



Ana Isabel Álvaro Varela^{1,2}
Aitziber Aguinaga Pérez^{1,2}
Ana Navascués Ortega^{1,2}
Jesús Castilla Catalán^{2,3,4}
Carmen Ezpeleta Baquedano^{1,2}

Mycoplasma pneumoniae y resistencias a macrólidos: ¿Conocemos la situación en Europa?

¹Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España
²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España
³Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, España
⁴CIBER, Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

Article history

Received: 21 October 2022; Revision Requested: 14 December 2022; Revision Received: 19 January 2023;
Accepted: 1 January 2023; Published: 27 March 2023

RESUMEN

Mycoplasma pneumoniae es una bacteria que carece de pared celular. Produce infecciones en todo el mundo, en brotes epidémicos cada 4-7 años, o en forma endémica. Sus manifestaciones clínicas se producen mayoritariamente en el tracto respiratorio y es una causa común de neumonía atípica. El tratamiento se realiza con macrólidos, tetraciclinas o fluoroquinolonas. Desde el año 2000 se ha detectado un aumento de resistencias a macrólidos a nivel mundial, siendo más frecuentes en Asia. En Europa la frecuencia de resistencias oscila entre el 1% y 25% en diferentes países. La combinación de técnicas moleculares y serológicas aporta una alta sensibilidad en la confirmación diagnóstica, siendo de gran utilidad para la detección y control de brotes de *M. pneumoniae*. La detección de resistencia a macrólidos requiere una técnica de secuenciación.

Palabras clave: *Mycoplasma pneumoniae*. Resistencias macrólidos. PCR

Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: Do we know the situation in Europe?

ABSTRACT

Mycoplasma pneumoniae is a bacterium that lacks a cell wall. It produces infections all over the world, in epidemic outbreaks every 4-7 years, or endemically. Its clinical manifestations occur mostly in the respiratory tract and it is a common cause of atypical pneumonia. The treatment is with macrolides, tetracyclines or fluoroquinolones. Since 2000, an increase in resistance to macrolides has been detected worldwide, being more frequent in Asia. In Europe the frequency of resistance ranges between 1% and 25%,

depending on the country. Molecular techniques and serology techniques provides very high sensitivity in diagnostic confirmation, being very useful for detecting and controlling *M. pneumoniae* outbreaks. The detection of resistance to macrolides requires a sequencing technique.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, resistance, macrolides, PCR

INTRODUCCIÓN

Mycoplasma pneumoniae es una bacteria intracelular que fue descubierta en 1944 por Eaton, cuando cultivó una expectoración de un paciente con neumonía primaria de características atípicas. En 1963 se propuso su denominación taxonómica [1].

M. pneumoniae es una bacteria muy evolucionada, con propiedades y características especiales, siendo las principales: la carencia de pared, su pequeño genoma y especiales exigencias nutricionales. La falta de pared celular hace que no se tiña con Gram, que tenga resistencia a antibióticos betalactámicos y elevada sensibilidad a variaciones de pH, temperatura, tensión osmótica y detergentes. Sus exigencias nutricionales hacen que sea una bacteria difícil de cultivar en el laboratorio.

Es uno de los agentes etiológicos de las llamadas "neumonías atípicas". Este término surgió a comienzos de 1940, tras el inicio de la era antibiótica, y define a aquella neumonía que se asocian con clínica extra-pulmonar, presenta patrón radiológico parcheado o intersticial en la radiografía de tórax, no se identifica el agente causal en tinción de Gram o cultivo de esputo convencional y no responden a antibióticos betalactámicos [2]. La incidencia de *M. pneumoniae* resistente a los macrólidos varía a nivel mundial, y el este de Asia tiene un mayor grado de resistencia. Sin embargo, también se requiere atención en otras áreas, y se deben considerar alternativas a los antibióticos para el tratamiento en países con alta prevalencia [3].

Correspondencia:
Ana Isabel Álvaro Varela
Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España
E-mail: ai.alvaro.varela@navarra.es

PATOGENIA

Al microscopio electrónico, tiene forma de botella y destaca un extremo afilado especial o "tip" por el que se adhiere a las células epiteliales. Esta estructura de anclaje está formada por un sistema complejo de proteínas, siendo la principal la adhesina P₁, que regula la interacción con las células del aparato respiratorio, y puede lesionar las células de dicho epitelio y su actividad ciliar. Esta proteína también es la diana de los principales anticuerpos que produce la respuesta inmunitaria del huésped [4]. La falta de pared celular de *M. pneumoniae* y el estrecho contacto con la membrana de la célula huésped facilita el intercambio de compuestos que son importantes para su crecimiento y proliferación. La bacteria también tiene citotoxinas, siendo la más importante la toxina CARDS (por su acrónimo inglés community-acquired respiratory distress syndrome) que puede promover células pro-inflamatorias que dan lugar a células y citocinas inflamatorias que son capaces de lesionar al huésped, entre ellas destaca la interleucina 8, potente quimioquina para neutrófilos [4].

M. pneumoniae actúa principalmente en la superficie de células epiteliales respiratorias, pero puede invadir otros tejidos y replicarse intracelularmente. Las manifestaciones clínicas debidas a la infección aguda y las manifestaciones extrapulmonares son además el resultado de los efectos inmunopatológicos e inflamatorios producidos por el huésped. Diversas lipoproteínas de superficie de la célula huésped estimulan la interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, así como infiltración de neutrófilos. Se estimulan los macrófagos, migran al sitio de infección después de opsonización de *M. pneumoniae* por parte de anticuerpos o complemento y posteriormente se produce la infiltración de neutrófilos, linfocitos B y T (CD4+). Se ha descrito que la endocitosis de esta bacteria por parte de la célula huésped, podría ayudar a que se establezca un estado de enfermedad latente o crónica, y esto puede facilitar que *M. pneumoniae* evada la respuesta inmune e interfiera la eficacia de algunos antibióticos [5].

Los macrólidos, antibióticos más utilizados frente a este microorganismo, actúan inhibiendo la síntesis de proteínas sobre la subunidad ribosómica 50S y se unen a los nucleótidos específicos del *M. pneumoniae* en el dominio V del rRNA 23S; lo que hace que el peptidil tRNA se disocie del ribosoma e impida la síntesis de proteínas. Cuando se produce una mutación puntual en el bucle de la peptidil transferasa del rRNA 23S del *M. pneumoniae* se produce la resistencia a macrólidos.

Es importante el estado inmunitario del huésped, porque va a repercutir en la respuesta inmune contra el *M. pneumoniae* y por tanto en la gravedad de la infección aguda o en las manifestaciones extra-respiratorias.

EPIDEMIOLOGÍA

Muchos de los casos de enfermedad por *M. pneumoniae* presentan síntomas similares a los de otras infecciones respiratorias agudas y es frecuente que queden sin diagnóstico

etiológico. Las infecciones producidas por *M. pneumoniae* no se recogen en el sistema nacional de vigilancia, por ello, aunque son infecciones comunes, no se dispone de información epidemiológica para toda España. Se estima que anualmente ocurren unos 2 millones de casos de neumonía por *M. pneumoniae* en Estados Unidos, lo que resulta unas 100.000 hospitalizaciones al año, aunque la cifra puede ser mayor ya que muchas de ellas no se informan [6].

Las infecciones son tanto endémicas como epidémicas en todo el mundo. Generalmente las ondas epidémicas ocurren cada 4-7 años [7]. Se supone que estas fluctuaciones están relacionadas con cambios antigénicos en las cepas de *Mycoplasma*, disminución de la inmunidad colectiva en las poblaciones o la combinación de ambos [8,9]. Durante los brotes epidémicos, *M. pneumoniae* puede ser responsable de hasta el 25% de los casos de neumonía asociada a la comunidad [10], esta proporción cae al 1-8% en periodos interepidémicos [11].

Las epidemias ocurren más frecuentemente en entornos cerrados o semicerrados de la comunidad, como colegios, guarderías, hospitales, cuarteles militares, comunidades religiosas o dentro del núcleo familiar [12,13].

Las infecciones por *M. pneumoniae* pueden afectar tanto a niños como a adultos. La mayor parte de las infecciones son autolimitadas, sobre todo en adultos. Son excepcionales en niños menores de un año y son más frecuentes entre 5 y 15 años de edad [14]. Pueden ocurrir en cualquier época del año sin variaciones estacionales importantes.

Se transmite de persona a persona por gotitas respiratorias infectadas en el contacto cercano. El periodo de incubación es de 2 a 3 semanas.

Una mutación en el asa de peptidil transferasa de 23S rRNA generó resistencia a los macrólidos, y el mecanismo clave para cambiar la susceptibilidad a los macrólidos es una mutación puntual. Antes del año 2000, solo unos pocos casos de *M. pneumoniae* resistentes a macrólidos se habían informado en varios países. Sin embargo, la prevalencia reciente de resistencia a los macrólidos en China y Japón se estimó en 79,7% y 53,7%, respectivamente [3]. La resistencia de *M. pneumoniae* a los macrólidos ha aumentado la preocupación con respecto al fracaso del tratamiento, cambio de antibiótico y duración de la enfermedad. A pesar de los avances en la detección molecular tales pruebas rara vez se llevan a cabo en atención primaria [3]. Esto es debido a que *M. pneumoniae* tiene requerimientos especiales para el crecimiento, no crece en una palca de cultivo convencional como las utilizadas para el resto de bacterias y la detección de resistencias requiere una técnica de secuenciación.

CLÍNICA

Muy frecuentemente, la infección por *M. pneumoniae* es asintomática, sobre todo en adultos. Cuando la infección se hace clínicamente manifiesta, es habitual la afectación del tracto respiratorio superior, y es difícil distinguirla de otras infecciones respiratorias causadas por virus u otras bacterias atípicas [2,14].

Tabla 1	Complicaciones extra-respiratorias más importantes de la infección por <i>M. pneumoniae</i> . [15, 17, 51].
Dermatológicas	Síndrome de Stevens- Johnson (agente infeccioso más frecuente asociado a este síndrome), exantema, eritema multiforme, urticaria.
Neurológicas	Meningoencefalitis, encefalitis, meningitis, síndrome de Guillain Barré, neuritis óptica
Hematológicas	Anemia hemolítica, anemia autoinmune, trombocitopenia, purpura de Schonlein-Henoch,
Cardíacas	Miocarditis, pericarditis, endocarditis
Musculoesqueléticas	Mialgias, artritis, rabdomiólisis.
Digestivas	Gastritis, pancreatitis, hepatitis.
Otras	Glomerulonefritis, Enfermedad de Kawasaki

El síndrome más típico, especialmente en niños, es la traqueobronquitis acompañada de una amplia variedad de manifestaciones respiratorias superiores, como faringitis o rinitis. También puede ocasionar manifestaciones en áreas próximas a las vías respiratorias como conjuntivitis o miringitis [15].

La manifestación más frecuente del tracto respiratorio inferior es la neumonía, incluida dentro de las llamadas "neumonías atípicas", que se desarrolla lentamente y puede durar semanas o meses. Los síntomas más frecuentes son escalofríos, fiebre, tos, cefaleas, mialgias, artralgias y malestar general. Destaca una tos persistente que a veces produce dolor torácico. En la auscultación puede detectarse crepitantes dispersos y sibilancias. El derrame pleural es escaso, ocurre en 15-20% de los pacientes con neumonía y el empiema es raro [2].

La mayoría de los casos de neumonía, son leves y limitados, aunque excepcionalmente se han producido casos fulminantes [16].

M. pneumoniae puede producir además manifestaciones extra-respiratorias, que pueden aparecer antes, durante o después de las manifestaciones pulmonares, pero también en ausencia de estas. Estas manifestaciones pueden aparecer hasta en el 25% de los infectados [17], y se producen fundamentalmente por tres mecanismos patogénicos: por acción de la propia bacteria junto a las citoquinas inflamatorias, por un mecanismo de inmunidad e inmunocomplejos o por vasculitis [18,19]. Las patologías extra-respiratorias más frecuentes quedan reflejadas en la tabla 1.

Una de las manifestaciones más importantes, aunque no frecuentes, son las neurológicas incluyendo las encefalitis que se producen sobre todo en niños [20]. De las manifestaciones dermatológicas el síndrome de Stevens-Johnson es la más grave, y las urticarias, y el eritema multiforme que son más frecuentes, probablemente mediadas por inmunocomplejos [21]. Las complicaciones cardíacas son poco frecuentes, tienen pronósticos variables y a menudo se presentan sin evidencia respiratoria [17].

La coinfección de *M. pneumoniae* con otros virus o bacterias es posible y según diferentes estudios puede llegar hasta en un 20%-50% de los casos [20,21].

Se ha escrito mucho de la relación de infección de *M.*

pneumoniae con el asma, vinculándose con nueva aparición, exacerbaciones del asma, empeoramiento crónico y la disminución a largo plazo de la función pulmonar [13,22]. Algunos estudios han encontrado que el 46% de los niños con asma aguda tienen infección por *M. pneumoniae* con una estrecha relación entre la exacerbación aguda grave del asma y la infección [23,24]. Un meta-análisis realizado por Liu X et al en el 2021, concluyó que había una asociación estadísticamente significativa entre la infección por *M. pneumoniae* y un mayor riesgo de cualquier tipo de asma infantil. Además, los niños que presentaban un episodio agudo de asma, tenían una seropositividad de anticuerpos IgM frente a *M. pneumoniae* significativamente mayor que los niños que en ese momento presentaban asma estable [25].

El riesgo de hospitalización por infección por *M. pneumoniae* se relaciona con inmunodepresión, comorbilidades y tratamiento no efectivo [26]. En un estudio de los casos confirmados con infección por *M. pneumoniae*, realizado entre 2014 y 2018 en el Servicio Navarro de Salud, se llegó a la conclusión que la neumonía bilateral, las crisis asmáticas y los síntomas extra-respiratorios se asociaron a mayor riesgo de hospitalización [27].

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae* los Servicios de Microbiología Clínica, disponen fundamentalmente de 3 tipos de pruebas: el cultivo, la serología y los métodos de amplificación de ácidos nucleicos. El microscopio óptico no puede detectarlo y tampoco produce turbidez visible en medios de cultivo líquido convencionales. Para obtener una confirmación visual del crecimiento, los cultivos requieren medios especializados de enriquecimiento como son el medio Hayflick modificado o el SP4.

M. pneumoniae es cultivable en medios acelulares, pero presenta exigencias nutricionales complejas lo que hace que sea bastante delicado de realizar. Las muestras aptas para el cultivo incluyen: exudado faríngeo, esputo, aspirado nasal o traqueal, lavado bronquioalveolar o líquido pleural [27]. Las exigencias nutricionales y el tiempo necesario para su cultivo, 2

a 3 semanas, hacen que sea poco útil para un diagnóstico rápido. En la actualidad se utiliza para confirmación de aislamiento, caracterización biológica y fundamentalmente para estudio de sensibilidad antibiótica con una especificidad del 100% si el resultado es positivo y detección de posibles resistencias [12].

En ausencia de cultivo, la serología pareada en fase aguda y en fase de convalecencia, de anticuerpos IgM e IgG contra *M. pneumoniae* ha sido el método más utilizado. El problema de esta técnica es que requiere que pasen 4 - 8 semanas para tomar la muestra serológica en la fase de convalecencia, lo que restringe su utilidad en un diagnóstico rápido y en la toma de decisiones. Debido a esta limitación, se ha optado por medir los títulos de IgM en la fase aguda, que aparecen a los 7-10 días de la infección. Sin embargo, los resultados de esta prueba no se consideran fiables debido a que los títulos de Ig M pueden permanecer altos durante meses y posiblemente años, a que es posible que no aparezcan en niños muy pequeños, o durante la reinfección, y a que el valor predictivo positivo de esta prueba puede ser tan solo del 15 % [14]. Los títulos de Ig G son detectables aproximadamente a la quinta semana y puede persistir años después de la infección aguda [28]. Como métodos serológicos se puede utilizar la fijación de complemento, inmunofluorescencia indirecta (IFI), enzimoimmunoanálisis (EIA), microaglutinación de partículas (MAP) y el más utilizado es el inmunoensayo enzimático (ELISA).

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, se han convertido gradualmente en un método importante para el diagnóstico temprano y rápido de la infección por *M. pneumoniae*, por su ayuda a instaurar una terapia antibiótica temprana y adecuada. La técnica más utilizada en la actualidad para el diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Debido a las ventajas de tiempos de respuesta cortos, alta sensibilidad y especificidad, y no afectarse por la respuesta inmunológica, la PCR se ha convertido en opción preferida para el diagnóstico temprano de *M. pneumoniae* en el medio asistencial [28,29]. Sin embargo, tiene algunas limitaciones, la necesidad de muestras de alta calidad, y la posibilidad de que los inhibidores de la PCR conduzcan a resultado falsos negativos [30].

La detección de *M. pneumoniae* con PCR a tiempo real en muestras respiratorias ha mostrado una sensibilidad del 60% y una especificidad del 96,7% en comparación con la serología [13]. La sensibilidad de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos y la rapidez de respuesta, hacen que se considere "el nuevo estándar de oro" en el diagnóstico de este microorganismo. Muchos autores consideran que la combinación de la PCR y la serología aportan el diagnóstico más correcto y fiable de la infección por *M. pneumoniae* [2,12,17].

TRATAMIENTO

La resolución de infecciones por *M. pneumoniae* sin tratamiento en 7-10 días no es infrecuente [15,17]. Sin embargo, la mayoría de las veces es necesario el tratamiento antibiótico para mejorar los síntomas clínicos, reducir la duración de la en-

fermedad y para curar las manifestaciones extra-respiratorias [29]. *M. pneumoniae* al carecer de pared celular es resistente a los antibióticos que actúan en ella, como los betalactámicos o glicopéptidos, pero en general es sensible a macrólidos, cetólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas [31,32].

Los antibióticos más utilizados para el tratamiento en las neumonías por este microorganismo, sobre todo en niños, son los macrólidos que tienen acción antiinflamatoria además de antibiótica, lo que contribuye a la mejoría del paciente [30]. Dentro de los macrólidos, la azitromicina, roxitromicina o claritromicina se prefieren a la eritromicina por su mejor tolerancia, su mejor administración y menor duración de tratamiento. Según la Guía Terapéutica Antimicrobiana del Sistema Nacional de Salud (PRAN), en la infancia el tratamiento más utilizado para la neumonía atípica de elección es la azitromicina oral a dosis de 10 mg/kg/día, una dosis al día el primer día (dosis máxima 500 mg) seguida de 5 mg/kg/día (dosis máxima 250 mg/día) los días 2º a 5º. Como alternativa se utiliza la claritromicina oral: 15 mg/kg/ día en dos dosis (máximo 1 gramo /día) durante 7 días.

Rodrigo Gonzalo de Liria et al, defienden que tetraciclinas y fluoroquinolonas se pueden administrar a partir de los 8 años, aunque también pueden ser utilizadas en niños menores con infecciones neurológicas, en las que se recomienda antibióticos que penetren el sistema nervioso central (doxiciclina junto a corticoides a dosis altas). A veces los macrólidos son útiles en estas patologías neurológicas que pueden ser debidas a la respuesta inmunitarias del huésped más que a un efecto directo del *M. pneumoniae* [16].

Ante la sospecha de neumonía adquirida en la comunidad el tratamiento antibiótico ha demostrado disminuir la morbimortalidad del paciente [31,32]. En atención primaria, el diagnóstico de la mayoría de las neumonías en adultos se basa en criterios clínicos y radiológicos, y con frecuencia no se realizan estudios microbiológicos. En estos casos el tratamiento es generalmente empírico y se establece en función de la gravedad del proceso y el perfil de paciente, asumiendo la incertidumbre diagnóstica. Solo se llega a un diagnóstico etiológico en el 20-30% de los casos (Guía Terapéutica Antimicrobiana del Sistema Nacional de Salud: <https://resistenciaantibioticos.es>). En las neumonías por *M. pneumoniae* como en el resto de las neumonías atípicas, el tratamiento de elección se realiza con azitromicina oral 500 mg cada 24 horas durante 3 días o levofloxacino oral 500 mg cada 24 horas durante 5 días.

RESISTENCIA A MACRÓLIDOS

Como consecuencia del uso generalizado de macrólidos las resistencias del *M. pneumoniae* a estos antibióticos están aumentando en todo el mundo de forma preocupante. Las tasas de resistencias han aumentado en China del 40% en 2008 a más del 79% en la siguiente década [31]. En Europa las tasas de resistencias varían según los países, desde un 0,2% en Suecia [34] a un 26% en Italia [32]. Las primeras cepas de *M. pneumoniae* resistentes a los macrólidos se detectaron en Asia en

Tabla 2		Frecuencia de resistencias a macrólidos en infecciones por <i>M. pneumoniae</i> en varios países europeos y en diferentes estudios.
País y autor		% de resistencias
Alemania		1.2%
	Dumke (2013) [42]	3%-3,6%
	Dumke (2019) [43]	
Escocia		0%
	Chalker (2012) [44]	19%
	Ferguson (2013) [45]	
España		8%
	Rivaya (2020) [46]	
Dinamarca		1%-3%
	Uldum (2010) [47]	
Finlandia		9,5%
	Kurkela (2019) [48]	
Francia		3.45%-8%
	Pereyre (2013) [50]	
	Pereyre (2016) [32]	
Inglaterra		9,3%
	Brown (2015) [51]	
Italia		26%
	Chironna (2011) [52]	
	Loconsole (2019) [37]	
Suiza		2%
	Meyer (2014) [34]	
Suecia		0,2%
	Gullsby (2019) [53]	

2001 y se relacionaron con el amplio uso de estos antibióticos [35] y desde entonces han aumentado rápidamente. Los fenotipos de resistencia a macrólidos, que se definen por polimorfismos de un solo nucleótido en el dominio V del gen 23rRNA, son más comunes en los niños que en adultos [36,37,38]. Las manifestaciones clínicas de la infección por cepas resistentes, son por lo general similares a las que son sensibles a macrólidos, pero provocan una mayor duración de la fiebre, tos, estancia hospitalaria y administración de antibióticos [39]. La aparición de cepas de *M. pneumoniae* resistentes a macrólidos es un problema de Salud Pública mundial. Hay estudios que encuentran una tasa de resistencia entre el 80% y el 90% en China y Japón [31,40]. En comparación con Asia, la proporción de cepas de resistencias a macrólidos en Europa es bastante baja, pero los estudios de resistencia son escasos. La mayoría de estudios publicados en Europa se deben a diferentes brotes epidémicos de *M. pneumoniae*, ya que la mayoría de los países europeos no tienen un sistema de vigilancia de infecciones y de resistencias a macrólidos de este microorganismo, lo que subestima la verdadera prevalencia. En un reciente estudio realizado por Wang et al sobre la prevalencia mundial de re-

sistencia a macrólidos en *M. pneumoniae* detectó que la resistencia media en Europa es en torno al 3%, obteniendo datos de prevalencia diferentes a lo largo del tiempo. En Europa antes del año 2008 había una prevalencia media de 0.8%, y en el año 2018-2020 la prevalencia media es del 10% [41]. Según la revisión publicada en 2021 por Loncosole et al, la prevalencia más alta en Europa se registra en Italia y Escocia sobre todo a consecuencia de las epidemias que tuvieron en el periodo 2010-2011 [37]. En la tabla 2 se compara las resistencias a macrólidos del *M. pneumoniae* en países europeos a lo largo de los diferentes años de estudio. En Alemania en el año 2003-2008 se encontró una resistencia a macrólidos de 1.2%, aumentando en posteriores estudios a 3,6% [42,43]. En Gales el año 2010 presentaba un 0% de resistencias aumentando en el año 2013 a un 19% [44,45]. En España hay muy pocos estudios que informen de la prevalencia de resistencia a macrólidos. El primer caso publicado se detectó en 2014 en una estudiante de China, que volvió durante 13 días a su país de origen y tuvo una neumonía [46]. Un estudio realizado en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona con muestras recogidas entre el 2013 y 2017, encontró un 8% de resistencias [47]. En países como Finlandia el porcentaje de resistencias oscila en un 9,5% [48]. La prevalencia notificada de resistencias a macrólidos en *M. pneumoniae* en Francia en el periodo endémico 2007-2010 fue del 3,4%. Sin embargo en el año 2011 hubo un brote en la zona de Burdeos con un 8,3% de resistencias [36,51]. En Italia, la primera identificación de infección por *M. pneumoniae* resistente a macrólidos fue en el año 2010 durante un brote epidémico, estimándose que la prevalencia era del 26% [37,52]. En otros países europeos como Suiza, se encontró una prevalencia de 2% en el periodo 2011 al 2013 y en Suecia según un estudio realizado durante los años 1996-2017 se encontró cepas de resistencia a macrólidos en un 0,2% [34,53]. En Eslovenia en un estudio retrospectivo durante los años 2006-2014 se detectó en las infecciones por *M. pneumoniae* una resistencia de tan solo un 1% [54]. En otros países no europeos también se han estudiado las tasas de resistencia a macrólidos como las encontradas en Estados Unidos con una tasa de 3,5%- 13% y en Israel en torno al 30% [55,56]. Respecto al tratamiento en niños con infecciones por *M. pneumoniae* resistente a macrólidos, el uso de tetraciclina y fluoroquinolonas es generalmente tolerable, pero dado que pueden producir efectos secundarios en la infancia, se necesita vigilar y considerar los beneficios y riesgos individualmente para decidir su uso [57,58]. En países con alta proporción de cepas resistentes como Japón, se ha probado el tratamiento con tosufloxacin o minociclina como medicamentos de segunda línea para niños con neumonía por *M. pneumoniae* que responden mal a macrólidos obteniéndose buenos resultados [59,60].

CONCLUSIONES

Las infecciones por *M. pneumoniae* son frecuentes, aunque se desconoce su verdadera incidencia. Generalmente son infecciones benignas, pero pueden producir patologías respira-

torias y extra-respiratorias graves.

Debido a su crecimiento lento en cultivo y a la falta de disponibilidad de pruebas de susceptibilidad fenotípica, en niños el tratamiento antimicrobiano se inicia con macrólidos de forma empírica, obviando la posibilidad de resistencia. La PCR en muestras respiratorias puede ser de gran utilidad para mejorar el diagnóstico etiológico de los casos e instaurar el tratamiento dirigido. Las cepas resistentes se están extendiendo en todo el mundo convirtiéndose en un problema potencial de salud pública. Es necesario realizar más estudios para conocer la incidencia de las infecciones por *M. pneumoniae* y conocer la incidencia de las resistencias a macrólidos en nuestro medio y en los diferentes países.

FINANCIACION

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Chanock RM. *Mycoplasma pneumoniae*: proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent). *Science*. 1963;10;140(3567): 662. doi: 10.1126/science.140.3567.662.
- Quiles Machado JA, Aragón Domínguez V, Monsalvo Hernando M, Gómez Durán M. Neumonías bacterianas no neumocócicas (II). Infecciones respiratorias por *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Neumonías víricas [Non-pneumococcal bacterial pneumonias (II). Respiratory infections by *Mycoplasma* and *Chlamydia*. Viral pneumonias]. *Medicine (Madr)*. 2018;12(54):3186-3197. doi: 10.1016/j.med.2018.04.002.
- Wang G, Wu P, Tang R, Zhang W. Global prevalence of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2022; 25; 77(9):2353-2363. doi: 10.1093/jac/dkac170.
- Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of *mycoplasmas*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998; 62(4): 1094-1156. doi: 10.1128/MMBR.62.4.1094-1156.
- Holzman R.S., Simberkoff M.S. *Mycoplasma pneumoniae* y neumonía atípica. In: Mandel G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Mandell Douglas Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. 8ª ed. Elsevier España; Barcelona. 2016: 2298-2305.
- Quiles Machado JA, Aragón Domínguez V, Monsalvo Hernando M, Gómez Durán M. Neumonías bacterianas no neumocócicas (II). Infecciones respiratorias por *Mycoplasma* y *Chlamydia*. Neumonías víricas [Non-pneumococcal bacterial pneumonias (II). Respiratory infections by. Viral pneumonias]. *Medicine (Madr)*. 2018; 12 (54):3186-3197. Spanish. doi: 10.1016/j.med.2018.04.002.
- Waites KB, Ratliff A, Crabb DM, Xiao L, Qin X, Selvarangan R, et al. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the United States as Determined from a National Surveillance Program. *J Clin Microbiol*. 2019; 23; 57(11): e00968-19. doi: 10.1128/JCM.00968-19.
- Zhang XS, Zhao H, Vynnycky E, Chalker V. Positively interacting strains that co-circulate within a network structured population induce cycling epidemics of *Mycoplasma pneumoniae*. *Sci Rep*. 2019; 24; 9(1):541. doi: 10.1038/s41598-018-36325-z.
- Dumke R, Catrein I, Herrmann R, Jacobs E. Preference, adaptation and survival of *Mycoplasma pneumoniae* subtypes in an animal model. *Int J Med Microbiol*. 2004; 294(2-3):149-55. doi: 10.1016/j.ijmm.2004.06.020.
- Kenri T, Okazaki N, Yamazaki T, Narita M, Izumikawa K, Matsuoka M, et al. Genotyping analysis of *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains in Japan between 1995 and 2005: type shift phenomenon of *M. pneumoniae* clinical strains. *J Med Microbiol*. 2008; 57(Pt 4):469-475. doi: 10.1099/jmm.0.47634-0.
- Atkinson TP, Balish MF, Waites KB. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev*. 2008; 32(6): 956-73. doi:10.1111/j.1574-6697.2008.00129.x.
- von Baum H, Welte T, Marre R, Suttrop N, Lück C, Ewig S. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC Infect Dis*. 2009 13; 9: 62. doi: 10.1186/1471-2334-9-62
- Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections. *Indian J Med Res*. 2018; 147(1): 23-31. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1582.
- Atkinson TP, Waites KB. *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Childhood. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(1): 92-4. doi: 10.1097/INF.000000000000171.
- Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res*. 2018; 10(7):535-544. doi: 10.14740/jocmr3421w.
- Rodrigo Gonzalo de Liria C, Méndez Hernández M. Infecciones causadas por *Mycoplasma pneumoniae*. *Anales de Pediatría Continuada*; 2013; 11:23-29.
- Sharma L, Losier A, Tolbert T, Dela Cruz CS, Marion CR. Atypical Pneumonia: Updates on *Legionella*, *Chlamydia*, and *Mycoplasma Pneumonia*. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):45-58. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.011.
- Merida-Vieyra J, Aquino-Andrade A, Ribas-Aparicio RM, De Colsa-Ranero A. Changing the paradigms of *M. pneumoniae* infection in pediatrics. *Acta Pediatr Mex*. 2017; 38(6):412-426
- Narita M. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Front Microbiol*. 2016; 28; 7:23. doi: 10.3389/fmicb.2016.00023.
- Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol*. 2009; 41(3): 159-66. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012.
- Diaz MH, Cross KE, Benitez AJ, Hicks LA, Kuttly P, Bramley AM, et al. Identification of Bacterial and Viral Codetections With *Mycoplasma pneumoniae* Using the TaqMan Array Card in Patients Hospi-

- talized With Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 30; 3(2) : ofw071. doi: 10.1093/ofid/ofw071.
22. Chiu CY, Chen CJ, Wong KS, Tsai MH, Chiu CH, Huang YC. Impact of bacterial and viral coinfection on *Mycoplasma pneumoniae* in childhood community acquired pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(1):51-6. doi: 10.1016/j.jmii.2013.06.006.
 23. Wood PR, Hill VL, Burks ML, Peters JI, Singh H, Kannan TR, et al. *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110(5):328-334.e1. doi: 10.1016/j.anaai.2013.01.022.
 24. Kassisse E, García H, Prada L, Salazar I, Kassisse J. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation. *Arch. Argent. Pediatr.* 2018;1:116(3):179185. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2018.eng.179.
 25. Liu X, Wang Y, Chen C, Liu K. *Mycoplasma pneumoniae* infection and risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2021; 155: 104893. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104893.
 26. Vervloet LA, Vervloet VE, Tironi Junior M, Ribeiro JD. *Mycoplasma pneumoniae* related community-acquired pneumonia and parapneumonic pleural effusion in children and adolescents. *J. Bras Pneumol.* 2012; 38(2): 226-36. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132012000200013.
 27. Álvaro Varela AI, Aguinaga Pérez A, Navascués Ortega A, Castilla J, Ezpeleta Baquedano C. Clinical characteristics of patients with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40(8):449-452. doi: 10.1016/j.eimcc.2022.08.002.
 28. Copete AR, Vera C, Herrera M, Aguilar YA, Rueda ZV, Vélez LA. *Mycoplasma pneumoniae* in Children With and Without Community-acquired Pneumonia. What do PCR and Serology Say? *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(7): e104-e108. doi: 10.1097/INF.0000000000002636.
 29. Waites KB, Atkinson TP. The role of *Mycoplasma* in upper respiratory infections. *Curr Infect Dis Rep.* 2009;11(3):198-206. doi: 10.1007/s11908-009-0030-6
 30. Zhao F, Guan X, Li J, Liu L, Gong J, He L, et al. Real-Time PCR and Quantitative Culture for *Mycoplasma pneumoniae* Load in Pharyngeal Swabs from Children at Preliminary Diagnosis and Discharge. *Bioméd Res Int.* 2020; 3; 2020:9814916. doi: 10.1155/2020/9814916.
 31. Tang M, Wang D, Tong X, Wu Y, Zhang J, Zhang L, et al. Comparison of different detection methods for *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia. *BMC Pediatr.* 2021;19;21(1):90. doi: 10.1186/s12887-021-02523-4.
 32. Pereyre S, Goret J, Bébéar C. *Mycoplasma pneumoniae*: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol.* 2016; 22;7: 974. doi: 10.3389/fmicb.2016.00974.
 33. Parrott GL, Kinjo T, Fujita J. A Compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2016; 12;7: 513. doi: 10.3389/fmicb.2016.00513.
 34. Meyer Sauter PM, Bleisch B, Voit A, Maurer FP, Rely C, Berger C, et al. Survey of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2014; 25; 144: w14041. doi: 10.4414/sm.w.2014.14041.
 35. Eccles S, Pincus C, Higgins B, Woodhead M. Guideline Development Group. Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2014; 3; 349:g6722. doi: 10.1136/bmj.g6722.
 36. Xu C, Deng H, Zhang J, Zhu Y, Rong Q, Quan Y, et al. Mutations in domain V of *Mycoplasma pneumoniae* 23S rRNA and clinical characteristics of pediatric *M. pneumoniae* pneumonia in Nanjing, China. *J Int Med Res.* 2021; 49(6):3000605211016376. doi: 10.1177/03000605211016376.
 37. Loconsole D, De Robertis AL, Sallustio A, Centrone F, Morcavallo C, Campanella S, et al. Update on the Epidemiology of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Europe: A Systematic Review. *Infect Dis Rep.* 2021; 2; 13(3):811-820. doi: 10.3390/idr13030073.
 38. Gullsby K, Olsen B, Bondeson K. Molecular Typing of *Mycoplasma pneumoniae* Strains in Sweden from 1996 to 2017 and the Emergence of a New P1 Cytadhesin Gene, Variant 2e. *J Clin Microbiol.* 2019; 24; 57(6): e00049-19. doi: 10.1128/JCM.00049-19.
 39. Okazaki N, Narita M, Yamada S, Izumikawa K, Umetsu M, Kenri T, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. *Microbiol Immunol.* 2001; 45(8):617-20. doi: 10.1111/j.1348-0421.2001.tb01293.x.
 40. Oishi T, Takahashi K, Wakabayashi S, Nakamura Y, Ono S, Kono M, et al. Comparing Antimicrobial Susceptibilities among *Mycoplasma pneumoniae* Isolates from Pediatric Patients in Japan between Two Recent Epidemic Periods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 24;63(7): e02517-18. doi: 10.1128/AAC.02517-18.
 41. Wang G, Wu P, Tang R, Zhang W. Global prevalence of resistance to macrolides in *Mycoplasma pneumoniae*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2022; 25;77(9):2353-2363. doi: 10.1093/jac/dkac170.
 42. Dumke R, Lück C, Jacobs E. Low rate of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany between 2009 and 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3460. doi: 10.1128/AAC.00706-13.
 43. Dumke R, Ziegler T. Long-Term Low Rate of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Strains in Germany. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 25;63(5): e00455-19. doi: 10.1128/AAC.00455-19.
 44. Chalker V, Stocki T, Litt D, Bermingham A, Watson J, Fleming D, Harrison T. Increased detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children in England and Wales, October 2011 to January 2012. *Euro Surveill.* 2012;9;17(6):20081.
 45. Ferguson GD, Gadsby NJ, Henderson SS, Hardie A, Kalima P, Morris AC, et al. Clinical outcomes and macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* infection in Scotland, UK. *J Med Microbiol.* 2013; 62(Pt 12):1876-1882. doi: 10.1099/jmm.0.066191-0.
 46. Caballero Jde D, del Campo R, Mafé Mdel C, Gálvez M, Rodríguez-Domínguez M, Cantón R, et al. First report of macrolide resistance in a *Mycoplasma pneumoniae* isolate causing community-acquired pneumonia in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(2): 1265-6. doi: 10.1128/AAC.02325-13.
 47. Rivaya B, Jordana-Lluch E, Fernández-Rivas G, Molinos S, Campos

- R, Méndez-Hernández M, et al. Macrolide resistance and molecular typing of *Mycoplasma pneumoniae* infections during a 4 year period in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 1; 75(10):2752-2759. doi: 10.1093/jac/dkaa256.
48. Uldum SA, Bangsbo JM, Gahrn-Hansen B, Ljung R, Mølvadgaard M, Føns Petersen R, Wiid Svarrer C. Epidemic of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Denmark, 2010 and 2011. *Euro Surveill.* 2012; 17(5): 20073. doi: 10.2807/ese.17.05.20073-en.
49. Kurkela S, Puolakkainen M, Hokynar K, Nieminen T, Saxen H, Mannonen L, et al. *Mycoplasma pneumoniae* outbreak, Southeastern Finland, 2017-2018: molecular epidemiology and laboratory diagnostic lessons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(10):1867-1871. doi: 10.1007/s10096-019-03619-7.
50. Pereyre S, Touati A, Petitjean-Lecherbonnier J, Charron A, Vabret A, Bébéar C. The increased incidence of *Mycoplasma pneumoniae* in France in 2011 was polyclonal, mainly involving *M. pneumoniae* type 1 strains. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Apr;19(4): E212-7. doi: 10.1111/1469-0691.12107.
51. Brown RJ, Macfarlane-Smith L, Phillips S, Chalker VJ. Detection of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* in England, September 2014 to September 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(48): 30078. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.48.30078
52. Chironna M, Sallustio A, Esposito S, Perulli M, Chinellato I, Di Bari C, et al. Emergence of macrolide-resistant strains during an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(4):734-7. doi: 10.1093/jac/dkr003.
53. Gullsby K, Olsen B, Bondeson K. Molecular Typing of *Mycoplasma pneumoniae* Strains in Sweden from 1996 to 2017 and the Emergence of a New P1 Cytadhesin Gene, Variant 2e. *J Clin Microbiol.* 2019; 24;57(6): e00049-19. doi: 10.1128/JCM.00049-19.
54. Kogoj R, Praprotnik M, Mrvi T, Korva M, Keše D. Genetic diversity and macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* isolates from two consecutive epidemics in Slovenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 ;37(1):99-107. doi: 10.1007/s10096-017-3106-5.
55. Lanata MM, Wang H, Everhart K, Moore-Clingenpeel M, Ramilo O, Leber A. Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Children, Ohio, USA. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(6):1588-1597. doi: 10.3201/eid2706.203206.
56. Averbuch D, Hidalgo-Grass C, Moses AE, Engelhard D, Nir-Paz R. Macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*, Israel, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(6):1079-82. doi: 10.3201/eid1706.101558.
57. Wang Y, Xu B, Wu X, Yin Q, Wang Y, Li J, et al. Increased Macrolide Resistance Rate of M3562 *Mycoplasma pneumoniae* Correlated With Macrolide Usage and Genotype Shifting. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;12;11: 675466. doi: 10.3389/fcimb.2021.675466.
58. Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, Abe S, Iwata S, Ouchi K et al. JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy - The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG. *J Infect Chemother.* 2016; 22(7 Suppl):S1-S65. doi: 10.1016/j.jiac.2015.12.019.
59. Yuan X, Liu J, Bai C, Niu W, Wang J, Li P, et al. Tigecycline in the treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia non-responsive to azithromycin and fluoroquinolone: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020; 10;99(28): e21128. doi: 10.1097/MD.00000000000021128.
60. Mohammad A-RM, El-Baky RMA, Ahmed EF. *Mycoplasma pneumoniae*: Atypical Pathogen in Community Acquired Pneumonia. *J Pure Appl Microbiol.* 2020;14(4):2265-2276. doi: 10.22207/JPAM.14.4.04