

Artículo original

Valor diagnóstico del Test Binax NOW[®] para detectar la etiología neumocócica en la Neumonía Aguda Comunitaria del adulto

Diagnostic value of the Binax Now[®] Test to detect pneumococcal etiology in community-acquired acute pneumonia in the adult

Dra. Verónica Seija

Asistente del Departamento
de Laboratorio Clínico - Repartición
Microbiología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dra. Rosario Palacio

Asistente del Departamento
de Laboratorio Clínico. Repartición
Microbiología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dra. Marcela Legnani

Asistente del Departamento
de Laboratorio Clínico. Repartición
Microbiología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dra. Cristina Bazet

Profesora Agregada del
Departamento de Laboratorio
Clínico. Repartición Microbiología.
Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2007; XXIX (1): 21-26

Streptococcus pneumoniae es el agente más frecuente de neumonía aguda comunitaria (NAC). Las técnicas convencionales de diagnóstico no son capaces de detectar todos los casos de neumonías neumocócicas. El objetivo del presente estudio fue valorar la performance diagnóstica del test Binax NOW para detectar los casos de etiología neumocócica. Se estudiaron 285 pacientes con diagnóstico de NAC a los que se les realizó estudios diagnósticos convencionales y además se les solicitó una muestra de orina para la detección de antígeno neumocócico con la técnica Binax NOW[®]. La sensibilidad global de esta técnica fue de 63,6%, la especificidad 86%, el valor predictivo positivo 82% y el valor predictivo negativo 69,8%. La sensibilidad fue mayor en los casos que cursaron con bacteriemia y en aquellos pacientes que requirieron internación en Unidad de Cuidado Intensivo. Este test se comportó como una herramienta útil en el diagnóstico etiológico de NAC neumocócica especialmente en las más graves.

Palabras claves: Neumonía aguda comunitaria, diagnóstico etiológico, antígeno en orina

SUMMARY: Arch Med Interna 2007; XXIX (1): 21-26

Streptococcus pneumoniae is the most common community acquired pneumonia agent (CAP). Conventional diagnosis techniques are not able to detect all cases of pneumococcal pneumonias. The aim of this study was to value the diagnostic performance of Binax NOW[®] test in order to detect pneumococcal pneumonias cases. 285 patients with diagnosed of CAP were studied, conventional diagnostic studies were carried out and urine samples were collected in order to detect pneumococcal urinary antigen using NOW Binax technique. Global sensitivity of this technique was 63.6%, specificity 86%, positive predictive value of 82% and negative predictive value of 69.8%. Bacteriemic cases and those who required intensive care had the best results.

Key words: Community-Acquired Pneumonia, etiologic diagnosis, urinary antigen.

INTRODUCCION

Streptococcus pneumoniae es una importante causa de neumonía aguda comunitaria (NAC), siendo responsable de 20 a 60% de las NAC en las que se puede establecer la etiología⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, utilizando técnicas convencionales el diagnóstico etiológico se confirma solamente en 40-60% de los casos quedando muchas NAC sin diagnóstico etiológico.

Por otro lado, algunos estudios recientes que utilizan muestras invasivas como la punción transtorácica o técnicas de detección de antígenos, sugieren que muchos pacientes sin diagnóstico etiológico por técnicas convencionales podrían en realidad tener una NAC causada por *S. pneumoniae*^(4,5).

Las técnicas convencionales para establecer el diagnóstico etiológico de NAC causada por *S. pneumoniae* incluyen la realización de hemocultivos, estudio bacteriológico de expectoración o de líquido pleural. El aislamiento de un microorganismo en muestras de sangre es altamente específico para establecer el diagnóstico etiológico pero en 12 series que reportaron esta información, el hemocultivo fue positivo solo en 330 de 2935 pacientes (11 %) y de éstos, solo 67% correspondieron a *S. pneumoniae*⁽³⁾.

El hallazgo de un microorganismo en el líquido pleural también es específico para el diagnóstico etiológico pero solo un porcentaje menor de NAC se presentan con derrame pleural⁽⁶⁾.

Con respecto a las muestras de expectoración, su valor ha sido discutido por décadas. Los problemas con este tipo de muestras son: entre 10-30 % de enfermos no son capaces de emitir un esputo representativo del tracto respiratorio inferior, entre 15-30 % han recibido antibióticos previamente y entre 30-65 % de los cultivos de expectoración son negativos. Esto convierte al estudio bacteriológico de expectoración en una herramienta diagnóstica de bajo rendimiento.⁽³⁾

La prueba Binax NOW[®] para detección antigénica de *S. pneumoniae* es un ensayo inmunocromatográfico de membrana utilizado para detectar el polisacárido C, un antígeno específico de la pared de *S. pneumoniae* común a todos los serotipos. De acuerdo al fabricante este ensayo se puede aplicar en muestras de orina y líquido cefalorraquídeo (LCR) aunque se ha visto su utilidad en otro tipo de muestras^(7,8). Es recomendado por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) como test complementario para aumentar la sensibilidad diagnóstica de las técnicas convencionales⁽⁹⁾.

OBJETIVO

Valorar la sensibilidad y especificidad del test Binax NOW[®] para el diagnóstico etiológico de la NAC neumocócica y determinar su rendimiento según la gravedad de la neumonía.

MATERIAL Y METODOS

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años en los que se realizó diagnóstico de neumonía aguda comunitaria de acuerdo a los criterios clínico radiológicos clásicos (IDSA 2000)⁽¹⁰⁾. Sólo se incluyeron pacientes en los que se obtuvo, por lo menos, una muestra de orina para búsqueda de antígeno neumocócico y dos muestras para hemocultivos.

Población

Se estudiaron muestras microbiológicas obtenidas de 285 pacientes que consultaron entre los años 2002 y 2004 en los siguientes centros: Hospital Pasteur, Hospital de Clínicas y Centro de Asistencia Médica del Este de Colonia.

Treinta y un pacientes fueron tratados en forma ambulatoria, 167 requirieron ingreso con internación en sala de medicina y 87 pacientes ingresaron a UCI.

Estudios microbiológicos

Las muestras microbiológicas para establecer la etiología incluyeron: expectoración o aspirado traqueal, dos muestras de sangre para hemocultivos, una muestra de orina para investigación de antígeno neumocócico, dos muestras de suero (una obtenida en etapa aguda y otra : 2 a 4 semanas después) para estudios serológicos y exudado nasal para investigación de virus respiratorios por técnicas de inmunofluorescencia directa (IFD), multiplex retrotranscripción-reacción en cadena de la polimerasa (m RT-PCR) y cultivos celulares⁽¹¹⁾.

Las muestras de expectoración fueron obtenidas de aquellos pacientes con tos productiva y las de aspirado traqueal de los pacientes que requirieron asistencia respiratoria mecánica y presentaron secreciones purulentas. Se realizó examen directo con tinción de Gram y estas muestras fueron evaluadas como representativas del tracto respiratorio inferior de acuerdo a los criterios de Murray y Washington⁽¹²⁾ (> 25 polimorfonucleares y < 10 células epiteliales por campo de bajo poder, X10). Fueron sembradas en agar sangre ovina a 5% y agar chocolate enriquecido e incubadas a 35°C en atmósfera enriquecida en anhídrido carbónico.

Las muestras para estudios serológicos fueron congeladas a -20° C y las muestras pareadas (etapa aguda y convalescente) fueron procesadas en forma conjunta. Para detectar anticuerpos contra *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* y *psittaci* se utilizaron técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para detección de IgM o IgG de acuerdo a si se contaba con una o dos muestras de suero.

Las muestras de orina fueron obtenidas dentro de las 72 horas del ingreso de los pacientes y en la emergencia cuando el paciente se trató en forma ambulatoria. Fueron congeladas a -20° C hasta la realización del test de detección de antígeno neumocócico en orina.

El test Binax NOW[®] fue realizado e interpretado de acuerdo a las recomendaciones del fabricante.

Criterios para el diagnóstico etiológico

La etiología neumocócica de la NAC fue considerada como *definitiva* si: A) en una muestra de sangre o líquido pleural se obtuvo el aislamiento de una cepa de *S. pneumoniae* y fue considerada como *probable* si en una muestra de expectoración o aspirado traqueal, validada como representativa del tracto respiratorio inferior, se obtuvo el aislamiento de *S. pneumoniae* como microorganismo predominante. Estos mismos criterios se siguieron para otros agentes bacterianos como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* y enterobacterias.⁽¹⁰⁾

Las neumonías causadas por *Chlamydia* o *Mycoplasma* se diagnosticaron por demostración de la cuadruplicación en el título de anticuerpos IgG o por la presencia de un título de anticuerpos IgM de 1/16 para alguno de estos microorganismos.

Para el diagnóstico de etiología viral se investigaron virus Influenza A, Influenza B, virus Respiratorio Sincicial,

Adenovirus y Parainfluenza 1, 2 y 3. Se consideró la etiología viral cuando se encontró positiva alguna de las técnicas utilizadas para su diagnóstico.

Aquellas neumonías en donde el agente etiológico encontrado no fue *S. pneumoniae* se llamaron no neumocócicas. Se definieron como neumonías de etiología mixta aquellas en las que más de un agente cumplió el criterio de diagnóstico definitivo o probable.

Pacientes asintomáticos

Para valorar la especificidad de la prueba se realizó la determinación de antígeno neumocócico en orina y exudado nasal para búsqueda de portadores de *S. pneumoniae* en 29 pacientes asintomáticos, 17 de los cuales eran portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Estudio estadístico: se realizó por determinación de la probabilidad condicional dado por la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. (Teorema de Bayes).

RESULTADOS

Pacientes con neumonía aguda comunitaria

Se analizaron un total de 285 pacientes (147- sexo masculino, 138- sexo femenino) con diagnóstico de NAC. Utilizando técnicas convencionales, el diagnóstico etiológico positivo se estableció en 87 pacientes (30.5 %). El antígeno

urinario fue positivo en 91 casos (32 %). La figura 1 resume los resultados de la detección de antígeno neumocócico versus los aislamientos de *S.pneumoniae*.

Neumonías neumocócicas: *S.pneumoniae* se aisló en 44 pacientes (50.5 %), 24 con diagnóstico definitivo y 20 probable. El antígeno urinario fue positivo en 20 (83%) de las definitivas y en 8 (40 %) de las probables (Tabla I).

Neumonías no neumocócicas: Fueron considerados en este grupo 43 pacientes (49.5 %). El antígeno urinario fue positivo en 6 pacientes, 4 correspondieron a evidencia serológica de infección por *C. pneumoniae*, 1 caso a *M. pneumoniae* y 1 caso a un diagnóstico probable de *E. coli*. (Tabla I)

Con estos datos se obtiene el siguiente desempeño: sensibilidad: 63.6 %, especificidad 86 %, valor predictivo positivo 82 %, valor predictivo negativo 69.8 %.

Neumonías sin diagnóstico etiológico: En 198 pacientes no se evidenció ningún microorganismo causal de la NAC por las técnicas convencionales utilizadas. El antígeno fue positivo en 57 (28.7 %) pacientes de este grupo (Tabla I).

NAC ambulatorias: De las 31 NAC de este grupo, el diagnóstico etiológico se realizó en 10 casos (32%). Entre estos, no hubo ninguna muestra de orina con resultado positivo.

En 5 casos se trató de NAC neumocócicas probables (3 neumococos como único agente y dos mixtas, acompañado de *Haemophilus influenzae* en 1 y de *Mycoplasma pneumoniae* en la otra.). Las otras 5 mostraron evidencia serológica de infección reciente por *Mycoplasma pneumoniae*. El único paciente con antígeno positivo de esta serie perteneció al grupo de pacientes con NAC sin diagnóstico etiológico (Tabla II).

NAC ingresadas en sala de medicina: En este grupo el diagnóstico etiológico se alcanzó en 44 pacientes. Veintidós pacientes tuvieron una neumonía neumocócica (12 definitivas y 10 probables) dentro de los cuales 12 tuvieron antígeno positivo (54.5%). Veinte pacientes presentaron una NAC no neumocócica. De los 125 pacientes con NAC sin diagnóstico etiológico hubieron 32 con antígeno positivo, por lo cual la detección de antígeno neumocócico aumentó la sensibilidad diagnóstica de 26.4% (44 pacientes) a 45.5% (76 pacientes) (Gráfico 1).

NAC ingresadas en UCI: En este grupo el diagnóstico etiológico se alcanzó en 35 pacientes. El antígeno urinario fue positivo en 16 de los 17 pacientes (94.1 %) con neumonía neumocócica y en 6 de las 18 NAC no neumocócicas. Hubo 24 pacientes con antígeno positivo dentro de las 52 NAC sin diagnóstico por tanto esta técnica aumentó la sensi-



Fig. 1. Detección de antígeno urinario neumocócico versus resultados de cultivos convencionales para *Streptococcus pneumoniae*.

Gráfico 1. Contribución del antígeno neumocócico al diagnóstico etiológicos de la NAC.

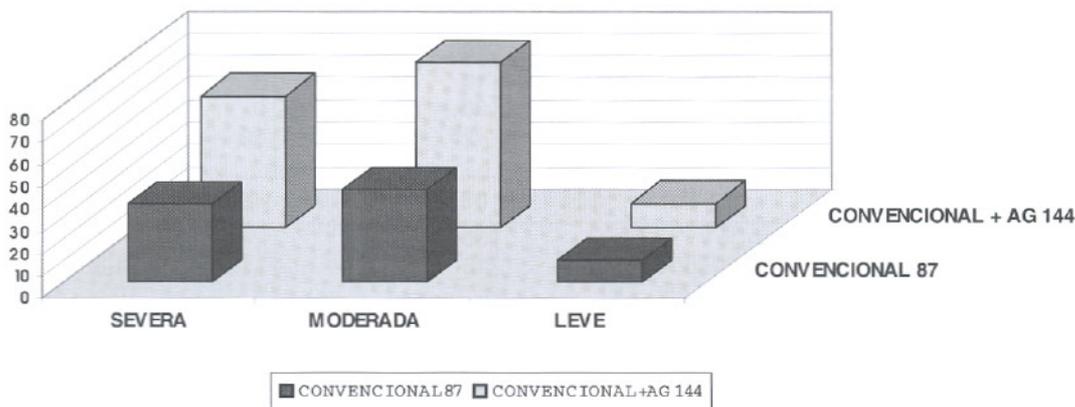


Tabla I. Resultados de la detección de antígeno urinario versus etiología de la NAC.

Etiología	Resultado positivo de antígeno urinario			
			Porcentaje	
Neumocóccica	Definitivas	24	20	83 %
	Hemocultivo	23	19	
	Líquido pleural	1	1	
	Probables	20	8	40 %
	Expectoración	15	3	
	Aspirado traqueal	5	5	
	Total	44	28	63,6%
No neumocóccica	<i>Haemophilus influenzae</i>	5	0	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0	
	<i>Escherichia coli</i>	1	1	
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	0	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	0	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	12	1	
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	5	4	
	Influenza A	8	0	
	Mixtas*	5	0	
	Total	43	6	14.4%
Sin agente identificado	Total	198	57	28.8%

* *S. aureus* + Influenza A (1), *H. influenzae* + *M. pneumoniae* (1), *S. aureus* + *M. pneumoniae* (1), *H. influenzae* + Influenza A (1), *H. influenzae* + *C. pneumoniae* (1)

Tabla II. Resultados de la detección de antígeno urinario de acuerdo a la etiología y al lugar de tratamiento.

	CASOS	Ag urinario positivo	
		n	(%)
TRATADAS EN COMUNIDAD	31	1	3,2
<u>NAC con diagnostico etiológico</u>	10 (32%)		
NAC neumocóccicas –PROBABLES	5		
NAC no neumocóccicas	5		
<u>NAC sin diagnóstico etiológico</u>	21	1	
TRATADAS EN SALA MEDICINA	167	44	26,4
<u>NAC con diagnostico etiológico</u>	42 (26%)		
NAC neumocóccicas –DEFINITIVAS	12	9	75
NAC neumocóccica –PROBABLES	10	3	30
NAC no neumocóccicas	20	0	
<u>NAC sin diagnóstico etiológico</u>	125	32	54,5
TRATADAS EN UCI	87	46	52,8
<u>NAC con diagnostico etiológico</u>	35 (40%)		
NAC neumocóccicas –DEFINITIVAS	12	11	91,6
NAC neumocóccica –PROBABLES	5	5	100
NAC no neumocóccicas	18	6	33
<u>NAC sin diagnóstico etiológico</u>	52	24	

bilidad diagnóstica de 40% (35 pacientes) a 67.8% (59 pacientes) (Gráfico 1).

Pacientes asintomáticos. En los 29 pacientes asintomáticos en los que se realizó búsqueda de portación nasal de *S. pneumoniae*, se encontraron sólo 3 pacientes portadores pero ninguno de ellos tuvo antígeno neumocócico positivo. Sin embargo en 2 pacientes la determinación de antígeno neumocócico fue positiva sin haberse encontrado portación. Estos dos pacientes eran infectados por el HIV. Por tanto la especificidad fue de 93 % para una población control.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En nuestra serie la sensibilidad de la técnica Binax NOW® para detectar antígeno neumocócico en orina, en pacientes con neumonía definitiva causada por *S. pneumoniae*, fue de 83 %. Esto es coincidente con los hallazgos de Domínguez et al. (13) y Murdoch et al (14) con una sensibilidad de 82% y 80 % respectivamente, utilizando el hallazgo de bacteriemia por *S. pneumoniae* como referencia. La sensibilidad cuando utilizamos el cultivo de

S. pneumoniae en secreciones respiratorias como referencia cayó a 40 % lo cual es consistente con los hallazgos de otros trabajos. (13,14) Este comportamiento podría estar mostrando los problemas inherentes a la interpretación de los cultivos de expectoración donde los hallazgos no siempre reflejan la situación del tracto respiratorio inferior y pueden estar demostrando solo presencia de colonización.

También la baja sensibilidad del antígeno urinario en relación a las muestras de expectoración podría deberse a que algunos pacientes hubieran recibido antibióticos, dato que no fue recabado o a que no se realizó la concentración de la orina antes de la realización del test. Este procedimiento no es recomendado por el fabricante, aumenta los costos y el trabajo técnico. Sin embargo, en algunos trabajos, (13,15) esto logró aumentar la sensibilidad de la técnica aunque igualmente está discutida su utilidad ya que algunos autores argumentan que este aumento no es significativo. (13)

La especificidad en relación a la neumonía no neumocócica fue de 86 %. Los 6 pacientes con NAC no neumocócicas (4 con *C. pneumoniae*, 1 con *M. pneumoniae* y 1 con *E.coli*) en los cuales se detectó un antígeno neumocócico positivo estuvieron internados en UCI. A los efectos del calculo de la especificidad fueron considerados como falsos positivos aunque también podrían considerarse que en estos casos se trató de neumonías de etiología mixta en las que *S. pneumoniae* no fue detectado por las técnicas convencionales. De acuerdo a la IDSA (6) las neumonías por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* no son habitualmente graves por lo cual esto apoyaría, en estos casos, la asociación con *S. pneumoniae*.

La especificidad en relación a una población control fue de 93%. En el trabajo de Murdoch et al (14) que utilizó una población control de adultos que ingresaron por otra patología diferente a NAC la especificidad fue de 100% y en el trabajo de Smith et al (17) donde se utilizó una población control de pacientes con bacteriemia de origen comunitario no neumocócica la especificidad fue de 97 %.

En nuestro caso utilizamos una población sin patología respiratoria pero la mayoría eran pacientes portadores de VIH en donde está descrita una alta portación de *S. pneumoniae* y esto podría explicar los dos casos de antígeno neumocócico positivo, que se hallaron en nuestra población control.

Es claro que el rendimiento del antígeno urinario fue mayor entre las NAC que requirieron internación en UCI. La sensibilidad del antígeno fue 94 % para los pacientes en UCI, versus 54,5 % entre los internados en sala de medicina. No hay muchos trabajos que evalúen la sensibilidad en relación al sitio de internación o a la gravedad pero en el trabajo de Roson et al, (15) se establece la tendencia de una mayor sensibilidad en los pacientes con NAC de mayor severidad. Esto estaría de acuerdo con nuestros hallazgos.

La baja performance de la prueba Binax NOW® entre las NAC leves estaría de acuerdo con las normas internacionales (10) que proponen que para las NAC que no cumplen criterios de internación el único examen indicado para el diagnóstico etiológico sería un examen directo de expectoración con coloración de Gram en aquellos en los que se puede obtener un esputo representativo.

Con los métodos convencionales se hicieron 87 diagnósticos etiológicos. La utilización del antígeno urinario agregó 57 diagnósticos, o sea pasaron de 30.5 a 50.5 % las etiologías detectadas. Esto demuestra la baja sensibilidad de los cultivos convencionales para *S. pneumoniae* tanto los hemocultivos como las secreciones respiratorias. En nuestra serie los hemocultivos fueron positivos a *S. pneumoniae* en solo 8 % de las NAC (23 casos).

Por otra parte, utilizando la detección de antígeno urinario la frecuencia relativa de *S.pneumoniae* como agente causal de NAC aumentó de 44 casos (50.5 %) a 101 casos (70.1 %). Entre los pacientes internados en UCI el diagnóstico aumentó de 40.2 % a 67.8 % y la frecuencia de *S.pneumoniae* de 17 (48.5 %) a 41 casos (69.5 %).

Todo esto sugiere que un porcentaje significativo de casos no diagnosticados por técnicas convencionales pueden ser identificados mediante la técnica Binax NOW® y esto aumenta la frecuencia relativa de *S. pneumoniae* como agente etiológico. Este impacto fue mayor en aquellos pacientes que requirieron internación en UCI.

La confirmación etiológica establecida por este test permite la utilización de regímenes antibióticos de espectro más reducido y de acuerdo a los altos niveles de sensibilidad a beta lactámicos en las cepas de *S. pneumoniae* de nuestro país (17), la utilización de penicilina o aminopenicilinas.

Este test es una herramienta útil en el diagnóstico etiológico de NAC, que amplía el diagnóstico etiológico como un complemento a las técnicas convencionales especialmente en las NAC más graves.

Agradecimientos

Parte de este trabajo fue financiado por la Fundación Manuel Perez a través del proyecto de investigación con contraparte financiadora. (Laboratorio Tresul)

Agradecemos al Servicio Nacional de Laboratorios de Higiene Pública del MSP por su aporte en el diagnóstico etiológico viral.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: Impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405
2. Soca A, Bazet C, Batistesa S, Bono C, Elicabe M, Bentancourt S. Neumonias Comunitarias Graves. *Pac Crítico* 1999; 12 (2-3): 96-107
3. Bartlett JG and Mundy LM. Current Concepts: Community-Acquired pneumonia. *NEJM* 1995; 333: 1618-1624.
4. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, Rubio A, Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the Leading Cause of Pneumonia of Unknown Etiology? A Microbiologic Study of Lung Aspirates in Consecutive Patients With Community-Acquired Pneumonia *Am J Med*, 1999; 106:385-390
5. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M et al. Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in the Adult Population of 4 Municipalities in Eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1141-1154.
6. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae* en Mandell, Bennett, & Dolin: Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone, 2005: 2393-2412
7. Petti CA, Wood CW, Reller LB. *Streptococcus pneumoniae* Antigen Test Using Positive Blood Culture Bottles as an Alternative Method to Diagnose Pneumococcal Bacteremia *J. Clin. Microbiol.* 2005 43: 2510-2512.
8. Jacobs JA, Stobberingh EE, Cornelissen EI and Drent M. Detection of *Streptococcus pneumoniae* Antigen in Bronchoalveolar Lavage Fluid Samples by a Rapid Immunochromatographic Membrane Assay. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4037-4040
9. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM,⁵ and Whitney C. Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Immunocompetent Adults *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405-1433
10. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM and Fine MJ. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2000;31: 347-382.
11. N.Goñi, M. Baz, D. Ruchansky, N. Vitoreira, R.Palacio, H. Chiparelli, J. Russi. Agentes Virales asociados con la Neumonía Aguda Comunitaria en el Adulto. Poster G317 IIX Congreso Argentino de Virología. Argentina 2004.
12. Murray PR and Washington JA II. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:339-344.
13. Dominguez J, Galí N, Blanco P, Pedrosa P, Prat C, Matas L et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunocromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243-249
14. Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, Karalus NC, Town GI, Mirret S et al. Evaluation of a Rapid Immunocromatographic Test for Detection of *Streptococcus pneumoniae* Antigen Test in Urine Samples from Adults with Community-Acquired Pneumonia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3495-3498.
15. Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalà 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: 222-226.
16. Marcos MA, Jiménez de Anta J, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Martinez E, Garcia E et al. Rapid Urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. *Eur Respir J* 2003; 21: 209-214.
17. Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA et al. Rapid Diagnosis of Bacteriemic Pneumococcal Infections in Adults by Using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* Urinary Antigen Test: a Prospective Controlled Clinical Evaluation. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2810-2813.