

Coinfección por *Chlamydia* y *Mycoplasma*. Incidencia en nuestro medio

A. Megías Montijano^a, J.A. Gómez Campderá^a, M.L. Navarro Gómez^a, M. Urán Moreno^b,
M.I. González Sánchez^a y R. Rodríguez Fernández^b

^aSección de Infectología Pediátrica. ^bServicio de Pediatría. Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Objetivos

Investigar la presencia y determinar la importancia de *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* como copatógenos de las neumonías comunitarias en la infancia.

Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo, de todos los casos diagnosticados de neumonía por *M. pneumoniae* en menores de 15 años, en el servicio de urgencias de pediatría, en el período comprendido entre mayo de 1998 y mayo de 2000, investigando aquellos casos en los que se pudo demostrar la coexistencia con *C. pneumoniae*.

Resultados

Sobre un total de 242 neumonías diagnosticadas durante este período de tiempo, 84 fueron causadas por *M. pneumoniae* (34,7%) y 32 por *C. pneumoniae* (13,22%); de ellas, 8 casos presentaron coinfección por *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*. Existió predominio en el sexo masculino 5/8, con una edad media al diagnóstico de 7,7 años. No hubo predominio estacional.

Conclusiones

Tanto *C. pneumoniae* como *M. pneumoniae* son responsables de Neumonía Adquirida en la Comunidad en niños mayores de 5 años. A pesar del hecho de que las coinfecciones por *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* se acompañan normalmente de agravamiento en el curso de la enfermedad, todos los casos estudiados evolucionaron satisfactoriamente.

Palabras clave:

Coinfección. Mycoplasma. Chlamydia. Neumonía. Infancia.

COINFECTION WITH *CHLAMYDIA* AND *MYCOPLASMA*. INCIDENCE IN OUR ENVIRONMENT

Objectives

To investigate the presence *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* and to determine their importance as the cause of community-acquired pneumonia in childhood.

Material and methods

We performed a retrospective descriptive study of all the patients aged less than 15 years old diagnosed with community-acquired pneumonia due to *M. pneumoniae* in the pediatric emergency department of our hospital between May 1998 and May 2000. Patients in whom *C. pneumoniae* was also identified as a cause of pneumonia were investigated.

Results

Of 242 cases of community-acquired pneumonia, 82 were due to *M. pneumoniae* (34.7%) and 32 were due to *C. pneumoniae* (13.22%). Of these, eight cases were coinfections with *C. pneumoniae* and *M. pneumoniae*. Most infections occurred in boys (5/8). The mean age at diagnosis was 7.7 years. No seasonal predominance was found.

Conclusions

Both *C. pneumoniae* and *M. pneumoniae* play a substantial role in community-acquired pneumonia in children aged more than 5 years old. Although coinfection with both species usually worsens the course of the disease, outcome in all the patients studied was satisfactory.

Key words:

Coinfection. Mycoplasma. Chlamydia. Pneumonia. Childhood.

Correspondencia: Dr. J.A. Gómez Campderá.
Sección de Infectología Pediátrica. Departamento de Pediatría.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Castelo, 49. 28009 Madrid. España.
Correo electrónico: infecc@ipp.hggm.es

Recibido en septiembre de 2001.

Aceptado para su publicación en abril de 2002.

INTRODUCCIÓN

Mycoplasma pneumoniae y *Chlamydia pneumoniae* constituyen una de las causas más frecuentes de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes mayores de 5 años. Con frecuencia actúan como copatógenos de otros agentes infecciosos como *S. pneumoniae* y virus respiratorio sincitial, agravando el cuadro clínico y haciendo que la evolución sea más tórpida¹⁻⁴.

La coinfección por *Chlamydia* y *Mycoplasma* es una entidad admitida en la bibliografía; sin embargo, son pocos los trabajos publicados al respecto. Se presentan los casos de 8 pacientes donde pudo demostrarse la asociación de estos 2 patógenos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Desde mayo de 1998 a mayo de 2000 se han revisado todos los casos diagnosticados de neumonía ambulatoria por *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en niños entre los 6 meses y los 15 años de edad previamente sanos (a todos los pacientes con neumonía se practicó hemocultivo y estudios serológicos frente a *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*), estudiando aquellos que presentaron coinfección por ambos agentes.

Se definió como neumonía por *M. pneumoniae* a aquel cuadro clínico que cursó con manifestaciones respiratorias de vías bajas (tos, dificultad respiratoria y/o taquipnea), fiebre superior a 37,5 °C, radiografía de tórax con imagen sugerente de proceso neumónico (infiltrados difusos bilaterales, condensación lobular o micronodular) y serología positiva para *M. pneumoniae* con títulos de inmunoglobulina G (IgG), mediante fijación de complemento, iguales o superiores a 1/80 o seroconversión con aumento de 4 diluciones en los títulos de IgG, en 2 muestras pareadas en la fase aguda y de convalecencia, con una diferencia en cuanto a la extracción de las mismas de 4 semanas²⁻⁴.

La neumonía por *C. pneumoniae* (criterios de Grayston) se definió como todo cuadro que cursara con sintomatología compatible con infección de vías respiratorias inferiores, radiografía de tórax indicativa de proceso neumónico y serología positiva para *C. pneumoniae* con títulos de IgM superiores a 1/32, IgG superiores a 1/512, por microinmunofluorescencia o una elevación de 4 veces en el título de anticuerpos séricos en 2 muestras pareadas, tomadas al menos con 4 semanas de intervalo entre la extracción de las mismas^{3,5-7}.

Evaluación de pacientes

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes (n = 8) diagnosticados de coinfección por *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*, en el momento agudo de la enfermedad (fecha del diagnóstico) y a los 30 días del comienzo del cuadro, recogiendo datos clínicos, de exploración física, datos analíticos, inmunidad y de imagen (hemoculti-

vos, hematimetría con velocidad de sedimentación globular [VSG], valores de complemento y de IgG, IgM e IgA, serologías a *Chlamydia* y *Mycoplasma*) y radiografía de tórax. Se evaluó la respuesta clínica y evolución radiológica según los diferentes tratamientos empleados (macrólidos o betalactámicos), así como la coexistencia de otros patógenos.

RESULTADOS

Demográficos

De las 242 neumonías diagnosticadas en el servicio de urgencias del hospital, 84 estuvieron causadas por *M. pneumoniae* (34,7%) y 32 por *C. pneumoniae* (13,2%), 8 casos presentaron de forma coincidente serología positiva para *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* (3,95%). De estos 8 casos el 62,5% eran varones (5 casos) y el 37,5%, mujeres. La edad media de presentación fue de 7,7 años con un rango que osciló entre los 3 y 15 años (mediana = 8), 2 pacientes (25%) tenían 5 años o menos, 4 pacientes (50%) entre 6 y 8 años, y 2 pacientes presentaban edades entre los 9 y los 15 años. Tenían antecedentes alérgicos 4 pacientes, dos de ellos con neumonías de repetición y dos con bronquitis de repetición, una de ellas era una niña de 9 años portadora de una miopatía congénita.

Clínicos

Entre las manifestaciones clínicas halladas destacaba fiebre en 7 de los casos, en cinco de ellos la temperatura al diagnóstico fue superior a 39 °C, la tos productiva estuvo presente en 7 pacientes, dos de ellos cursaron además con astenia, anorexia y dolor abdominal. Sólo un paciente presentó dolor torácico en el momento agudo de la enfermedad. En cuanto a las manifestaciones cutáneas un paciente desarrolló un cuadro de varicela durante el tratamiento y el paciente de mayor edad (15 años) un exantema maculopapuloso que evolucionó de manera favorable. Se objetivó dificultad respiratoria en 2 pacientes, ambos con antecedentes de asma bronquial.

Necesitaron ingreso 4 pacientes: 2 pacientes que asociaron derrame pleural a la neumonía, la de menor edad (4 años) necesitó drenaje del mismo durante su hospitalización, que duró 7 días, por 4 días el paciente que no precisó tratamiento quirúrgico. Los otros 2 pacientes de 6 y 9 años, respectivamente, necesitaron ingreso hospitalario durante tan sólo 24 y 72 h, respectivamente, por presentar fiebre persistente, dificultad respiratoria e imágenes radiológicas compatibles con condensación lobular.

Analíticos

El valor medio de la cifra de leucocitosis en el momento del diagnóstico fue de 12.400 leucocitos (5.600-32.800) con un recuento medio de neutrófilos de 67,6% (51-96) y una linfocitosis del 20,8%, solamente 2 casos presenta-

TABLA 1. Datos clínicos, epidemiológicos, analíticos y terapéuticos de los 8 pacientes con coinfección por *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad	7 años	15 años	5 años
Sexo	Varón	Varón	Varón
Clínica	Fiebre 39 °C Tos productiva Astenia, anorexia Dolor abdominal	Fiebre 39 °C Tos productiva Astenia, anorexia	Fiebre 39 °C Tos productiva Dificultad respiratoria Dolor abdominal
Complicaciones extrarrespiratorias y secuelas	Varicela con afectación cutaneomucosa	Eritema maculopapuloso	Cefalea
Radiografía de tórax	Neumonía paracardíaca derecha	Infiltrado alveolar Base derecha	Imagen intersticial Atelectasia LID
Ingreso hospitalario	No	No	No
IgG <i>Mycoplasma</i> (0,4 y 8 semanas)	0 1/640 –	0 1/160 –	1/80 1/40 1/20
IgG <i>Chlamydia</i> (0,4 y 8 semanas)	0 1/512 –	1/128 1/64 1/32	1/512 1/128 –
Leucocitos (porcentaje neutrófilos)	5.600 (60%)	6.100 (67%)	6.100 (67%)
VSG	30	6	8
Tratamiento	Azitromicina	Azitromicina	Azitromicina Claritromicina

LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LSD: lóbulo superior derecho; ORL: otorrinolaringología; Amox.-Clav.: amoxicilina-ácido clavulánico; i.v.: por vía intravenosa; VSG: velocidad de sedimentación globular.

ron más de 12.000 leucocitos, uno de ellos una mujer de 9 años con una condensación lobular izquierda, fiebre y taquipnea importante y el otro un varón de 6 años con fiebre elevada y una condensación en lóbulo superior derecho. La VSG media fue de 16 (2-65). Los valores del complemento (C₃, C₄ y CH₅₀), así como las cifras de IgA, IgM e IgG determinados en los 8 pacientes presentaron valores en límites normales para su edad. A los 30 días del comienzo del cuadro la leucocitosis media fue de 7.325, sin neutrofilia en ningún caso (tabla 1).

Serológicos

Se realizó serología durante la fase aguda de la enfermedad y a las 4 semanas en todos los casos. En tan sólo un paciente no se detectaron anticuerpos frente a *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae* al diagnóstico, pero sí a las 4 semanas donde los títulos IgG frente a *Mycoplasma* fueron de 1/640 y de 1/512 frente a *Chlamydia*. Los hemocultivos realizados en todos los pacientes fueron estériles.

Radiográficos

Todos los pacientes presentaron alteraciones en la radiografía de tórax: 4 casos con afectación de hemitórax derecho (una neumonía paracardíaca derecha, una neumonía en lóbulo superior, otra en lóbulo inferior derecho y un infiltrado alveolar en base derecha), 2 casos de neumonía basal izquierda con derrame y 2 casos de infiltrado intersticial bilateral. El examen radiológico realizado a las 4 semanas fue normal en todos los casos, excepto

en uno, en el que en la radiografía de control persistía una atelectasia residual en lóbulo inferior derecho; el siguiente control realizado a las 2 semanas no mostró ninguna alteración radiológica.

Tratamiento

Cuatro de los pacientes hospitalizados recibieron tratamiento con betalactámicos asociados a macrólidos, en los cuatro la evolución fue favorable y no se demostró la coexistencia con otros patógenos.

Una paciente no recibió tratamiento por encontrarse afebril y no presentar en la radiología patrón de condensación lobular, aunque sí infiltrado intersticial, la evolución fue favorable. Los 3 casos restantes se trataron con macrólidos con buena respuesta (tabla 1).

DISCUSIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad es una entidad frecuente en la infancia, con una incidencia anual en menores de 5 años de 36-40 casos por cada 1.000 niños y de 11-16/1.000 en niños de 5 a 14 años. Se estima que en Europa ocurren aproximadamente unos 2,5 millones de casos anualmente^{1,2}. Aunque en la mayoría de las ocasiones es un proceso de curso autolimitado, la neumonía sigue siendo la tercera causa mundial de muerte en niños entre 1 mes y 14 años³. El diagnóstico etiológico en la infancia es difícil y en ocasiones imposible, ya que la realización de técnicas invasivas como biopsia pulmonar o lavado broncoalveolar están indicadas únicamente en neumonías complicadas o pacientes de alto riesgo;

Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
6 años	8 años	4 años	8 años	9 años
Varón	Mujer	Mujer	Varón	Mujer
Fiebre 39 °C	Afebril	Faringoamigdalitis	Fiebre	Fiebre 39 °C
Tos productiva	Tos seca, irritativa	Fiebre	Tos productiva	Tos productiva
Dolor torácico	Mucosidad abundante	Tos productiva	Foco ORL	Dificultad respiratoria
Tos residual				Tiraje, taquipnea
Neumonía LSD	Infiltrado parahiliar peribronquial	Neumonía LII Derrame pleural	Neumonía LII Derrame pleural	Neumonía LID
1 día	No	7 días	4 días	3 días
1/160	1/20	1/160	1/80	1/640
0	1/80	1/640	1/160	1/240
-	-	-	-	-
1/32	1/128	1/128	1/64	1/64
1/256	1/64	1/512	1/256	1/256
-	1/32	-	-	-
21.800 (88%)	6.100 (52%)	9.000 (51%)	11.700 (60%)	32.800 (96%)
65	2	6	6	8
Amox.-Clav. Claritromicina	No tratamiento	Amox.-Clav. i.v. Claritromicina	Amox.-Clav. i.v. Claritromicina	Amox.-Clav. Claritromicina

además, el hecho de que muy pocas neumonías cursen con bacteriemia (1-13%), el cultivo de esputo en la edad pediátrica resulta de poco valor y la larga duración del tiempo transcurrido hasta la obtención de los resultados serológicos y de otras técnicas específicas de laboratorio como cultivos o detección de antígenos, hacen que sea necesario establecer un tratamiento empírico basándose en datos epidemiológicos y demográficos¹⁻⁴.

Mientras que las infecciones por *C. pneumoniae* son frecuentes en la población adulta (se estima que alrededor del 50% de adultos en la tercera década de la vida presentan anticuerpos frente a *C. pneumoniae*), estos anticuerpos son más raros de encontrar en niños menores de 5 años, donde la incidencia de infecciones producidas por estos patógenos atípicos suele ser menor⁵⁻¹¹. No ocurre lo mismo en niños mayores en quienes las tasas de anticuerpos detectables frente a *C. pneumoniae* son equiparables a las de la población adulta, y alcanzan cifras que oscilan entre el 36 y el 42%, elevándose al 64% en preadolescentes^{12,13}. No obstante, tanto *C. pneumoniae* como *M. pneumoniae* desempeñan un papel importante, como causantes de neumonía adquirida en la comunidad, en lactantes y menores de 5 años, aunque su incidencia real está infravalorada^{6,12,14-16}; así, en el estudio de Montes et al¹⁷, llevado a cabo en España se observó que el 12% de los niños entre 2 y 5 años de edad, habían presentado ya al menos una infección por alguno de estos patógenos. Estos datos son similares a los obtenidos por Harris et al¹¹, donde en su estudio sobre la eficacia de la azitromicina en el tratamiento de la neu-

monía comunitaria en niños, identificó a *M. pneumoniae* y a *C. pneumoniae* en el 44,5% de casos: en menores de 5 años, el 15% de casos se asoció a infección por *M. pneumoniae* y el 9% de casos a *C. pneumoniae*, mientras que en mayores de 5 años estas cifras se elevaron a 42 y 20%, respectivamente². En otro estudio similar también llevado a cabo en Estados Unidos la incidencia de infección por *C. pneumoniae* fue algo mayor para los 2 grupos de edad: en niños entre 3 y 4 años la incidencia de infección por *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* fue del 23% tanto para *Mycoplasma* como para *Chlamydia* y en mayores de 5 años del 31 y 28%, respectivamente^{11,12,15}. A pesar de que estos 2 estudios americanos se han llevado a cabo en diferentes estados, en diferentes fechas y que para el diagnóstico se han empleado diferentes técnicas, los resultados parecen bastante consistentes. En nuestro estudio la incidencia global de neumonías producidas por alguno de estos 2 patógenos ha sido del 47,9%, siendo la mayoría de ellas (75%) en niños mayores de 5 años.

La respuesta de anticuerpos a la primera infección es limitada en el tiempo (de 3 a 5 años), de lo cual se deduce que la mayor parte de la población se infecta y reinfecta durante toda la vida. Existen varias teorías sobre el mecanismo de actuación de estos patógenos: se ha sugerido que para que se produzca infección respiratoria se necesita una hipersensibilidad creciente por infecciones asintomáticas repetidas, de forma que la enfermedad clínica sería expresión de la respuesta hiperinmunitaria a la infección¹⁶. En 2 estudios prospectivos llevados a cabo en

Suiza y Australia se observó que el 50% de pacientes infectados por *C. pneumoniae* no desarrollaron anticuerpos detectables por inmunofluorescencia en el momento agudo de la enfermedad, la mayoría de estos pacientes eran menores de 5 años^{18,19}. Grayston⁶ y Korppi et al¹⁸, sugieren que existen infecciones latentes por *C. pneumoniae* que son reactivadas por otras enfermedades²⁰.

Las infecciones mixtas son frecuentes en la población infantil. El porcentaje varía de unas series a otras, pero se estima que entre el 10 y el 25% de los casos de neumonía en la infancia están causados por más de un agente etiológico^{2,16,18,21,22}. En general, la forma más frecuente de infección por *C. pneumoniae* es asintomática (90% de casos) y la coinfección con otros patógenos es común. En la mayoría de ocasiones *C. pneumoniae* actúa en asociación con otros agentes infecciosos como *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis* y *M. pneumoniae*; este hecho, junto con la alta tasa de anticuerpos detectables a partir de los 5 años de vida, hacen suponer que este microorganismo intracelular obligado actúa como copatógeno o como microorganismo oportunista. En estos casos en los que *C. pneumoniae* se asocia a otros agentes infecciosos, la evolución del cuadro clínico suele ser más tórpida, con exacerbación de las manifestaciones clínicas y llegando incluso a la mortalidad²³. Cuatro de los pacientes con coinfección por *Chlamydia* y *Mycoplasma* precisaron ingreso hospitalario (50%), mientras que sólo 7 de los 84 pacientes diagnosticados de neumonía por *M. pneumoniae* (8,33%) y 5 de los 32 pacientes diagnosticados de neumonía por *C. pneumoniae* (15,6%), ambos porcentajes muy inferiores al 50% de los casos de coinfección por ambos patógenos que precisaron ingreso, aunque dada la escasa cantidad de casos no permite sacar conclusiones sobre este aspecto.

Kauppinen et al²³ y Liberman et al²⁴ han comunicado en adultos la asociación de este patógeno con otras bacterias como responsables de neumonía; sin embargo, no han encontrado ninguna asociación entre *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae*. En este estudio, al igual que en el de Saez-Llorens et al²⁵, se ha demostrado una fuerte asociación de *C. pneumoniae* con *M. pneumoniae* como responsable de neumonía comunitaria en mayores de 5 años, pero no con otros patógenos. Este estudio panameño que versó sobre la importancia de *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* como responsables de neumonía comunitaria encontró una incidencia del 13% de infección causada por estos 2 patógenos²⁵. Nuestros resultados han sido inferiores a éstos (7,4% de casos), probablemente porque el tamaño muestral era algo menor. Se sabe que el porcentaje de neumonías infantiles asociada a estos patógenos oscila entre el 3 y el 10%.

Es de sobra conocida la relación existente entre infección por *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae* y el desarrollo de hiperreactividad bronquial⁶⁻⁸; de nuestros 8 pacientes tan sólo 2 niños con coinfección por *C. pneumoniae* y

M. pneumoniae mostraron signos de dificultad respiratoria y sibilancias en el momento del diagnóstico, por lo que en, nuestro caso, a diferencia de lo observado por Block et al¹², no se ha observado que la asociación entre *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* agravara o potenciara el desarrollo de hiperreactividad bronquial que parece estar claramente relacionado con las infecciones producidas por *Chlamydia*.

No se ha utilizado la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la detección de *C. pneumoniae*, por no estar disponible en nuestro laboratorio; no obstante, son muchos los estudios que sugieren que la serología es más sensible y fiable que la PCR o el cultivo para el diagnóstico de infección aguda^{15,27-29}. El uso de estas 2 técnicas diagnósticas de forma conjunta para la determinación de infecciones por *C. pneumoniae* o *M. pneumoniae* con frecuencia proporcionan datos discordantes; a menudo, la PCR es positiva cuando las pruebas serológicas son negativas. Además, la presencia de una PCR positiva para *C. pneumoniae* en el tracto respiratorio superior no implica necesariamente que este patógeno sea el agente etiológico responsable de la infección de vías respiratorias inferiores¹⁰⁻¹³.

Son pocos los estudios publicados que han demostrado la asociación o coinfección de *C. pneumoniae* y *M. pneumoniae* como responsables de neumonía comunitaria en niños. Creemos de interés este artículo, ya que demuestra la alta prevalencia de estos 2 patógenos como responsables de infección respiratoria en niños de edad escolar.

BIBLIOGRAFÍA

- Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-98.
- McCracken G. Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:373-7.
- Del Castillo F, García de Miguel MJ, García S. Manejo racional de la neumonía aguda de la comunidad. *An Esp Pediatr* 1999;51:609-916.
- Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:143-8.
- Saikku P. The epidemiology and significance of *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect* 1992;25(Suppl 1):27-34.
- Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:675-85.
- Emre U, Robin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, Schachter J. Association of *Chlamydia pneumoniae* and reactive airway disease in children. *Clin Res* 1992;40:651.
- Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991;226:225-30.
- Norman E, Gnarpe J, Wettergren B. *Chlamydia pneumoniae* in children with acute respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 1998;87:23-7.
- Nelson JD. Community-acquired pneumonia in children: guidelines for treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:251-3.

11. Harris J, Kolokathis A, Campbell M, Cassell G, Hammerschlag M. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:865-71.
12. Block S, Hedrick J, Hammerschlag M, Cassell GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: Comparative efficacy and safety of clarithromycin vs erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-7.
13. Tuuminen T, Varjo S, Igman H, Weber T, Oksi J, Viljanen M. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* immunoglobulin G and A antibodies in a healthy Finnish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays. *Clin Diag Lab Immunol* 2000;7:734-8.
14. Gómez Campderá JA, Rodríguez Fernández R, Megías Montijano A, González Sánchez MI, Navarro Gómez M, Izquierdo A. *Mycoplasma pneumoniae* en menores de 3 años. *Acta Pediatr Esp* 1999;57:333-5.
15. McCracken G. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:924-8.
16. Gómez Campderá JA, Rodríguez R, González MI, Navarro ML, Rivera M, Gutiérrez M, Ramírez R. Brote epidémico de neumonía por *Mycoplasma*. *Rev Enferm Infec Pediatr* 2001;58:37-48.
17. Montes M, Cilla G, Alcorta M, Trallero EP. High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* infection in children and young adults in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:927-3.
18. Heiskanen-kosma T, Korppi M, Laurila A, Jokinen C, Kleemola M, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* is an important cause of community-acquired pneumonia in school-aged children: Serological results of a prospective, population-based study. *Scand J Infect Dis* 1999;31:255-9.
19. Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L, and Mowgli study group. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with Community-Acquired Lower-Respiratory Tract Infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1281-9.
20. Mc Millan JA. *Chlamydia pneumoniae* revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1046-7.
21. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Haiskanen L, Juvonen H. Etiology of childhood pneumonia: Serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
22. Drummond P, Clark J, Wheeler J, et al. Community acquired pneumonia. A prospective UK study. *Arch Dis Child* 2000;83:408-12.
23. Kauppinen MT, Saikku P, Kujala P, et al. Clinical picture of community acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia requiring hospital treatment: A comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996;51:185-9.
24. Liberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, Porta A, Schlaeffer F, Lieberman D, et al. *Chlamydia pneumoniae*: A review of community acquired pneumonia of 62 hospitalized adult patients. *Infection* 1996;24:109-14.
25. Saez Llorens X, Castaño E, Wubbel L, Castrejon MM, De Morales I, Vallarino D, et al. Importance of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children from different latitudes with community-acquired pneumonia. *Rev Med Panamá* 1998;23:27-33.
26. Miyashita N, Niki Y, Matushima T. Community-Acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia. *Chest* 2000;117:615-6.
27. Falck G, Gnärpe J, Gnärpe H. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in healthy children and in children with respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:549-54.
28. Petitjean J, Vincent F, Fretigny M, Vabret A, Poveda JD, Brum J, et al. Comparison of two serological methods and polymerase chain reaction-enzyme immunoassay for the diagnosis of acute respiratory infections with *Chlamydia pneumoniae* in adults. *J Med Microbiol* 1998;47:615-21.
29. Wubbel L, Muñoz 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.