado: 29 de agosto 2019

Correspondencia: Alonso Soto.

Dirección: Cesar Vallejo 1390, El Agustino 15007

Teléfono: (01) 3625700

Correo: sotosolari@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am* 2019;103(3):487-501.
- Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, for the AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS ONE* 2013; 8(4): e60273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060273>
- Cullotta AR, Kalter HD, Delgado J, et al. Antimicrobial Susceptibilities and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from a Low Socioeconomic Area in Lima, Peru. *Clin Vaccine Immunol* 2002;9(6):1328-31.
- Beović B, Bonač B, Keše D, et al. Aetiology and Clinical Presentation of Mild Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(10):584-91.
- Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: A literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014;33(7):1065-79.
- Lim WS, Baudouin S, George R, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: Update 2009. *Thorax* 2009;64:iii1-iii5.
- National Institute for Health and Care Excellence. Diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults [Internet]. NICE; 2014 [fecha de acceso 2019 Jul 7]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191/evidence>
- Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y tropicalces, Organización Panamericana de la Salud. Neumonía Adquirida en la Comunidad en Adultos [Internet]. Lima: 2009 [fecha de acceso 2019 Jul 7]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/2418.pdf>
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett J, Campbell G, Dean N 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: S27-72.
- Francisco MCJ. Gérmenes atípicos en niños con neumonía adquirida en la comunidad. *Acta Médica Peru* 2012; 29(1):17-22.
- Miravittles M, Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol* 2013;37(8):340-8.
- Chen ZR, Yan YD, Wang YQ, Zhu H, Shao XJ, Xu J, et al. Epidemiology of community-acquired *Mycoplasma Pneumoniae* respiratory tract infections among hospitalized Chinese children, including relationships with meteorological factors. *Hipokratia* 2013; 17(1):20-26.
- Chahin A, Opal SM. Severe Pneumonia Caused by *Legionella pneumophila*: Differential Diagnosis and Therapeutic Considerations. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(1):111-21.
- Richards GA, Brink AJ, Feldman C. Rational use of the fluoroquinolones. *South African Med J* 2019;109(6):378.
- Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, Gafter-Gvili A, Vidal L, Paul M, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 [Fecha de acceso 2019 Jul 11];(9). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004418.pub4>