

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO SEGUNDA ESPECIALIDAD**

**RESIDENTADO MEDICO**

**TRABAJO ACADÉMICO**



**Micoplasma Pneumoniae en Pediatría**

**Presentado por:**

**AZUNTA MELIZA GAMERO BELLIDO**

**Para optar el título de:**

**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA.**

**LORETO-PERU**

**DICIEMBRE 2015**

## ACTA

CALIFICACION DE TRABAJO ACADEMICO DEL PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN  
MEDICINA HUMANA – RESIDENTADO MEDICO

En Iquitos, a los...28.. días del mes de.....marzo..... del 2016, el Comité de Especialidad del Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana, con mención en Pediatría, integrado por:

- ...Dr. Edwin Villacorta Vigo..... Presidente  
... Dr. José Sánchez Arenas ..... Miembro  
...Dr. Juan Raúl Seminario Vilca..... Miembro  
... Dr. Hermann Federico Silva Delgado ..... Miembro

Ha evaluado y calificado de conformidad al "Artículo 27.- Los médicos residentes, presentarán al primer semestre del segundo año del Residentado Médico, un proyecto de trabajo del área de su especialidad, el cual puede corresponder a una revisión bibliográfica, una investigación operativa o una investigación clínica, el que deberá ser aprobado por el Comité de la Especialidad correspondiente dentro del segundo semestre del segundo año de Residentado Médico. Están exceptuados de esta obligación los médicos residentes que realizan programas de formación en sub especialidades", el trabajo académico titulado: .....**"Mycoplasma pneumoniae en Pediatría"**.....presentado por Don (ña).....**M.C. AZUNTA MELIZA GAMERO BELLIDO**..., ex alumna de la Especialidad de Pediatría, por la Modalidad Escolarizada, habiendo sido aprobado con calificación: ...**DIECIOCHO (18)**.....

En fe de lo cual, se asienta la presente Acta y se eleva a la Dirección de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Medicina Humana, para los fines pertinentes.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
Dr. EDWIN VILLACORTA VIGO  
Presidente  
Coordinador de la Especialidad de Pediatría



Miembro  
JOSÉ SÁNCHEZ ARENAS



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA  
Facultad de Medicina Humana  
Dr. JUAN R. SEMINARIO VILCA  
Miembro  
Unidad de Pediatría - IHL



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
HERMANN SILVA DELGADO  
Miembro  
Unidad de Especialidad de Pediatría  
Escuela Especializada Iquitos

## MYCOPLASMA PNEUMONIAE EN PEDIATRIA

### Resumen

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* es causa frecuente de infecciones respiratorias agudas en niños, siendo responsable de hasta 40% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC). El grupo de mayor riesgo son los escolares, sin embargo también lo constituyen los menores de 5 años. Si bien las manifestaciones clínicas son inespecíficas, los síntomas más frecuentes son fiebre, tos, compromiso del estado general y cefalea. El diagnóstico se puede establecer determinando niveles de IgM en fase aguda, aunque recientemente se ha sugerido el rol de la reacción de polimerasa en cadena para efectos clínicos, permitiendo aumentar la sensibilidad diagnóstica. Las alteraciones de laboratorio son inespecíficas y no permiten distinguir la infección por *M. pneumoniae* de la producida por otros microorganismos. Los hallazgos radiológicos pueden sugerir el diagnóstico, destacando la presencia de infiltrados pulmonares focales, de predominio intersticial. El cuadro clínico tiende a ser benigno y autolimitado, aunque en ocasiones puede producir neumonía fulminante o manifestaciones extra pulmonares con compromiso neurológico, dermatológico, hematológico, cardíaco, renal y osteoarticular. El tratamiento antibiótico ha demostrado que disminuye la morbilidad asociada a NAC, acorta la duración de síntomas y disminuye la frecuencia de episodios de sibilancias recurrentes; sin embargo no ha demostrado disminuir el riesgo de contagio o transmisión a otras personas.

## INDICE

Introducción.....	01
Antecedentes históricos .....	02
Características del germen .....	02
Epidemiología .....	04
Patogenia.....	05
Aspectos inmunológicos .....	07
Cuadro clínico .....	07
Diagnóstico .....	06
Tratamiento.....	22
Prevención .....	25
Discusión .....	25
Bibliografía .....	27

## INTRODUCCION

En las tres últimas décadas las infecciones respiratorias han superado a la enfermedad diarreica aguda como causa de morbimortalidad en la infancia. Uno de los aspectos fundamentales para enfrentarlas es mejorar el conocimiento sobre la etiología de las mismas (1,2). Numerosos e importantes estudios se han llevado a cabo con este fin en *pneumoniae*, sistemáticamente, como se ha hecho con otras bacterias y virus (3).

De tal forma, podría decirse que *Mycoplasma pneumoniae* es un germen subestimado, especialmente en nuestro país, y más aún en el ámbito pediátrico. No existen en Perú, ni en el resto de América del Sur, estudios epidemiológicos extensos sobre él, por lo que se desconoce la magnitud del problema en nuestro medio. Es probable que el hecho que la enfermedad que ocasiona sea raramente mortal, junto con la dificultad en estandarizar su diagnóstico, hayan colaborado en esto. Por otra parte, *Mycoplasma pneumoniae* ha sufrido, lo mismo que otros gérmenes, que luego de ser “estrellas” y merecer la atención de la comunidad científica (en la década del 60) han cedido ese espacio a otros, tal cual sucedió con la *Legionella* en los 80, la *Chlamydia pneumoniae* en los 90 y el metapneumovirus en el nuevo milenio.

Puede aceptarse que entre los pediatras predomina la idea que la infección por *Mycoplasma pneumoniae* es poco frecuente y se limita a un patrón clínico-radiológico determinado (“neumonitis”, “neumonía atípica”), de curso habitualmente benigno y que afecta predominantemente a niños mayores o adolescentes. Por lo tanto, no se sospecha su presencia frente a cuadros que no reúnan estas características.

Sin embargo, existe suficiente evidencia en la bibliografía que indica que hasta el 20-30% de las neumonías en la población general se deben a *Mycoplasma pneumoniae*, que puede afectar a niños menores de 6 años con una frecuencia mayor que la esperada y que su cuadro clínico-radiológico puede ser indistinguible de otras neumonías. (4,5).

## **ANTECEDENTES HISTORICOS**

En 1898 Nocard y Roux recuperaron la primera especie de mycoplasma (*Mycoplasma mycoides*) de ganado con "pleuro-pulmonía contagiosa". A partir de allí, en relativamente poco tiempo, otros mycoplasmas se identificaron en diversos animales. A estos microorganismos se los denominó genéricamente como "organismos similares a los de la pleuro-pulmonía", y la abreviatura en inglés, PPLO ("pleuroneumonía like organisms"), fue la forma habitual de designarlos durante mucho tiempo (6).

En el transcurso de la década que comenzó en 1940 se reconocieron un grupo de neumonías rara vez fatales pero resistentes a los tratamientos antimicrobianos en uso, a las que se las llamó genéricamente "neumonía atípica primaria". En 1944 Eaton y colaboradores aislaron un microorganismo de pacientes con neumonía atípica primaria. A este agente se lo conoció como "agente Eaton", y durante mucho tiempo se lo asoció con los virus. Recién en 1962 se reconoció la capacidad de este microorganismo de desarrollarse en medios acelulares y se lo identificó como miembro del género *Mycoplasma* y, finalmente, en 1963 recibió su nombre actual de *Mycoplasma pneumoniae* (6,7).

## **CARACTERISTICAS DEL GERMEN**

Los mycoplasmas son los microorganismos más pequeños que se conocen capaces de sobrevivir en medios acelulares, encontrándose ampliamente distribuidos en la naturaleza. Son procariones de la clase Mollicutes, orden de los Mycoplasmatales.

Actualmente se conocen más de 100 especies de la familia Mycoplasmataceae; 10 del género *Mycoplasma* y 1 del *Ureaplasma* pueden infectar al ser humano, pero sólo 4 de ellas son asociadas con enfermedad humana: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y, probablemente, *Mycoplasma genitalium* (8).

Su nombre genérico deriva del griego y del latín: "Myco" hace referencia a su

característica de micelo o filamento, y "plasma" indica forma. El nombre de su especie "pneumoniae" alude a la forma de presentación clínica más conocida de este microorganismo (9,10).

Debido a que carecen de pared celular tienden a ser pleomórficos. Su forma varía de acuerdo al tiempo de incubación en medio de cultivo (11).

Se desplazan por deslizamiento, y su capacidad de desplazamiento es importante para atravesar la barrera mucociliar y alcanzar el epitelio respiratorio para desarrollar su acción patógena.

Se multiplica por fisión binaria. El ciclo de crecimiento entre dos divisiones es de aproximadamente 3 horas.

Su ultra estructura, como la de toda la familia Mycoplasmataceae es relativamente simple, consistiendo en un citoplasma rodeado de membrana celular de estructura triple de 75 a 100 Å de espesor. Carecen de pared celular. Tienen una estructura terminal especializada en el sitio de adhesión a los cultivos celulares. Esta estructura tiene un núcleo central denso con un filamento central también denso (12).

El *Mycoplasma pneumoniae* tiene antígenos de membrana y citoplasmáticos. Un antígeno importante es la proteína P1, que se encuentra localizada en la superficie de la estructura terminal y es responsable de la adhesión del *Mycoplasma*. Los anticuerpos contra la proteína P1 inhiben la adhesión del *Mycoplasma pneumoniae* al epitelio respiratorio (13, 14).

Se cultiva en medio SP-4, crece lentamente, no detectándose colonias antes de una semana de incubación, y pudiendo ser necesarias 3 semanas o más. Las colonias miden 10 a 100 nm de diámetro, son esféricas y de superficie rugosa (8).

## **EPIDEMIOLOGIA**

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* suele mostrar un patrón epidemiológico endémico en áreas urbanas, aunque suelen ocurrir brotes epidémicos a intervalos más o menos regulares. Estos brotes pueden manifestarse cada 3 a 7 años, comenzando en el otoño, instalándose lentamente, y persistiendo en la comunidad por varios meses. Durante estos brotes la incidencia de la infección puede aumentar 3 a 5 veces (8, 12, 15).

La prevalencia de la infección varía según los diferentes autores, métodos utilizados, áreas geográficas y edades, pero podría decirse que cerca del 30% de los menores de un año, 60% de 2 a 9 años y más del 90% de los adultos presentan anticuerpos (principalmente IgG) anti-*Mycoplasma pneumoniae*.

Brunner y col. Utilizando radioinmuno-precipitación encontraron anticuerpos anti-*Mycoplasma pneumoniae* en 28% de los lactantes de 7 a 12 meses de edad, 55% de 13 a 24 meses, 67% de 25 a 60 meses y 97% en los mayores de 17 años (16). Ponka y col. Utilizando fijación de complemento encontraron serología positiva en el 70% de niños y adolescentes (17). Estudiando 235 niños sanos de 0 a 18 años de edad utilizando ELISA.

Con respecto a la enfermedad, Foy y col. Reportaron tasas anuales de infección del 35% al 2% en escolares, dependiendo que se tratara de períodos epidémicos o no (18). Fernald y col. Encontraron una tasa anual de infección del 12% en lactantes y niños (19.)

La progresión de la enfermedad dentro de la comunidad es habitualmente lenta, aunque ocasionalmente puedan presentarse brotes epidémicos explosivos (20, 21, 22).

Dentro de grupos familiares la enfermedad también progresa lentamente aunque en forma extensa, pudiendo alcanzar al 65% de los convivientes con un caso índice (23). En contraste con lo que ocurre en familias, en lugares de exposición ocasional, la comunicabilidad es menor. Probablemente sea



necesario un contacto personal cercano y prolongado para la transmisión de la enfermedad (12).

La presencia endémica y epidémica del *Mycoplasma pneumoniae* ha sido demostrada en todo el mundo, fundamentalmente en áreas urbanas de países desarrollados con clima templado. Existe evidencia serológica de infección por *Mycoplasma pneumoniae* aún en áreas tan diferentes como el Ártico o Filipinas. En el ámbito rural no existen estudios epidemiológicos de magnitud pero parecería que el *Mycoplasma pneumoniae* sigue un patrón epidémico de un año de presencia seguido de varios años de ausencia del mismo (12).

La influencia del sexo en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, si existe, aparenta ser mínima. Foy y col. Sólo encontraron mayor incidencia en varones en los menores de 5 años y mayor incidencia en mujeres entre 30 y 39 años, pero no hubo diferencias en los demás grupos etáreos (24).

El papel de la edad en la infección por *Mycoplasma pneumoniae* es tema de constante estudio. Clásicamente se acepta que la enfermedad es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes. Sin embargo, cada vez es mayor la evidencia que la enfermedad puede presentarse con similar frecuencia en niños. La presión epidémica y cambios en ciertos hábitos de la población tendrían importancia en disminuir la edad de presentación (25).

## **PATOGENIA**

El mecanismo preciso de producción de la enfermedad es desconocido. Se ha postulado que luego de la adhesión los aniones peróxido y superóxido son introducidos en las células, resultando en inhibición de la catalasa de la célula huésped. Esto lleva a daño oxidativo progresivo de componentes vitales de la célula, entre los que se encuentra los lípidos de membrana (8,12).

La aparición de signos y síntomas de enfermedad asociados (encefalitis, pericarditis, artritis, etc.) indican la posibilidad de que el germen pueda diseminarse a partir del aparato respiratorio. También existe la posibilidad de

que se trate de eventos inmunológicos relacionados con la infección respiratoria (8,26).

### **Hallazgos Patológicos**

Hay escasos datos disponibles sobre las características histopatológicas de la enfermedad ya que la misma sólo es fatal en raras ocasiones; por lo tanto, el conocimiento de los cambios anatomopatológicos se funda obligadamente en los casos más graves y mortales de la infección.

En la neumonía, el examen macroscópico de los pulmones muestra áreas de hemorragia y congestión; la pleura puede mostrar exudado fibrinoso o seroso. Las áreas neumónicas pueden ser focales o extensas.

El examen microscópico muestra que el daño abarca desde bronquios hasta alvéolos. El árbol bronquial muestra destrucción del epitelio ciliado, su pared se halla ensanchada por edema e infiltrado de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Su luz puede verse ocupada por abundantes detritus originados en la descamación de la mucosa y exudado inflamatorio. Las paredes alveolares también están ensanchadas debido a infiltración celular de linfocitos, células mononucleares y eritrocitos; los espacios alveolares pueden contener exudado inflamatorio. El infiltrado celular y edema se extienden al intersticio (12, 25).

### **Secuencia de eventos en la infección**

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* se adquiere por vía respiratoria a través de las secreciones respiratorias de personas infectadas con este agente. La diseminación puede ocurrir por aerosoles de pequeñas partículas o por secreciones que entran en contacto con la superficie del epitelio respiratorio. Debido a la escasa comunicabilidad de la infección en los casos de contacto ocasional, es más factible que la segunda sea la vía usual de infección.

La motilidad del *Mycoplasma* le permite atravesar la barrera mucociliar y cubrir el epitelio respiratorio. La adhesión del microorganismo es necesaria para el

comienzo de la infección, la cual se llevaría a cabo a partir de la Proteína P. Luego de la adhesión el microorganismo permanece extracelular pero comienza el daño celular.

En brotes epidémicos en la comunidad, la incubación de la enfermedad es de alrededor de 3 semanas (27). La misma disminuye a 1 o 2 semanas en infecciones experimentales en voluntarios, probablemente debido a un mayor inóculo (28).

## **ASPECTOS INMUNOLOGICOS**

La respuesta inmune humoral inicial ante la infección por *Mycoplasma pneumoniae* incluye anticuerpos específicos de tipo IgA, IgG e IgM. También pueden aparecer anticuerpos específicos en secreciones respiratorias. Después de la infección y convalecencia los anticuerpos específicos son predominantemente de tipo IgG (25, 26).

La respuesta inmune humoral en los niños pequeños suele ser de menor duración y magnitud que la de los niños mayores y adultos (29).

La respuesta inmune celular a la infección por *Mycoplasma pneumoniae* también aumenta en función de la edad y dependería de las reiteradas exposiciones al microorganismo (29).

## **CUADRO CLINICO**

### **Manifestaciones respiratorias: NEUMONIA**

La neumonía es la manifestación clínica más significativa de infección por *Mycoplasma*.

Aunque se reconoce que sólo 3 a 10% de los infectados por *Mycoplasma pneumoniae* desarrollan neumonía, hasta el 30 % de las neumonías en la población general pueden ser debidas a este microorganismo (7,30).

El período de incubación, que varía de 1 a 3 semanas, probablemente

dependa en gran medida de la magnitud del inoculo (31).

La enfermedad suele comenzar con decaimiento, fiebre y cefalea. La tos suele presentarse entre el 3° y 5° día, incrementándose progresivamente; habitualmente es improductiva pero puede ser productiva y presentar expectoración; puede durar 3 a 4 semanas (12).

Otros síntomas de la infección pueden ser escalofríos, dolor torácico, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La coriza sólo suele presentarse en niños pequeños (11). También se pueden agregar los síntomas propios de otras manifestaciones respiratorias distintas de neumonía (otitis, faringitis, traqueo bronquitis, etc.).

Aunque se ha descrito disociación clínico-radiológica, los signos auscultatorios pueden corresponder a un síndrome de condensación clásico, incluyendo rales crepitantes y broncofonía (32).

La presencia de sibilancias en niños pequeños no es excepcional, pudiendo presentarse hasta en el 40% (8,33).

Habitualmente se considera que el derrame pleural es raro en la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*; sin embargo, derrames de escasa magnitud pueden ser demostrados hasta en el 20% de los pacientes (34).

La enfermedad suele seguir un curso benigno y autolimitado; aunque excepcionalmente se puede ver complicada por derrame pleural masivo, fibrosis pulmonar, bronquiolitis obliterante.

En menos del 10% de los casos el cuadro evoluciona a una neumonía. En general, las manifestaciones clínicas son inespecíficas y no permiten distinguir la infección por *M. pneumoniae* de la producida por otros agentes etiológicos, incluso virales (31). La sintomatología puede persistir por semanas o meses.

La tabla 1 resume los síntomas más frecuentes en varios estudios.

Tabla 1.- Síntomas asociados a infección por *M. pneumoniae*

Síntomas	Porcentaje de pacientes						
	Stevens et al <sup>(32)</sup>	Principi et al * <sup>(33)</sup>	Principi et al ** <sup>(33)</sup>	John et al <sup>(34)</sup>	Esposito et al <sup>(35)</sup>	Othman et al <sup>(36)</sup>	Shenoy et al <sup>(37)</sup>
Tos	98	60.4	44.4	90	64.7		100
Rinorrea	59 ***	14.5	7.4			34.2	22.7
Fiebre	59	86.2	81.4	31	85.2		90.1
CEG/ Letargia	86					43.4	
Vómitos	39					42.1	
Dolor abdominal o Torácico	34						4.5
Cefalea	32						
Rash cutáneo	20						4.5
Disnea						36.8	
Diarrea						15.8	4.5
Odinofagia							13.6

\*pacientes con NAC; \*\*pacientes con bronquitis; \*\*\*rinorrea y/o odinofagia;  
CEG: compromiso del estado general.

John y colaboradores (34) describió como cuadro sospechoso de infección por *M. pneumoniae* aquella con más de una semana caracterizada por tos seca persistente, fiebre baja (menor a 38,5° C) o ausencia de fiebre, asociado a cefalea o mialgias, siendo la rinorrea y/o congestión nasal infrecuentes. Según Waites y colaboradores, los síntomas más frecuentes en la infección por *M. pneumoniae* son fiebre, tos, compromiso del estado general, cefalea y odinofagia. A su vez, pero con menor frecuencia: presencia de calosfríos, disfonía, otalgia, coriza, diarrea, náuseas, vómitos, dolor torácico, rash cutáneo y conjuntivitis. La tos se describe como inicialmente seca que luego presenta expectoración escasa (9). Braun y colaboradores (35) describieron la infección por *M. pneumoniae* como “influenza-like”, y sugirieron sospecharla en pacientes con tos con expectoración, fiebre, cefalea y mialgias.

Con respecto al examen físico, se han descrito la presencia de crépitos, roncus y/o sibilancias espiratorias (7). En la tabla 2 se observa lo descrito en varios estudios. Las manifestaciones clínicas varían según la edad del paciente (8). Se ha descrito que en menores de 5 años habitualmente predominan síntomas respiratorios altos y sibilancias, aumentando la prevalencia de neumonía en el grupo entre 5 y 15 años (9, 28,32). Por último, es importante mencionar que *M. pneumoniae* tiene un conocido rol como gatillante de exacerbaciones de asma tanto en niños como adultos (36).

Tabla 2.- Signos al examen físico asociados a infección por *M. pneumoniae*

Signos	Porcentaje de pacientes						
	Stevens et al (32)	Principi et al * (33)	Principi et al ** (33)	John et al (34)	Esposito et al (35)	Othman et al (36)	Shenoy et al (37)
Taquipnea		14.5	18.5		11.7	55.3	18
Crépitos	59	84.6	77.7	62	88.2	72.4	40.9
Sibilancia		12.9	11.1	19	14.7	35.5	9
Roncus	32	11.2	66.6	17			27.3

\*pacientes con NAC; \*\*pacientes con bronquitis.

## **Manifestaciones respiratorias distintas de neumonía**

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* suele presentar manifestaciones respiratorias distintas de neumonía, que frecuentemente acompañan a esta última (7, 8, 12).

- OTICAS: El compromiso ótico en la infección por *Mycoplasma* se presenta como otitis media aguda. Es poco claro el rol del *Mycoplasma pneumoniae* en esta patología ya que los intentos por recobrarlo de líquido de oído medio fracasaron en la mayor parte de los casos (8,12). Hasta hace poco tiempo se consideró a la miringitis bullosa como una entidad casi patognomónica de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, pero este hecho ha quedado desvirtuado (34).

Los informes en la literatura varían en cuanto a la magnitud de esta presentación. Casi todos la sitúan en alrededor del 5% de los pacientes que presentan neumonía por *Mycoplasma*, aunque algunos como Stevens y col. Reportaron otitis media en el 27% de los pacientes con neumonía por *Mycoplasma* (7, 12, 34).

-OTRAS: Sinusitis, faringitis y traqueobronquitis pueden ser manifestaciones de la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, pudiendo o no acompañar a la neumonía (7, 8, 12,37).

La sinusitis suele ser subclínica ya que hasta 2/3 de los pacientes con neumonía pueden presentar evidencia radiográfica de sinusitis, sin que se pueda recuperar el germen de los correspondientes cultivos.

La mitad de los pacientes con neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* pueden presentar faringitis. Esta se presenta habitualmente con eritema, dolor y adenopatía cervical (12).



## **Manifestaciones extra respiratorias**

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* ha sido asociada con numerosas manifestaciones extra respiratorias. Su presentación, en general, ocurre dentro de los 21 días del comienzo de la enfermedad respiratoria, aunque en algunos casos no hay antecedentes de patología respiratoria previa.

Según Ponka, hasta el 30% de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* pueden tener manifestaciones extra respiratorias, y el 17% de éstas no tienen compromiso respiratorio (37).

-**DERMATOLÓGICAS:** Aunque los informes muestran gran variación, se puede aceptar que alrededor del 10% de los pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae* presentan alteraciones dermatológicas (36,37), siendo la más frecuente exantema maculopapular eritematoso de tipo rubeoliforme (12). Las manifestaciones dermatológicas graves como eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson no son muy frecuentes (37,38).

- **HEMATOLÓGICAS:** La presencia de anemia hemolítica grave ha sido asociada en varias oportunidades con infección por *Mycoplasma pneumoniae*. En general, la gravedad de la anemia se correlaciona con el título de crioaglutininas, por lo que los casos con mayor compromiso pulmonar o asociados con síndrome de Stevens-Johnson son los que usualmente presentan mayor anemia. La magnitud de la hemólisis puede reducir la concentración de hemoglobina en un 50% (37). Otras manifestaciones hematológicas asociadas a *Mycoplasma pneumoniae*, aunque muy poco frecuentes, incluyen trombocitopenia, aplasia medular y coagulación intravascular diseminada (34).

- **ARTICULARES:** El compromiso articular durante la infección por *Mycoplasma pneumoniae* es poco frecuente y suele ser monoarticular, afectando a grandes articulaciones. También se han descrito casos de artritis migratoria y

poliarticular.

En general el compromiso articular es transitorio, resolviéndose durante la fase aguda de la enfermedad respiratoria (8, 12,38).

- CARDIACAS: El compromiso cardíaco durante la infección por *Mycoplasma pneumoniae* es excepcional. Las manifestaciones más frecuentemente descritas son la miocarditis y la pericarditis. En la mayoría de los casos los síntomas respiratorios eran previos a que se diagnosticara la carditis (14,36).

-GASTROINTESTINALES: Es frecuente que manifestaciones gastrointestinales inespecíficas tales como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal acompañen a la enfermedad respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* (7, 12,37).

El compromiso hepático durante la neumonía por *mycoplasma* ha sido excepcionalmente descrito. El hallazgo más común ha sido el aumento de transaminasas. Cuando se efectuaron biopsias éstas mostraron hepatitis reactiva inespecífica (8,35).

La pancreatitis aguda ha sido descrita en varios pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae* en los que no se encontró otra causa posible. Sin embargo muchos de estos pacientes no tenían síntomas respiratorios y el diagnóstico se realizó por fijación de complemento. El aumento del título de anticuerpos fijadores de complemento para *Mycoplasma pneumoniae* en algunos pacientes con pancreatitis pudo haberse debido a reacción cruzada entre el antígeno glicolípido empleado en dicho test y tejido pancreático dañado. Esta hipótesis no ha sido confirmada ni refutada aún (8,12).

- NEUROLOGICAS: La incidencia de compromiso neurológico en pacientes con infección debida a *Mycoplasma pneumoniae* es poco frecuente. La meningoencefalitis o meningitis aséptica es la presentación más frecuente. Con menor frecuencia se ha reportado mielitis transversa, neuropatía, ataxia

cerebelosa y síndrome de Guillain-Barré. La presentación de varias de estas entidades en el mismo paciente es posible. Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen antecedentes de haber sufrido patología respiratoria recientemente (8,38).

## **DIAGNOSTICO**

### **-Laboratorio**

Las alteraciones de laboratorio en la infección por *M. pneumoniae* son inespecíficas, y no permiten distinguirla de la producida por otros microorganismos (36). Hasta un tercio de los casos pueden presentar leucocitosis. Se ha descrito un aumento leve de transaminasas hepáticas pero lo habitual es que los exámenes de laboratorio generales no presenten alteraciones. En el Gram de expectoración puede haber mononucleares o neutrófilos y flora habitual (27,34).

Los valores de la química sanguínea suelen ser normales en ausencia de complicaciones (8).

Para la detección de *M. pneumoniae* existen múltiples métodos. El cultivo se puede realizar a partir de muestras de secreción faríngea, pero es difícil de realizar debido a los altos requerimientos nutritivos del *M. pneumoniae*. Su sensibilidad no supera el 60%, pero tiene la ventaja de ser 100% específico. El tiempo de incubación depende en gran parte del inóculo inicial y varía entre 4 días a varias semanas. El valor del cultivo radica en su utilidad para estudiar las características biológicas del *M. pneumoniae* y para determinar la susceptibilidad antimicrobiana; pero desde un punto de vista clínico, el cultivo es de poco valor, por lo que no se recomienda como método diagnóstico de rutina (39).

El método más utilizado actualmente para el diagnóstico de infección por *M. pneumoniae* en pediatría es la serología. La aparición de aglutininas frías es la primera respuesta humoral al *M. pneumoniae*; tienen la ventaja de ser fáciles de detectar, pero el inconveniente de elevarse sólo en 50-60% de los pacientes con una infección aguda. Por otro lado, las aglutininas frías pueden elevarse en otras condiciones, tanto infecciosas como no infecciosas, por lo que no se considera confiable para el diagnóstico de infección por *M. pneumoniae*. Durante años se consideró la detección de anticuerpos mediante técnica de fijación de complemento como el gold standard para la detección de *M. pneumoniae*, pero actualmente se privilegia el uso de fluorescencia indirecta o inmunoanálisis ligado a enzima debido a su mayor sensibilidad y especificidad (8).

La IgM aparece a los 7- 9 días de iniciada la infección, presentando un peak a la 4-6 semanas y luego inicia su descenso a partir de los 4-6 meses. Clásicamente se ha considerado diagnóstico un aumento de cuatro veces del título de IgM entre muestras de suero en fase aguda y en fase de convalecencia, pero se ha visto que en población pediátrica basta un único título positivo en etapa aguda para hacer el diagnóstico (22). La sensibilidad de la detección de IgM varía entre 42-67% para la muestra en fase aguda y entre 75-100% para las muestras de fase aguda y crónica combinadas; la especificidad varía entre 92-98% y 89-98%, respectivamente (36).

La gran desventaja de la serología en el diagnóstico de *M. pneumoniae* radica en que depende de la indemnidad del sistema inmune para la producción de anticuerpos detectables, y además debido a que una vez producidos, éstos demoran en desaparecer, a veces no permite distinguir una infección aguda de una reciente. Debido a esto, la utilización de PCR está cobrando cada vez más importancia, por ser rápida, sensible y específica para la detección de *M. pneumoniae*. En un estudio reciente de Souliou y colaboradores (40) se comparó el uso de PCR con serología y cultivo en muestras de secreción faríngea de 75 niños con infecciones respiratorias; la sensibilidad de la PCR

para detectar *M. pneumoniae* fue de 75% con una especificidad de 96,8%. Es definitivo estará dado finalmente por la detección de IgM en fase de convalecencia.

## RADIOGRAFÍA

### - Radiografía de tórax

En relación a la radiografía de tórax, algunos investigadores sostienen que los hallazgos pueden ser muy variados y no permiten distinguirla de neumonía por otras etiologías. Clásicamente se describió la presencia de infiltrados reticulares difusos, siendo infrecuentes los focos de condensación y los derrames pleurales significativos (26,29). Predomina el compromiso de lóbulos inferiores, y hasta 20% de los casos pueden mostrar compromiso bilateral (8,9). En la Tabla 3 se observa la descripción de la radiografía de tórax de varias series; en algunas destaca una alta frecuencia de condensación y derrame pleural, contrario a lo recientemente expuesto. No es infrecuente que exista discordancia entre los hallazgos radiológicos y la clínica (7,27). Las alteraciones en la radiografía de tórax pueden persistir por semanas.

Tabla 3.- Radiografía de tórax en pacientes con NAC  
asociada a *M. pneumoniae*

Alteraciones radiológicas	Porcentaje de pacientes				
	John et al <sup>(34)</sup>	Esposito et al <sup>(35)</sup>	Othman et al <sup>(36)</sup>	Shenoy et al <sup>(37)</sup>	Reittner et al <sup>** (5)</sup>
Normal	5		2.8	31.8	11
Patrón reticular focal	52*/10**				
Patrón intersticial difuso	7		30.5		
Condensación	33	27.9*/7.4**	16.7	4.5	86
Engrosamiento broncovascular	12	4.4			18
Derrame pleural	17	5.9	8.3	4.5	7
Adenopatías	7		1.4		10
Atelectasias	29				
Hiperrinsuflación		14.7	16.7		
Infiltrado retículo-nodular		39.7			
Opacidades lineales		60.3			10
Nódulos					50
Opacidades bilaterales			22.9	18.2	
Opacidades perihiliares				4.5	

\*compromiso unilateral; \*\*compromiso bilateral.

La gran mayoría de los pacientes presenta sombras focales de predominio intersticial, con compromiso variable del espacio alveolar. Estas sombras comprometen en orden de frecuencia una o ambas bases pulmonares (lóbulos inferiores, lóbulo medio derecho, segmento lingual del lóbulo superior izquierdo) o un lóbulo superior y pueden presentar más de un foco. Si bien pueden contener áreas de compromiso alveolar, nunca tienden a confluir de la manera que lo hacen las neumonías bacterianas. De la misma manera, en una neumopatía focal sin un componente intersticial es baja la posibilidad de una infección por *Mycoplasma pneumoniae*. En este mismo sentido, si la neumopatía es intersticial, pero no focal, sino más bien bilateral, simétrica y de predominio central, debe considerarse el diagnóstico de una infección viral. Es frecuente que la neumopatía por *Mycoplasma* se acompañe de un componente atelectásico, pero nunca como un factor predominante. También puede existir derrame pleural, pero este derrame es siempre de muy pequeña cuantía. Toda vez que se observe un derrame pleural de moderada o mayor cuantía, no debería considerarse la posibilidad de infección por *Mycoplasma pneumoniae* y debe plantearse el diagnóstico de una infección bacteriana.

Creemos que la radiografía de tórax y el cuadro clínico son muchas veces suficientes para sospechar el diagnóstico de infección por *Mycoplasma pneumoniae* e instaurar tratamiento antibiótico específico. Otras formas de presentación radiológica son mucho menos frecuentes. En pacientes inmunodeprimidos pueden verse formas más agresivas, con compromiso pulmonar bilateral y a veces difuso.

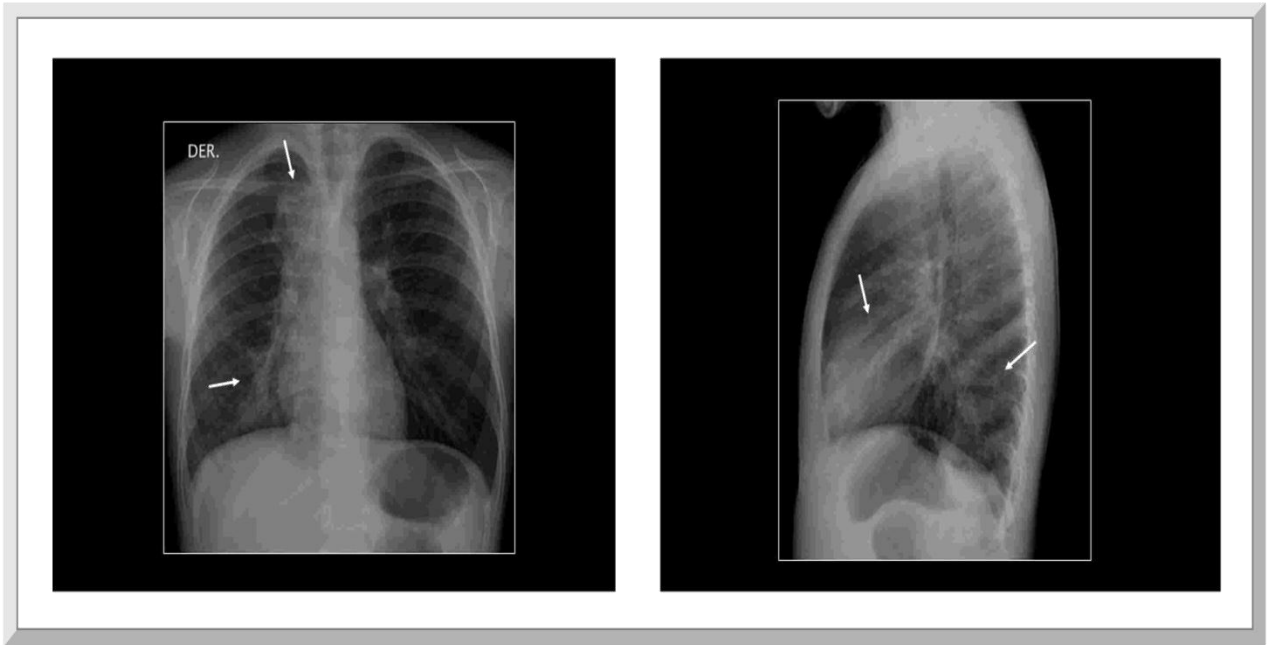


Figura 1.- Radiografía de tórax AP (a) y lateral (b), muestran sombras parcialmente confluentes en los lóbulos superiores y medio derechos (flechas), con un componente atelectásico.

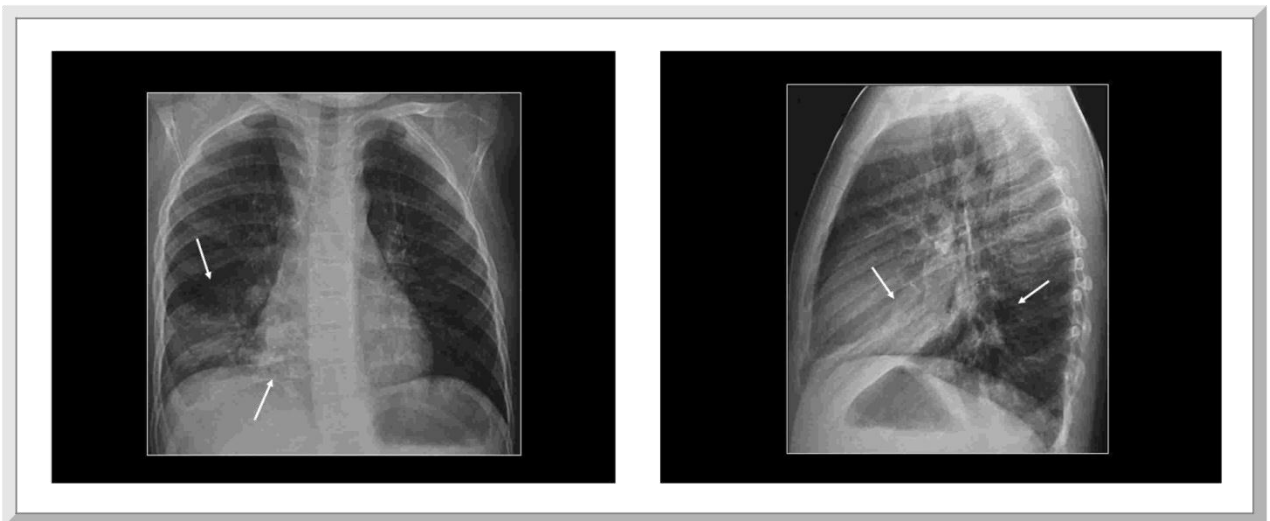


Figura 2.- Radiografía de tórax AP (a) y lateral (b), muestran sombras de predominio Intersticial, con algunas áreas de compromiso alveolar, en ambos lóbulos inferiores y en el lóbulo medio derecho (flechas).



## COMPLICACIONES

El cuadro clínico de la infección por *M. pneumoniae* tiende a ser benigna y autolimitada. En la mayoría de los casos sólo requiere manejo ambulatorio (8); se estima, que del total de NAC causadas por *M. pneumoniae* el 2-4% requerirá hospitalización (40). A pesar de esto, en algunas ocasiones puede producir una neumonía fulminante con compromiso pulmonar severo. Se han descrito casos de neumatocele, absceso pulmonar, bronquiectasias, fibrosis intersticial crónica y síndrome de distres respiratorio (25). En niños, se han descrito hasta 37% de alteraciones en tomografía computada luego de 1-2,2 años de haber presentado una NAC por *M. pneumoniae* , destacando alteraciones de la perfusión pulmonar , atrapamiento aéreo y bronquiectasias.

Por otro lado, se han descrito alteraciones en la capacidad de difusión pulmonar en niños 6 meses después de una neumonía de la comunidad (NAC) por *M. pneumoniae*). En adultos, se describe hasta 11% de necesidad de ventilación mecánica convencional asociado a neumonía graves por *M. pneumoniae* con una mortalidad asociada de 3-5%(33). No existen datos respecto a la mortalidad en niños con NAC por *M. pneumoniae*, pero ha habido reportes de muertes en pacientes con encefalitis secundaria a *M. pneumoniae*. En niños, el riesgo de presentar una enfermedad severa aumenta en casos de infecciones concomitantes, inmunosupresión, anemia de células falciformes, síndrome de Down y disfunción cardiopulmonar (7,8).

Por otro lado, *M. pneumoniae* puede producir manifestaciones extra pulmonares hasta en un cuarto de los casos, con complicaciones neurológicas, dermatológicas, hematológicas, cardíacas, renales y osteoarticular, pueden estar precedidas por una infección respiratoria o pueden coexistir con ella o incluso pueden ocurrir en ausencia de enfermedad respiratoria (40). Las complicaciones varían ampliamente en su severidad; en pacientes ambulatorios las manifestaciones más comunes son rash cutáneo y artralgias (estas últimas hasta 40% de los casos; en cambio, manifestaciones más severas en pacientes hospitalizados incluyen meningoencefalitis, anemia

hemolítica y carditis (27). Las manifestaciones dermatológicas pueden presentarse en hasta 25% de los casos (7) y generalmente aparecen luego de 1-2 semanas de iniciados los síntomas respiratorios (26).

Estas comprenden diversos exantemas, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, éste último se asocia a infección por *M. pneumoniae* en hasta 1-5% de los casos (9). Las manifestaciones neurológicas se pueden observar hasta en 6-7% de los casos (7); estas comprenden meningoencefalitis, mielitis transversa, meningitis aséptica, ataxia cerebelosa, parálisis de Bell, sordera, síndrome tronco encefálico, encefalitis desmielinizante aguda y síndrome de Guillain-Barré (29). Las complicaciones neurológicas habitualmente aparecen a los 14 días de iniciados los síntomas respiratorios, pero en hasta 20% de los casos no hay compromiso pulmonar previo (26).

En general las complicaciones hematológicas, gastrointestinales y cardíacas son poco frecuentes; se han descrito casos de hemólisis, trombocitopenia, hepatitis leve, pancreatitis, gastropatía hipertrófica perdedora de proteínas, miocarditis, pericarditis y arritmias (29).

## **TRATAMIENTO**

La infección por *M. pneumoniae* es muchas veces autolimitada (25,40); sin tratamiento la fiebre, cefalea y compromiso del estado general se resuelven en aproximadamente 10 días, con persistencia de tos, que se resuelve más lentamente (9). A pesar de esto, un tratamiento adecuado disminuye la morbilidad por NAC, acorta la duración de los síntomas y disminuye la frecuencia de episodios de sibilancias recurrentes (25). Además, el inicio temprano del tratamiento disminuye el riesgo de alteraciones posteriores de la capacidad de difusión pulmonar. A pesar de esto, el tratamiento antibiótico no disminuye el riesgo de contagio a otras personas ya que se ha documentado persistencia de transmisión a contactos familiares de pacientes con infección por *M. pneumoniae* a pesar de haber recibido un tratamiento antibiótico

adecuado (40). Debido a que no posee pared celular, el *M. pneumoniae* no responde a tratamiento con  $\beta$ -lactámicos; tampoco son efectivas las sulfonamidas, el Trimetopim o la Rifampicina (8). El *M. pneumoniae* es susceptible a antibióticos que interfieren con la síntesis de proteínas o ADN, como tetraciclinas, macrólidos y quinolonas (7,29). De estos últimos, sólo pueden utilizarse macrólidos en forma segura en niños, debido a los posibles efectos adversos asociados al uso de tetraciclinas y quinolonas en niños pequeños (25,31).

Los macrólidos producen mejoría clínica, radiológica y erradicación microbiológica del *M. pneumoniae* (14, 33,40); se prefiere el uso de macrólidos nuevos, como Claritromicina y Azitromicina, por sobre la eritromicina, debido a que son más fáciles de administrar y a su mejor tolerancia (7,9). Se ha descrito resistencia in vitro del *M. pneumoniae* a macrólidos. Un estudio reciente evaluó la relevancia clínica de esta resistencia, y demostró que pacientes con *M. pneumoniae* resistente tratados con macrólidos presentaban tres días más de fiebre en comparación con aquellos tratados con otros antibióticos, a pesar de esto, la severidad de la infección fue similar en ambos grupos; no se evaluaron otros parámetros clínicos.

En la actualidad no se recomienda el estudio de susceptibilidad antimicrobiana en la práctica clínica (8). En una revisión reciente de la Colaboración Cochrane, los autores concluyen que por el momento existe evidencia insuficiente respecto al tratamiento antibiótico de elección en infecciones respiratorias bajas por *M. pneumoniae* en niños; sugieren que el tratamiento debe ser individualizado según el contexto clínico del paciente y según los efectos adversos asociados al uso de antibióticos (40). La recomendación actual de la Academia Americana de Pediatría (30) es el uso de macrólidos como tratamiento de primera línea en la NAC por *M. pneumoniae* en niños menores de 8 años, se puede utilizar eritromicina (20-50 mg/kg/día por 10-14 días), Claritromicina (15 mg/kg/día por 7 días) o Azitromicina (10 mg/kg por un día, seguido de 5 mg/kg/día completando un total de 5 días) (7). En niños mayores de 8 años, podrían utilizarse además tetraciclina o doxiciclina (30).

Con respecto al uso de tratamiento antibiótico profiláctico en casos de epidemias por *M. pneumoniae* en ambientes cerrados, existen estudios que demuestran que el uso de azitromicina profiláctica disminuye la tasa de transmisión y la aparición de síntomas. A pesar de esto, el autor de uno de ellos, sugiere que al decidir el uso de tratamiento profiláctico deben considerarse también otros factores, como el costo involucrado, los posibles efectos adversos al tratamiento, la severidad de la enfermedad en la población en cuestión y el riesgo de desarrollo de resistencia antimicrobiana(40).

La efectividad de las quinolonas fluoradas ha sido comprobada, pero, al igual que las tetraciclinas, su empleo está contraindicado en pediatría (35,36).

En general existe el concepto entre los pediatras de que el tratamiento antibiótico es de escaso valor en la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*. Probablemente esto se originó en el hecho de que, la denominación original de "neumonía atípica" se refería a neumonía viral.

El tratamiento reduce la duración de fiebre y tos, y disminuye el número de días de hospitalización y el tiempo necesario para la resolución de las alteraciones radiológicas (30).

En general, la efectividad del tratamiento tiene directa correlación con la severidad de la neumonía y con el tiempo de enfermedad transcurrido previo al tratamiento (12).

En las demás manifestaciones clínicas extrarrespiratorias de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* el tratamiento antibiótico no ha sido evaluado suficientemente. Aunque los estudios de casos individuales no sugieren beneficio terapéutico, la mayoría de estos se diagnosticaron bien avanzado el curso de la enfermedad, por lo que el valor del tratamiento precoz es desconocido.

## **PREVENCION**

**QUIMIOPROFILAXIS:** Se ha reportado que el empleo profiláctico de oxitetraciclina por 10 días en contactos familiares de pacientes con neumonía por *Mycoplasma pneumoniae* es efectivo para prevenir la enfermedad pero no la infección (37). También se ha reportado el empleo de azitromicina como profilaxis en caso de epidemia (38). Sin embargo, no hay suficiente evidencia que justifique el empleo masivo de esta alternativa.

**VACUNA:** Durante la década del 60 y principios de la del 70 se realizaron muchos esfuerzos para desarrollar una vacuna contra el *Mycoplasma pneumoniae*. Este interés estuvo relacionado con la posibilidad de que aparecieran epidemias en colegios y unidades militares (39). Los intentos efectuados mostraron diferente grado de éxito (38).

Sin embargo estudios posteriores que mostraron que la reinfección es común y que la sensibilización puede tener un papel en la patogénesis hicieron que se fuera cada vez más cauteloso en los ensayos de vacunas, especialmente en niños (38).

Hasta el momento no se dispone de una vacuna efectiva y segura contra *Mycoplasma pneumoniae*.

## **DISCUSION**

Se ha podido observar que *Mycoplasma pneumoniae* es un germen que frecuentemente causa infección respiratoria aguda en la población pediátrica. Su diagnóstico se realiza sobre la base de contar con pruebas específicas, ya que el cuadro clínico puede presentarse de manera indistinguible de otros agentes etiológicos.

También se ha establecido que, a pesar de ser una infección de curso habitualmente benigno, y autolimitado, su tratamiento se justifica ya que reduce la duración de los síntomas.

Se ha sugerido que la infección por *Mycoplasma pneumoniae* puede desencadenar, exacerbar y/o dificultar el control del asma (22, 23, 35). Sin embargo, a pesar de todo lo escrito al respecto, no existen evidencias sólidas que confirmen esta relación. Desafortunadamente, reunir esta evidencia es muy difícil, ya que los estudios clínicos necesarios para ello enfrentan varios problemas:

- Problemas con la población en estudio (dificultades en el diagnóstico y clasificación de pacientes)
- Presencia de variables de confusión no siempre fáciles de controlar (sexo, nivel socioeconómico, edad, condiciones ambientales, enfermedades concomitantes)
- Dificultades en alcanzar diagnóstico etiológico
- Posibilidad de coinfección
- Dificultad en el seguimiento de los sujetos

A pesar de ello, es necesario hacer esfuerzos por responder estas preguntas, así como mantener una continua vigilancia que nos permita monitorear posibles cambios en su patrón epidemiológico.

## BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics. *Mycoplasma* infections. In Pickering LK: Red book: report of the Committee on Infections Diseases. 29 ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 412-5.
2. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. Arch Bronconeumol. 2013 Oct; 46(10):543-58. Epub 2014 Sep 15.
3. Chambert-Loir C, Ouachee M, Collins K, Evrard P, Servais L. Immediate relief of *Mycoplasma pneumoniae* encephalitis symptoms after intravenous immunoglobulin. Pediatr Neurol. 2011 Nov; 41(5):375-7.
4. Tsai V, Oman J. Stevens-Johnson syndrome after *mycoplasma pneumoniae* infection. J Emerg Med. 2013 Mar; 40(3):324-7.
5. 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 2011; 32: 89-97.
6. Lui G, Ip M, Lee N, Rainer TH, et al. Role of 'atypical pathogens' among adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Respirology 2013; 14(8):1098-1005.
7. Smith LG. *Mycoplasma pneumoniae* and its complications. Infect Dis Clin N Am 2010; 24:57-60.
8. Cuncha CB. The First Atypical Pneumonia: The History of the Discovery of *Mycoplasma pneumoniae*. Infect Dis Clin N Am 2012; 24:1-5.

9. Xiong YH, Deng R, Fu RR, Li DZ, et al. Atypical pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2012; 33(9):646-650.
10. KLIG J. Current challenges in lower respiratory infections in children. *Curr Opin Pediatr* 2014; 16: 107–12.
11. SAROSI G. “Atypical pneumonia” Why this term may be better left unsaid. *Postgrad Med* 2013; 105: 131-2.
12. Chanock R, Dienes L, Eaton M, Edward D, Freundt A, Hayflick L, Hers J, Jensen K, Liu C, Marmion B, Mufson M, Smith P, and Somerson N, Taylor-Robinson D. *Mycoplasma pneumoniae*: proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent). *Science* 1983; 140: 662.
13. Mulson M, Bloom H, Manko M, Kingston J, Chanock R. Acute respiratory diseases of viral etiology. V. Eaton agent: a review. 2011; 52: 925-32.
14. Waites K. New Concepts of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Children. *Pediatr Pulmonol* 2013; 36: 267-78.
15. Waites K, Talkington D. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 697-728.
16. Ferwerda A, Moll H, De Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 483-91.
17. Friedli B, Reveney F, Rouge J C: Complete hearth block in a young child presumably due to *Mycoplasma pneumoniae* myocarditis. *Acta Paediatr Scand* 2010, 66:385-388.



18. Sands M J, Satz J E, Turner W E et al: Pericarditis and perimyocarditis associated with active *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ann Intern Med* 1977, 86:544-548.
19. Singer J, DeVoe W: Severe *Mycoplasma pneumoniae* infection in otherwise healthy siblings. *J Pediatr* 1979, 95:999-1001.
20. Lerer R, Kalavsky S: Central nervous system disease asociated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of 5 cases and review of the literature. *Pediatrics* 1973, 52:658-668.
21. Marc del Pont J, Llera J, De Cicco L et al: Infeccion por *Mycoplasma pneumoniae*: una forma diferente de presentacion. Presentado en el XXX Congreso Argentino de Pediatria, Santa Fe, Argentina, septiembre de 1994.
23. Warren P, Fischbein C, Mascoli N et al: Poliomyelitis-like syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *J Pediatr* 2008, 93:451-452.
24. Klimek J, Russman B S, Quintiliani R: *Mycoplasma pneumoniae* meningoencephalitis and transverse myelitis in association with low cerebrospinal fluid glucose. *Pediatrics* 2010, 58:133-135.
25. adowsky RM, Castilla EA, Laus S, Kozy A, Atchison RW, Kingsley LA, Ward JI, Greenberg DP. Evaluation of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* as etiologic agents of persistent cough in adolescents and adults. *J Clin Microbiol* 2012; 40(2):637-40.
26. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, Iniguez JL, Chaussain M, Nicand E, Raymond J, Gendrel D. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(10):1341-6.

27. Fusco C, Bonini E, Soncini G, Frattini D, et al. Transient basal ganglia and thalamic involvement following *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with antiganglioside antibodies. *J Child Neurol* 2010; 25(8):1029-1033.
28. Lodi G, Resca D, Reverberi R. Fatal cold agglutinin-induced haemolytic anaemia: a case report. *J Med Case Reports*. 2010; 4:252.
29. Josef D. Schwarzmeier. A potentially fatal complication of *Mycoplasma pneumoniae* infection: The hemophagocytic syndrome. *Respiration* 2002; 69:14-15.
30. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Future Microbiol*. 2008;3(6):635-648.
31. Hsieh SC, Kuo YT, Chern MS, Chen CY, Chan WP, Yu C. *Mycoplasma pneumoniae*: clinical and radiographic features in 39 children. *Pediatr Int*. 2007; 49(3):363-367.
32. Reittner P, Müller NL, Heyneman L, Johkoh T, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 174(1):37-41.
33. Lind K, Lindhardt BO, Schutten HJ, Blom J, Christiansen C. Serological cross-reactions between *M. genitalium* and *M. pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1984; 20:1036-1043.
34. Beersma MF, Dirven K, van Dam AP, Templeton KE, et al. Evaluation of 12 commercial tests and the complement fixation test for *Mycoplasma pneumoniae*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM antibodies, with PCR used as the "gold standard". *J Clin Microbiol* 2005; 43(5):2277-2285.

35. Andreu LM, Molinos AS, Fernandez RG, González SV, Ausina RV. Serologic diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2006; 24:19-23.
36. Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbial Rev* 2008; 32:956-973.
37. Miyashita N, Matsushima T, Oka M, Japanese Respiratory Society. The JRS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: an update and new recommendations. *Intern Med* 2006; 45(7):419-428.
38. Waites KB, Crabb DM, Bing X, Duffy LB. In vitro susceptibilities to and bactericidal activities of garenoxacin (BMS-284756) and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:161–165.
39. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. Inhibitory and bactericidal activities of gemifloxacin and other antimicrobials against *Mycoplasma pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:574–577.
40. Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H, et al. Emergence of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:2302–6.
41. Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, Ohya H, Yamazaki T, Ouchi K, et al. Characterization and molecular analysis of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 48:4624–30.

42. Bebear CM, Renaudin H, Charron A, Gruson D, Lefrancois M, Bebear C. In vitro activity of trovafloxacin compared to those of five antimicrobials against mycoplasmas including *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* fluoroquinolone resistant isolates that have been genetically characterized. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Sep; 44(9):2557-60.