

Protocolos de Patología respiratoria

Tratamiento empírico de la neumonía adquirida en la comunidad

C. PÉREZ MÉNDEZ

Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Gijón

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la primera causa de mortalidad infantil en los países en vías de desarrollo⁽¹⁾. En los países desarrollados su evolución es habitualmente favorable⁽²⁾ pero presenta una morbilidad considerable. En España, se ha estimado una incidencia entre los niños menores de 5 años de 30 casos/1.000 niños/año en Atención Primaria⁽³⁾ y de 4 ingresos hospitalarios/1.000 niños/año⁽⁴⁾.

El diagnóstico etiológico de la neumonía es difícil en la mayoría de los casos en la práctica clínica habitual por lo que el inicio del tratamiento es siempre empírico.

Grupos de expertos en distintos países han publicado recomendaciones para el tratamiento empírico de la NAC en pediatría (Tabla I)⁽⁵⁻⁸⁾. Todas tienen en común que recomiendan la elección de un antibiótico beta-lactámico o un macrólido en función de la edad del niño y de que el niño presente una clínica sugestiva de neumonía neumocócica o atípica; las más recientes⁽⁶⁾ ponen el énfasis en que lo prioritario es garantizar el tratamiento adecuado de la infección por neumococo.

Aunque algunos expertos^(7,9-11) creen posible la observación sin tratamiento de niños con neumonía presumiblemente vírica (en niños pequeños con afectación leve) otros, considerando las dificultades para diferenciar en la práctica clínica entre las neumonías causadas por virus y las cau-

sadas por bacterias, creen razonable el tratamiento en todos los casos^(6,12-14), práctica habitual en nuestro país; en un estudio realizado en los servicios de Urgencias de once hospitales españoles, más del 90% de los niños recibieron tratamiento antibiótico⁽¹⁵⁾.

El objetivo de esta revisión es valorar cuál es el tratamiento antibiótico empírico de elección para la NAC en un niño inmunocompetente; para eso intentaremos responder antes a las siguientes preguntas:

1. ¿Qué gérmenes causan NAC en la edad pediátrica?
2. ¿Podemos hacer un diagnóstico etiológico en función de las características clínicas, radiológicas y de laboratorio?
3. ¿Cuál es el patrón de sensibilidad a antibióticos de los gérmenes implicados en la NAC pediátrica?
4. ¿Tiene la misma importancia el retraso en el inicio del tratamiento correcto sea cual sea el germen causante de la neumonía?

¿QUÉ GÉRMENES CAUSAN NAC EN LA EDAD PEDIÁTRICA?

La tabla II presenta la etiología de la NAC en series recientes en las que se ha investigado de forma intensiva la mayoría de los posibles agentes etiológicos^(2,16-18). La tabla III muestra la etiología en los distintos grupos de edad⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

De estos datos es importante resaltar los siguientes hechos: 1) en los primeros años de vida los virus son los

Correspondencia: Carlos Pérez Méndez. Servicio de Pediatría. Hospital de Cabueñes. Camino de los Prados, 395. 33203 Gijón
Correo electrónico: perezmendez.carlos@gmail.com

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. GUÍAS CLÍNICAS PARA EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD⁽⁵⁻⁸⁾.

España ⁽⁵⁾	Francia ⁽⁶⁾	Reino Unido ⁽⁷⁾	Canadá ⁽⁸⁾
1-3 meses: Ampicilina + Cefotaxima	< 3 años: Amoxicilina dosis altas	< 5 años: Amoxicilina	1-3 meses: Afebril: macrólido Febril: cefuroxima
3 meses-5 años: Amoxi-clavulánico o Cefuroxima	>3 años: Sugestivo de neumococo: Amoxicilina Sugestivo de atípica:	> 5 años: Macrólido	3 meses-5 años: Ambulatorio: Amoxicilina o macrólido Hospitalizado: Ampicilina o Cefuroxima
> 5 años: Macrólido	Macrólido		>5 años: Ambulatorio: macrólido. Hospitalizado: Macrólido con/sin betalactámico

TABLA II. ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD^(2,16-18).

Autor, año de publicación	País	<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	Virus	Mixta
Michelow, 2004 ⁽¹⁶⁾	Estados Unidos	44%	14%	9%	45%	23%
Baer, 2003 ⁽¹⁷⁾	Suiza	ND	32%	8%	ND	ND
Juven, 200 ⁽⁴²⁾	Finlandia	39%	6%	3%	57%	29%
Don, 2005 ⁽¹⁸⁾	Italia	24%	12%	ND	43%	18%

TABLA III. ETIOLOGÍA DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE EDAD⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Autor, año de publicación	País	Edad	<i>M. pneumoniae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	Virus
Don, 2005 ⁽¹⁸⁾	Italia	<2 años	5%	5%	21%	32%
		2-5 años	18%	0	16%	25%
		> 5 años	47%	18%	18%	5%
Heiskanen-Kosma, 1998 ⁽¹⁹⁾	Finlandia	< 4 años	4%	1%	24%	37%
		5-9 años	30%	13%	36%	21%
		> 9 años	51%	35%	31%	4%
Wubbel, 1999 ⁽²⁰⁾	EEUU	< 4 años	6%	2%	33%	28%
		5-9 años	7%	9%	14%	10%
		> 9 años	14%	14%	29%	0

principales agentes etiológicos de la NAC; 2) *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, aunque presentes ya de forma ocasional en los lactantes y preescolares, son poco frecuentes antes de los 2-5 años de edad; su importancia va creciendo a medida que aumenta la edad del niño y son los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en el niño mayor y el adolescente; 3) *Streptococcus pneumoniae* es

responsable del 20%-30% de los casos de neumonía en todos los grupos de edad; y 4) Son frecuentes las infecciones de etiología mixta que presentan una gravedad similar a la de las neumonías de etiología bacteriana⁽¹⁶⁾.

Desde la introducción de la vacuna conjugada, *Haemophilus influenzae* tipo b prácticamente ha desaparecido como causa de neumonía en los países industrializados. *Staphy-*

lococcus aureus, antes una causa frecuente de neumonía grave en lactantes es hoy excepcional en Europa y Estados Unidos⁽¹⁰⁾. *Legionella pneumophila*, una causa de neumonía grave en adultos es excepcional en la edad pediátrica⁽²¹⁾.

¿PODEMOS HACER UN DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS Y DE LABORATORIO?

Es habitual hacer la distinción entre neumonía probablemente neumocócica y neumonía atípica (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y virus) en función de las características clínicas, radiológicas y de laboratorio. Así, ante un cuadro clínico de instauración brusca de fiebre elevada, afectación del estado general y dolor torácico sospecharíamos una infección neumocócica; en cambio, ante un niño mayor de cinco años con un cuadro de fiebre moderada y tos persistente de varios días de evolución, con escasa afectación de su estado general, especialmente si además apreciamos sibilantes en la auscultación pulmonar, nos inclinaríamos por el diagnóstico de una neumonía atípica. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones los cuadros clínicos no están tan claramente delimitados, especialmente en lactantes y preescolares⁽¹⁾. Un estudio de NAC en niños con edades comprendidas entre 2 y 5 años no observó diferencias en la forma de presentación de la enfermedad (brusca o gradual), la coexistencia de casos similares en la familia, ni en la presencia de tos, taquipnea, fiebre, crepitantes en la auscultación o sibilancias entre el grupo de niños con neumonía neumocócica y el grupo con neumonía por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*⁽²²⁾.

De la misma manera, el hallazgo de una elevación de los reactantes de fase aguda sugiere una infección bacteriana; sin embargo, los valores se solapan y no existe ningún punto de corte que permita predecir con seguridad si nos encontramos ante una neumonía neumocócica o de otra etiología^(16,22-24). Para algunos autores unos niveles de procalcitonina sérica elevados discriminarían entre las neumonías neumocócicas y las de otra etiología^(16,24); sin embargo, un estudio finlandés no halló ningún punto de corte que presentase simultáneamente una sensibilidad y especificidad elevadas⁽²³⁾.

El hallazgo radiológico de una condensación lobar o un derrame pleural son altamente sugestivos de una infección neumocócica aunque también pueden darse con otras etiologías. Por otra parte, el hallazgo de un patrón intersticial,

la afectación perihiliar o la hiperinsuflación nos orientarán hacia el diagnóstico de neumonía atípica; sin embargo, entre el 25 y el 50% de los pacientes con neumonía neumocócica presentan este patrón radiológico^(14,16,22,25).

En síntesis, la presencia de un infiltrado alveolar y elevación de reactantes de fase aguda son muy sugestivas de una neumonía neumocócica pero unos valores normales y la presencia de un infiltrado intersticial en la radiografía de tórax no la descartan^(1,26).

Finalmente, la detección del antígeno neumocócico en orina ha demostrado ser útil en adultos; sin embargo, su rendimiento es inferior en los niños dada la alta incidencia de falsos positivos entre los portadores nasofaríngeos de neumococo⁽²⁷⁾.

¿CUÁL ES EL PATRÓN DE SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS DE LOS GÉRMESES IMPLICADOS EN LA NAC PEDIÁTRICA?

Nos referiremos únicamente a los patógenos implicados con mayor frecuencia: *S. pneumoniae* y las bacterias atípicas, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*.

Al carecer estas de pared, los beta-lactámicos no son activos frente a las bacterias atípicas, siendo los macrólidos los antibióticos de elección frente a estos gérmenes. No existe evidencia de que un macrólido sea superior a otro en esta circunstancia^(20,28).

En un reciente estudio multicéntrico español⁽²⁹⁾, la resistencia de neumococo a penicilina fue del 20% y a la amoxicilina del 4%. Esta resistencia no se debe a la producción de beta-lactamasas por lo que la asociación de ácido-clavulánico no aporta ningún beneficio adicional. Ningún beta-lactámico oral es más eficaz que la amoxicilina frente al neumococo resistente a penicilina y algunos (cefaclor, cefixima) tienen escasa actividad frente a estas cepas. La frecuencia de resistencia a eritromicina es aún más preocupante, un 48% en las muestras pediátricas, y alcanza en algunas regiones españolas unas tasas superiores al 60%; además, la incidencia de resistencia a eritromicina es aún mayor entre aquellas cepas con susceptibilidad disminuida a la penicilina. A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos y otros países, el fenotipo de resistencia predominante en España es el MLSB (el 90% de las cepas resistentes presentan este fenotipo) que afecta a todos los macrólidos y es insensible al aumento de dosis⁽²⁹⁾.

¿TIENE LA MISMA IMPORTANCIA EL RETRASO EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO CORRECTO SEA CUAL SEA EL GERMEN CAUSANTE DE LA NEUMONIA?

De todos los agentes responsables de NAC en nuestro entorno el neumococo es el que produce los cuadros clínicos más graves, la mayoría de las complicaciones que precisan ingreso hospitalario⁽³⁰⁾ y la mayor mortalidad, por lo que la mayoría de los expertos consideran prioritario que el tratamiento empírico asegure la cobertura de este germen^(6,31-34). En un estudio finlandés en el que se realizó punción transtorácica para el diagnóstico etiológico de la neumonía, el neumococo fue el único germen aislado en más del 90% de los casos⁽³⁵⁾.

La descripción de fracasos terapéuticos con desarrollo de bacteriemia neumocócica durante el tratamiento de una neumonía con macrólidos^(36,37) ha hecho que este grupo de fármacos no sea considerado un tratamiento de primera línea adecuado en la NAC^(32,34,38).

Por otra parte, no está clara la necesidad del tratamiento antibiótico de las neumonías por *M. pneumoniae*⁽³³⁾. Varios estudios han demostrado que no hay diferencia en la respuesta clínica entre los niños tratados con macrólidos y aquellos tratados con antibióticos sin actividad frente a este patógeno (antibióticos beta-lactámicos)^{(2,16,22,39)2}.

¿QUÉ ANTIBIÓTICO ELEGIR EN EL TRATAMIENTO INICIAL?

Teniendo en cuenta que:

- El neumococo es responsable de una de cada tres o cuatro neumonías en todos los grupos de edad,
- Que el neumococo es el responsable de la mayoría de las complicaciones graves de la neumonía,
- Que en la práctica es muy difícil descartar razonablemente que el neumococo sea el agente causal de una neumonía,
- Que las neumonías atípicas evolucionan favorablemente en la mayoría de los casos incluso utilizando antibióticos sin actividad frente a los gérmenes causales,
- La elevada tasa de resistencia de neumococo a macrólidos,

parece razonable elegir un antibiótico con buena actividad antineumocócica en el tratamiento inicial. El antibiótico disponible por vía oral con mayor actividad tanto frente a las cepas sensibles como a las resistentes a penicilina es la amoxicilina a dosis altas (80-100 mg/kg/día). Dado que la mayoría de los niños con NAC en los países desarrollados evolucionan favorablemente en el plazo de 48 horas², debe reevaluarse al niño en ese momento; si no se ha producido una respuesta clínica satisfactoria, y tras descartar complicaciones como derrame pleural, se puede sustituir entonces la amoxicilina por un macrólido^(6,31).

Una posible excepción sería el niño con alta probabilidad de neumonía por bacterias atípicas. Fischer y colaboradores desarrollaron un algoritmo para calcular el riesgo de infección por *M. pneumoniae* en niños con NAC en función de la edad del paciente y el tiempo de evolución de la fiebre⁴⁰. Así, un niño con una edad igual o superior a 5 años y fiebre de más de cinco días de evolución tiene una probabilidad de padecer una neumonía por micoplasma próxima al 30%; si el niño es mayor de 10 años, la probabilidad aumenta al 65%. En estos niños, si su estado general es bueno, podría valorarse la posibilidad de utilizar un macrólido como terapia de primera línea.

En conclusión, la amoxicilina constituye el tratamiento de primera línea para las neumonías adquiridas en la comunidad en pediatría, reservando los macrólidos para los niños que no presenten una evolución satisfactoria a las 48 horas y aquellos casos en los que el cuadro clínico sea claramente sugestivo de neumonía atípica (niños mayores con un cuadro de varios días de evolución y escasa afectación de su estado general).

En conclusión, la amoxicilina constituye el tratamiento de primera línea para las neumonías adquiridas en la comunidad en pediatría, reservando los macrólidos para los niños que no presenten una evolución satisfactoria a las 48 horas y aquellos casos en los que el cuadro clínico sea claramente sugestivo de neumonía atípica (niños mayores con un cuadro de varios días de evolución y escasa afectación de su estado general).

BIBLIOGRAFÍA

1. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429-437.
2. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Ruuskanen O. Clinical response to antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 140-144.
3. Garcés-Sánchez MD, Díez-Domingo J, Ballester Sanz A, Peidró Boronat C, García López M, Antón Crespo A et al. Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad en menores de 5 años en la Comunidad Valenciana. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 125-130.
4. Gil A, San Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of pneumonia hospitalizations in Spain 1995-1998. *J Infect* 2002; 44: 84-87.
5. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo del tratamiento de las neumonías en la infancia. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 189-195.
6. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFS-SAPS). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au

- tours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. *Recommandations. Méd Mal Infect* 2005; 35: 619-634.
7. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002; 57 (Suppl 1): i1-24.
 8. Jadavji T, Law B, Lebel MH, Kennedy WA, Gold R, Wang EL. A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ* 1997; 156: S703-S711.
 9. Sinaniotis CA, Sinaniotis AC. Community-acquired pneumonia in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 218-225.
 10. Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 145-151.
 11. McCracken GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 924-928.
 12. Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
 13. Ovetchkine P. Antibiothérapie des infections respiratoires basses de l'enfant. *Arch Pédiatr* 2004;11: 1277-1281.
 14. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* 1993; 82: 360-363.
 15. Ochoa C, Inglada L, Eiros JM, Solís G, Vallano A, Guerra L, Spanish Study Group on Antibiotic Treatments. Appropriateness of antibiotic prescriptions in community-acquired acute pediatric respiratory infections in Spanish emergency rooms. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 751-758.
 16. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.
 17. Baer G, Engelke G, Abele-Horn M, Schaad UB, Heininger U. Role of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as causative agents of community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 742-745.
 18. Don M, Fasoli L, Paldanius M, Vainionpaa R, Kleemola M, Raty R et al. Aetiology of community-acquired pneumonia: serologic results of a paediatric survey. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 806-812.
 19. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-991
 20. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, Trujillo M, Carubelli C, McCoig C et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 98-104.
 21. Greenberg D, Chiou C, Famigilletti R, Lee TC, Yu VC. Problem pathogens: paediatric legionellosis – implications for improved diagnosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 529-535.
 22. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1345-1352.
 23. Toikka P, Irjala K, Juven T, Virkki R, Mertsola J, Leinonen M et al. Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 598-602.
 24. Gendrel D, Moulin F, Lorrot M, Guérin MS, Soulier N, Lebon P et al. Procalcitonine et marqueurs de l'infection dans les pneumonias communautaires de l'enfant. *Med Mal Infect* 2002; 32: 89-97.
 25. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* 2002; 57: 438-441.
 26. Korppi M. Community-acquired pneumonia in children. Issues in optimizing antibacterial treatment. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 821-832.
 27. Hamer DH, Egas J, Estrella B, MacLeod WB, Griffiths JK, Semperregui F. Assessment of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in children with nasopharyngeal pneumococcal carriage. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1025-1028.
 28. Block S, Hedrick J, Hammerschlag M, Cassel GH, Craft JC. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarythromycin vs erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 471-477.
 29. Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1965-1972.
 30. Deiros Bronte L, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Hernández González N, Peña García P, Del Castillo Martín F. Derrame pleural paraneumónico: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 40-45.
 31. Gendrel D. Pneumonies communautaires de l'enfant: étiologie et traitement. *Arch Pédiatr* 2002; 9: 278-288.
 32. Garau J. Role of beta-lactam agents in the treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 83-99.
 33. Jacobs MR. In vivo veritas: in vitro macrolide resistance in systemic Streptococcus pneumoniae infections does result in clinical failure. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 565-569.
 34. Alfageme I, Aspa J, Bello S, Blanquer J, Blanquer R, Borderías L et al. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía.

- nía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2005; 41: 272-289.
35. Vuori-Holopainen E, Salo E, Saxén H, Hedman K, Hyypia T, Lahdenperä R et al. Etiological diagnosis of childhood pneumonia by use of transthoracic needle aspiration and modern microbiological methods. Clin Infect Dis 2002; 34: 583-590
 36. Lonks JR, Garau J, Gomez L, Xercavins M, Ochoa de Echaguen A, Gareen IF et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 2002; 35: 556-564.
 37. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. Clin Pediatr 2005; 44: 1-17.
 38. File TM Jr, Garau J, Blasi F, Chidiac C, Klugman K, Lode H et al. Guidelines for empiric antimicrobial prescribing in community-acquired pneumonia. Chest 2004; 124: 1888-1901.
 39. Gavranich JB, Chang AB. Antibióticos para las infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) en niños, secundarias a Mycoplasma pneumoniae, adquiridas en la comunidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
 40. Fischer JE, Steiner F, Zucol F, Berger C, Martignon L, Bossart W et al. Use of simple heuristics to target macrolide prescription in children with community-acquired pneumonia. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 1005-1008.