

Evaluación diagnóstica de las técnicas rápidas del esputo frente a neumococo en la neumonía adquirida en la comunidad. Utilización del teorema de Bayes para su aplicación clínica

R. Menéndez Villanueva

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

El presente trabajo tiene por objeto cuantificar el valor diagnóstico de las técnicas inmunológicas o rápidas del esputo frente al neumococo, utilizando la sensibilidad y especificidad obtenidas en la literatura, para calcular sus valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) mediante las fórmulas de Bayes. De esta forma se calculan y comparan las ganancias diagnósticas de estas pruebas a diferentes probabilidades pretest. Con este fin, se realiza una revisión bibliográfica, mediante un MEDLINE, para extraer de los artículos la sensibilidad y especificidad de la contrainmunolectroforesis (CIE), la coaglutinación (CoA) y aglutinación por látex (AL). Se calcula además la razón de probabilidad de los tres tests. Los resultados fueron: la mayor ganancia diagnóstica global se obtiene con la AL, el mayor incremento en el VPP lo proporciona la CoA, y el mayor incremento en el VPN la AL. La CIE es el test que ofrece menor ganancia diagnóstica. Estos tres tests son más rentables para prevalencias de neumococo intermedias que coinciden con las estimadas en nuestra población. Como conclusión la AL y la CoA incrementan la ganancia diagnóstica del neumococo en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) lo que es útil tanto para conocer la prevalencia del neumococo en nuestro medio como para decidir el tratamiento antibiótico inicial.

Palabras clave: Neumonía. Neumococo. Contrainmunolectroforesis. Coaglutinación. Aglutinación por látex. Esputo.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 317-322

El empleo de estudios bacteriológicos en el esputo¹⁻⁴ en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) continúa siendo objeto de debate tanto por su controvertido papel en el diagnóstico, como por su potencial utilidad en la elección del tratamiento inicial de la NAC. Por otra parte, es práctica habitual restringir las técnicas invasivas para aquellas NAC con mala evolución clínica o gravedad inicial importante.

Correspondencia: Dra. R. Menéndez Villanueva.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 8-11-94; aceptado para su publicación: 7-3-95.

Evaluation of rapid sputum analysis in a community acquired pneumonia

This study aimed to quantify the diagnostic value of immunological techniques and methods for rapid analysis of sputum for pneumococcus, using sensitivity and specificity values reported in the literature to calculate positive and negative predictive values (PPV and NPV) according to Bayes formulas. Diagnostic gains of the test are calculated and compared to pretest probability. We located articles reporting sensitivity and specificity of counterimmunoelectrophoresis (CIE), coagglutination (CoA) and latex agglutination (LA) tests. We also calculated the probability ratios for the three tests. LA achieved the best overall diagnostic utility rating. CoA had the highest PPV, whereas LA offered the highest NPV. CIE was the least useful. These three tests are more useful at intermediate levels of prevalence of pneumococcus, which coincide with estimate in our population. We conclude that LA and CoA are of greater diagnostic utility for community acquired pneumonia, as they are useful for determining prevalence as well as for deciding initial antibiotic treatment.

Key words: Pneumonia. Pneumococcus. Counterimmunoelectrophoresis. Coagglutination. Latex agglutination. Sputum.

El valor de una prueba diagnóstica, en este caso en el esputo, depende no sólo de su sensibilidad y especificidad, sino de la prevalencia o probabilidad pretest de la enfermedad en la población utilizada para realizar la prueba^{5,6}. La sensibilidad y especificidad, al ser características inherentes a la propia prueba, pueden obtenerse de los datos publicados por los diferentes autores en la literatura, siempre y cuando la realización de la prueba sea idéntica y el observador posea una experiencia similar. Ambas cualidades son fácilmente alcanzables. Sin embargo, para la correcta interpretación de los tests diagnósticos se requiere el conocimiento de sus valores predictivos, los cuales se modifican con la prevalencia de la enfermedad. El

teorema de Bayes posibilita el cálculo de los valores predictivos posprueba VPP (valor predictivo positivo) y VPN (valor predictivo negativo), mediante fórmulas matemáticas que incluyen datos de sensibilidad, especificidad y prevalencia. Todos estos datos no se proporcionan, habitualmente, en los artículos médicos, lo que dificulta una evaluación precisa y exacta de las pruebas diagnósticas y su potencial impacto en el manejo del paciente.

El presente estudio tiene por objeto evaluar el valor diagnóstico de las técnicas rápidas del esputo para la detección de antígenos del neumococo en la NAC, conocidas su sensibilidad y especificidad, utilizando el teorema de Bayes para su posterior aplicación clínica según los VPP y VPN obtenidos con diferentes probabilidades pretest. De esta forma se propone su indicación o no, según la ganancia diagnóstica detectada. Como otro objetivo complementario se calcula la razón de probabilidad para los mismos tests y se expone su manejo práctico.

Material y métodos

La sensibilidad de un test se define como la proporción de individuos con un resultado positivo para dicho test entre aquellos que tienen la enfermedad. La especificidad es la proporción de individuos con resultados del test negativo entre aquellos sin enfermedad. La sensibilidad y especificidad de la conrainmunolectroforesis (CIE), de la coaglutinación (CoA) y aglutinación por látex (AL) en esputo se obtiene a partir de la revisión de la literatura al respecto mediante un MEDLINE en los últimos años. La selección de artículos y autores incluidos para su valoración se ha realizado teniendo en cuenta los siguientes requisitos: a) número de sujetos contenidos en las muestras estudiadas; b) información respecto a la sensibilidad y especificidad del método inmunológico empleado; c) criterios de diagnóstico de neumonías considerados, y d) población estudiada y diseño prospectivo. No se valora el estudio de ELISA puesto que esta técnica es menos conocida y aunque, en estudios recientes, su sensibilidad y especificidad son aceptables, no puede considerarse una técnica rápida en cuanto a su realización, y su empleo en la actualidad no estaría indicado en la práctica clínica habitual.

El valor predictivo positivo (VPP) de un test es la probabilidad de que una persona con un resultado positivo del test tenga en realidad la enfermedad, y el valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de no tener la enfermedad en presencia de un test negativo. Los valores predictivos dependen no sólo de la sensibilidad y especificidad sino de la prevalencia. La relación existente entre la sensibilidad y especificidad de una prueba y la probabilidad previa o prevalencia de la enfermedad puede expresarse formalmente, mediante el teorema de Bayes, según las fórmulas siguientes:

$$VPP = \frac{\text{Sensibilidad} \times \text{Probabilidad previa}}{[\text{Sensibilidad} \times \text{Probabilidad previa}] + [(1 - \text{Especificidad}) \times (1 - \text{Probabilidad previa})]}$$

$$VPN = \frac{\text{Especificidad} \times (1 - \text{Probabilidad previa})}{[\text{Especificidad} \times (1 - \text{Probabilidad previa})] + [(1 - \text{Sensibilidad}) \times \text{Probabilidad previa}]}$$

TABLA I
Valores de sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad de conrainmunolectroforesis (CIE), coaglutinación (CoA) y aglutinación por látex (AL)

Test	Sensibilidad	Especificidad	Razón de probabilidad
CIE (24-25)	70	86	5
CoA (26)	63	95	12,6
AL (27)	94	87	7,3

TABLA II
Valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de la conrainmunolectroforesis para diferentes prevalencias

Prevalencia	VPP	VPN
0,1	0,35	0,96
0,2	0,55	0,91
0,3	0,68	0,87
0,4	0,77	0,81
0,5	0,83	0,74
0,6	0,88	0,65
0,7	0,92	0,55
0,8	0,95	0,41
0,9	0,97	0,24

La ganancia diagnóstica para un resultado del test positivo se obtiene restando al VPP la probabilidad pretest o prevalencia de la enfermedad. La ganancia diagnóstica para un resultado del test negativo se calcula restando al VPN la prevalencia de no enfermedad, es decir, 1-prevalencia.

La razón de probabilidad (RP) o verosimilitud es otro planteamiento útil para analizar los resultados de las pruebas diagnósticas y es la probabilidad de que una persona enferma presente un resultado positivo de la prueba dividido por la probabilidad de obtenerlo en una persona en la que se ha descartado la enfermedad⁷. Así el valor obtenido se interpreta como el número de veces que es más probable encontrar un resultado del test positivo en un sujeto con enfermedad que en un sujeto sin ella. La RP se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$RP = \frac{\text{Sensibilidad}}{(1 - \text{Especificidad})}$$

Resultados

La sensibilidad y especificidad de la CIE, CoA y AL en el esputo referida por diversos autores puede verse en la tabla I. Para el caso de la CIE la sensibilidad comunicada oscila entre 60-86% por diferencias bien en el método o en la población estudiada, por lo que se emplea una sensibilidad intermedia (70%) para el cálculo de los valores predictivos posprueba. La especificidad valorada es de 86%. Las probabilidades posprueba de la CIE ante todas las probabilidades preprueba o prevalencia posibles fueron calculadas según el teorema de Bayes y pueden verse en la tabla II. Cuando se expresan en un gráfico las curvas de probabilidades posprueba se observa que la CIE ofrece mejores resultados para una prevalencia de 42%, ya que a partir de este punto el aumento del VPP conlleva una pérdida en el VPN. El intervalo de seguridad de la

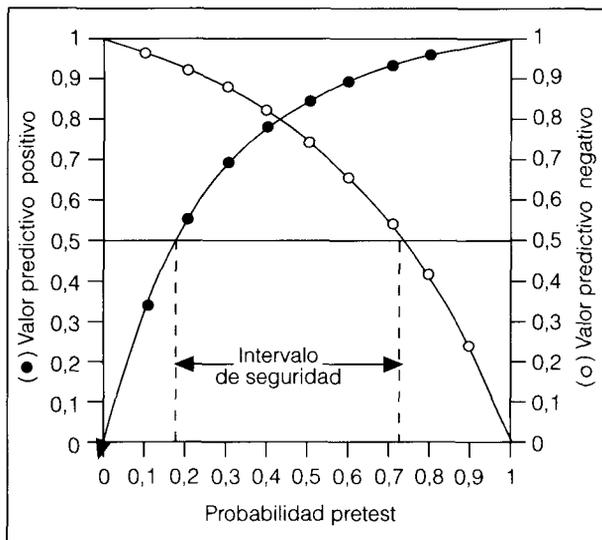
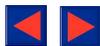


Fig. 1. Curvas de probabilidad postest de la CIE para VPP y VPN a diferentes probabilidades pretest. El punto de intersección de ambas curvas muestra la probabilidad pretest en la que la CIE ofrece la mayor ganancia diagnóstica y el intervalo de seguridad se sitúa entre las líneas discontinuas.

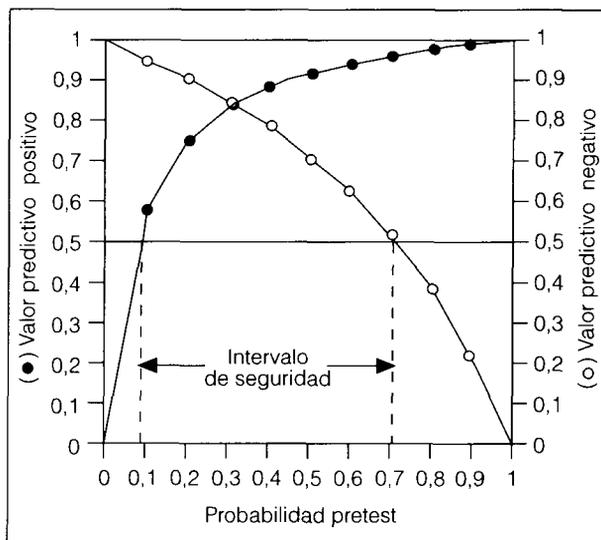


Fig. 2. Curvas de probabilidad postest de la coagulación para diferentes probabilidades pretest. El punto de intersección de ambas curvas muestra la probabilidad pretest en la que la CoA ofrece la mayor ganancia diagnóstica y el intervalo de seguridad se sitúa entre las líneas discontinuas.

CIE, es decir, el rango de probabilidades preprueba que conduce a valores de VPP y VPN superiores a 50%, está comprendido aproximadamente entre 20 y 70% (fig. 1).

Las probabilidades posprueba de la CoA para una sensibilidad del 63% y una especificidad del 95%, frente a las diferentes probabilidades preprueba, pueden verse en la tabla III. La ganancia positiva es máxima para una prevalencia entre 30 y 40%; sin embargo, las ganancias con un resultado negativo son inferiores. En la figura 2 pueden verse estos resultados de forma más gráfica y el intervalo de seguridad se sitúa entre 10 y 70% de prevalencia.

Las probabilidades posprueba de la AL para una sensibilidad del 94% y especificidad del 87% pueden verse en la tabla IV y en la figura 3.

La figura 4 representa, en el mismo gráfico, todas las curvas de probabilidades posprueba de la CIE, CoA y AL para las diferentes prevalencias. Se puede comprobar que la ganancia positiva es máxima para la CoA, pero, teniendo en cuenta tanto la ganancia positiva como la negativa, la AL es superior.

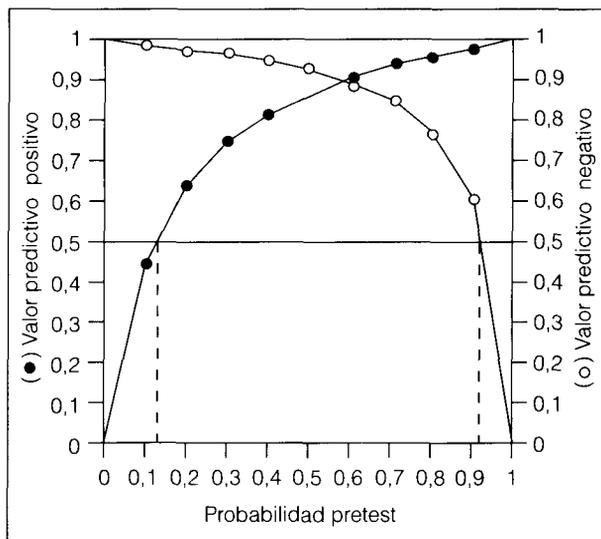


Fig. 3. Curvas de probabilidad postest de la aglutinación por látex para diferentes probabilidades pretest. El punto de intersección de ambas curvas muestra la probabilidad pretest en la que la AL ofrece la mayor ganancia diagnóstica y el intervalo de seguridad se sitúa entre las líneas discontinuas.

TABLA III
Valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de la coagulación para diferentes prevalencias

Prevalencia	VPP	VPN
0,1	0,58	0,95
0,2	0,75	0,91
0,3	0,84	0,85
0,4	0,89	0,79
0,5	0,92	0,71
0,6	0,94	0,63
0,7	0,96	0,52
0,8	0,98	0,39
0,9	0,99	0,22

TABLA IV
Valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de la aglutinación por látex para diferentes prevalencias

Prevalencia	VPP	VPN
10	0,44	0,99
20	0,64	0,98
30	0,75	0,97
40	0,82	0,95
50	0,87	0,93
60	0,91	0,90
70	0,94	0,86
80	0,96	0,78
90	0,98	0,61

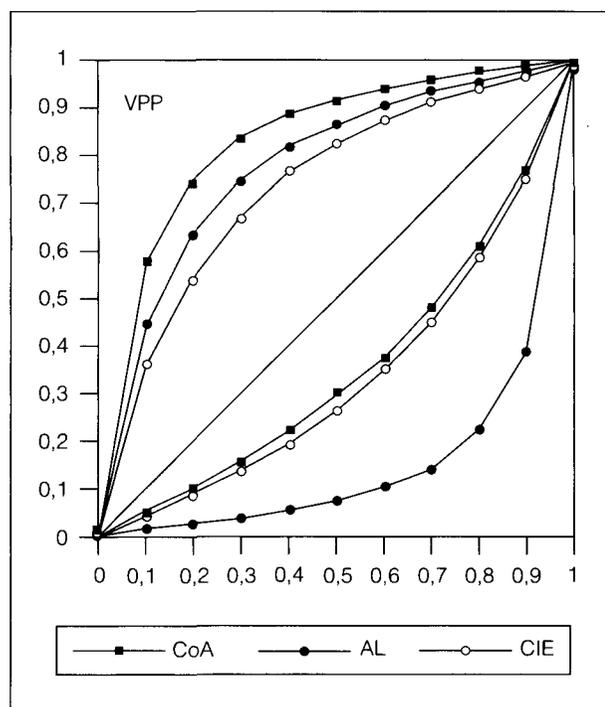


Fig. 4. Probabilidad postest de la CIE, CoA y AL. La ganancia diagnóstica es mayor cuanto más amplia sea la distancia entre ellas y la diagonal. La CoA ofrece la máxima ganancia positiva y la AL, la máxima ganancia negativa (véase texto).

La razón de probabilidad para las mismas técnicas puede verse en la tabla I. Esto significa que un resultado de CoA positivo para el neumococo es 12,6 veces más probable que aparezca en sujetos con neumococos que en sujetos sin él. Para la AL es del orden de 7,3 y para la CIE de 5.

Discusión

El estudio de esputo en la NAC, de forma clásica, se ha contemplado desde la óptica del estudio del Gram y de su cultivo, valorando únicamente la sensibilidad y especificidad. La introducción de las técnicas inmunológicas denominadas rápidas y la incorporación del análisis bayesiano aportan una perspectiva más completa y capaz de proporcionar al clínico una información precisa. Así, en el presente trabajo la obtención de curvas de probabilidad postest nos informa que la CoA aporta los VPP más elevados, la AL los mejores VPN y la CIE es la que ofrece resultados más pobres, siempre a igualdad de prevalencias. Es a partir del conocimiento del comportamiento de las tres pruebas cuando es posible proceder a su correcta aplicación en el estudio de la NAC.

Los estudios etiológicos de las NAC, incluyendo aquellos que utilizan técnicas agresivas, evidencian la dificultad para establecer un diagnóstico microbiológico por su rentabilidad limitada que oscila, según los diferentes autores entre 40 y 70%⁸⁻¹⁰. Por otra parte, el aislamiento de un potencial patógeno, y más concreta-

mente del neumococo, en el esputo no garantiza su implicación como agente causal y es conocido que el hemocultivo proporciona información en un limitado porcentaje de NAC. Estas son razones capitales por las que, el tratamiento inicial de la NAC, se aconseja realizarlo de forma empírica siguiendo normativas que valoran, tanto las características clínicas del paciente como las circunstancias epidemiológicas del entorno^{11,12}. En cualquier caso, está ampliamente aceptado que el microorganismo etiológico más habitual de la NAC es el *S. pneumoniae* en los pacientes ingresados¹³ y en los tratados de forma ambulatoria¹⁴. En una reciente revisión de la literatura realizada por LaForce¹⁵ sobre 3.307 casos, la distribución por microorganismos causales fue la siguiente: *S. pneumoniae*, 44,9%; *H. influenzae*, 14,3%; virus, 12,6%; *Mycoplasma*, 6,7%; *Legionella*, 5,2%. En España, esta distribución presenta ciertas peculiaridades. Así, en la zona de Levante¹⁶, *Legionella* sp. puede ser la causa de NAC hasta en un 15% de los pacientes que requieren hospitalización y en la zona norte¹⁷ la prevalencia de *Coxiella* es alta.

Las técnicas microbiológicas convencionales en el esputo, como la tinción de Gram y los cultivos, son motivo de continua controversia y durante dos décadas han sido postergadas. No obstante, es de destacar una cierta tendencia¹⁸ a una nueva valoración del Gram en la elección del antibiótico inicial y la realización de cultivos cuantitativos^{19,20} del esputo como método para aumentar su especificidad. Sin embargo, lo que es realmente interesante y ha causado más expectación en los últimos años son las denominadas técnicas inmunológicas rápidas²¹, desarrolladas fundamentalmente para la detección de antígenos capsulares del neumococo. Pero ¿cuál sería en puridad su contribución real en las NAC? La aportación de estas técnicas rápidas en el esputo tiene una doble vertiente: de un lado contribuir al diagnóstico y de otro, proporcionar una valiosa información para la elección del tratamiento antibiótico inicial. Por la revisión, practicada sobre la literatura reciente, conocemos la sensibilidad y especificidad de estas técnicas. La sensibilidad y especificidad son características intrínsecas al propio test, esto quiere decir que si las poblaciones sobre las que se emplea el test son iguales y la metodología también, no varían; por lo que es lícito, al menos de forma orientativa, su asunción. Para el empleo y correcta interpretación de los tests diagnósticos es preciso conocer la probabilidad postest; es decir, su valor predictivo positivo (VPP) y su valor predictivo negativo (VPN), los cuales a su vez dependen de la probabilidad pretest o prevalencia. Dado que la etiología de la neumonía no es posible deducirla en función de datos clínicos o patrones radiológicos^{22,23}, la probabilidad pretest sería equivalente a la prevalencia.

Se han seleccionado para su valoración la contraelectroforesis (CIE), la coaglutinación (CoA) y la aglutinación por látex dado que son las mejor conocidas y más empleadas frente a *S. pneumoniae*. Su sencillez y rapidez las convierte en técnicas factibles

para utilizar en las NAC que acuden a hospital. La CIE^{24,25}, como puede observarse en la figura, presenta una mayor ganancia diagnóstica para prevalencias de neumococo entre 30 y 60% y un intervalo de seguridad entre 20 y 70%. Por ganancia diagnóstica se entiende la diferencia entre la probabilidad de un diagnóstico después de realizar la prueba (probabilidad posttest) y su probabilidad antes de realizarla (probabilidad pretest). Así, la CoA²⁶ es la que mayor ganancia diagnóstica ofrece para los resultados positivos; sin embargo, es menos útil para los negativos. Esta técnica y la aglutinación por látex son más sencillas y rápidas que la CIE. En la figura 4 donde se muestran las tres técnicas valoradas conjuntamente, la diagonal representa una prueba diagnóstica inútil (sensibilidad, 50; especificidad, 50), la CoA es la que aporta mayor incremento diagnóstico en cuanto a un resultado positivo del test. Sin embargo, la AL²⁷ es la que más se separa de la diagonal si consideramos los cambios de probabilidad pretest a probabilidad posttest, tanto para un resultado positivo como para un resultado negativo. Es obligado destacar que todas ellas tienen un intervalo de seguridad amplio, y que incluye prevalencias desde un 30 hasta un 70%. Estas prevalencias para neumococo son las que se estiman en nuestra población para las NAC, lo que situaría a estas pruebas en la zona calculada de mayor ganancia diagnóstica, es decir, donde el test resulta más beneficioso. Como ventajas adicionales, la AL se altera menos en los pacientes tratados previamente con antibióticos y Boersma et al²⁸ han demostrado la persistencia del test positivo hasta 7 días después de iniciar el tratamiento. Por otro lado, la detección del antígeno neumocócico es factible en esputos purulentos o no y tanto en muestras lavadas como sin lavar²⁶. En un trabajo con NAC, Guzzetta et al²⁹ utilizan la CoA y la CIE para investigar también otros microorganismos como son *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Por último, otro índice que proporciona información respecto a si una prueba diagnóstica es buena o no, es la razón de probabilidad. La razón de probabilidad es la probabilidad de que una persona con enfermedad presente un resultado positivo dividido por la probabilidad de presentarlo una persona sin la enfermedad. La RP presenta la ventaja de no depender de la prevalencia. Además conociendo la razón de probabilidad y la probabilidad preprueba es posible aplicar un nomograma³⁰ para conocer la probabilidad posprueba, lo que obvia la necesidad de recordar la morfología de la curva posprueba o los valores numéricos. De esta forma, la RP se convierte en otra útil herramienta práctica para la correcta interpretación de las pruebas diagnósticas aconsejada vivamente por los epidemiólogos clínicos, pero muy difícil de encontrar en los artículos médicos. De hecho, ninguno de los autores arriba mencionados, ni en la revisión realizada, proporciona esta información adicional. Por los datos obtenidos, la razón de probabilidad de la CoA es la que más incremento produce en la probabilidad positiva posprueba, información ya conocida por las

curvas obtenidas mediante la aplicación del teorema de Bayes.

Como conclusión o resumen final respecto a la utilidad de las denominadas técnicas rápidas del esputo para el neumococo, cabe destacar que proporcionan un incremento diagnóstico variable según las diferentes prevalencias de neumococo. La mayor ganancia diagnóstica coincide con las bandas de prevalencia estimadas para el neumococo en nuestra población. La AL presenta una ganancia diagnóstica global (VPP y VPN) superior a la CIE y la CoA. No obstante, la CoA es la que ofrece un mejor VPP. La utilización de estas técnicas en la NAC puede ser valorada desde una perspectiva doble: en el diagnóstico y en la decisión del tratamiento antibiótico inicial. Al contribuir al diagnóstico etiológico de la NAC genera información respecto a la prevalencia del neumococo y, de esta forma, se configura la base a partir de la cual es posible conocer la ganancia diagnóstica precisa de los tests valorados. El conocimiento de la razón de probabilidad de estos tres tests junto al uso de un sencillo nomograma nos facilita enormemente el cálculo de las probabilidades posprueba.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ausina V. Espudo y neumonía bacteriana: nuevas y viejas reflexiones en torno a una polémica de siempre (Editorial). *Enf Infec Microbiol Clin* 1989; 7: 14-19.
2. Pachón J, Verano A. Utilidad del esputo para el diagnóstico etiológico de las neumonías. *Enf Infec Microbiol Clin* 1989; 7: 68-71.
3. Barrett-Connor E. The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 845-847.
4. Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiographic investigations. *Chest* 1988; 92: 43-48.
5. Griner PF, Mayewsky RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic test and procedures: principles and applications. *Ann Inter Med* 1981; 94 (pt 2): 553-600.
6. Sox HC. Probability theory in the use of diagnostic tests: an introduction to critical study of the literature. *Ann Inter Med* 1986; 104: 60-66.
7. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica*. Ed. Díaz de Santos 1989: 79-178.
8. Ausina V, Coll P, Sambeat M et al. Prospective study on the etiology of community acquired-pneumonia in children and adults in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis* 1988; 7: 343-347.
9. Pachón J, Prados MD, Capote F, Cuello JA, Garnacho J, Verano A. Severe community-acquired pneumonia: aetiology, prognosis and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 369-373.
10. Telenti A. Estudio epidemiológico multicéntrico sobre neumonías en España. *Med Clin* 1983; 80 Supl: 11-26.
11. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assesment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.418-1.426.
12. Dorca J, Bello S, Blanquer J et al. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de las neumonías. Barcelona Ed. Doyma S.A., 1992.
13. Örtqvist A, Hedlund J, Grillner L et al. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Respir J* 1990; 3: 1.105-1.113.
14. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, Rose DH, Finnch RG. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1: 671-674.



15. LaForce FM. Antibacterial therapy for lower respiratory tract infections in adults: a review. *Clin Infect Dis* 1992; 14 Suppl 2: 233-237.
16. Blanquer J, Blanquer R, Borrás R et al. Aetiology of community acquired pneumonia in Valencia, Spain: a multicentric prospective study. *Thorax* 1991; 46: 508-511.
17. Ansola P, Sobradillo V, Baranda F et al. Neumonías adquiridas en la comunidad de Vizcaya. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 103-107.
18. Brown RB. Community-acquired pneumonia. Back to basics (Editorial). *Chest* 1988; 93: 1-2.
19. Bartlett JG, Finegold SM. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 1.019-1.027.
20. Guckian JC, Christensen WD. Quantitative culture and gram stain of sputum in pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 997-1.005.
21. Venkatesan P, MacFarlane JT. Role of pneumococcal antigen in the diagnosis of pneumococcal pneumonia (Editorial). *Thorax* 1992; 47: 329-331.
22. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW, Connolly CK. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1.031-1.035.
23. MacFarlane JT, Miller AC, Smith WRH, Morris AH, Rose DH. Comparative radiographic features of community-acquired Legionnaires disease, pneumococcal pneumonia, Mycoplasma pneumoniae, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28-33.
24. Farrington M, Rubenstein D. Antigen detection in pneumococcal pneumonia. *J Infect* 1991; 23: 109-116.
25. Schmid RE, Anhalt JP, Wold AD, Keys TF, Washington JA. Sputum counterimmunoelectrophoresis in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 345-348.
26. Örtqvist A, Jönsson I, Kalin M, Krook A. Comparison of three methods for detection of pneumococcal antigen in sputum of patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8: 956-961.
27. Boersma WG, Löwenberg A, Holloway Y, Kuttschrütter H, Snijder JAM, Koëter GH. Pneumococcal capsular antigen detection and pneumococcal serology in patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 1991; 46: 902-906.
28. Boersma WG, Löwenberg A, Holloway Y, Kuttschrütter H, Snijder JAM, Koëter GH. Pneumococcal antigen persistence in sputum from patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1992; 102: 422-427.
29. Guzzetta P, Toews GB, Robertson KJ, Pierce AK. Rapid diagnosis of community-acquired bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 461-464.
30. Fagan TJ. Nomogram for Bayes' theorem [carta]. *N Engl J Med* 1975; 293: 257.