



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Características clínicas de pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae*



Ana Isabel Álvaro Varela<sup>a,\*</sup>, Aitziber Aguinaga Pérez<sup>b,c,d</sup>, Ana Navascués Ortega<sup>b,c,d</sup>, Jesús Castilla<sup>c,d,e</sup> y Carmen Ezpeleta Baquedano<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Garcia Orcoyen, Estella, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología Clínica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

<sup>d</sup> Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, España

<sup>e</sup> CIBER, Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de mayo de 2021

Aceptado el 10 de octubre de 2021

On-line el 21 de noviembre de 2021

Palabras clave:

*Mycoplasma pneumoniae*

Reacción en cadena de polimerasa

Manifestaciones clínicas

Neumonía adquirida en la comunidad

Epidemiología

Tratamiento antibiótico

### R E S U M E N

**Objetivo:** Describir las características de pacientes diagnosticados de infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones agudas por *M. pneumoniae* confirmadas por PCR en el Servicio Navarro de Salud entre 2014 y 2018.

**Resultados:** Se confirmó *M. pneumoniae* en el 9,5% de los pacientes analizados. Entre 123 casos confirmados, el 65% tenían 5-14 años; el 21,1%, <5 años y el 13,8%, ≥14 años. En el 83,7% se confirmó neumonía y el 22,0% presentó manifestaciones extrarrespiratorias. El 44,7% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario. La neumonía bilateral, las crisis asmáticas y los síntomas extrarrespiratorios se asociaron a mayor riesgo de hospitalización (81,3; 72,2 y 66,7%, respectivamente). El tratamiento dirigido fue solo con macrólidos en el 60,2% y combinado con otro antibiótico en el 13,0%.

**Conclusión:** *M. pneumoniae* es causa de enfermedad respiratoria aguda principalmente en menores de 14 años y requiere, con frecuencia, hospitalización.

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

### Clinical characteristics of patients with *Mycoplasma pneumoniae* infection

#### A B S T R A C T

Keywords:

*Mycoplasma pneumoniae*

Polymerase chain reaction

Community acquired pneumonia

Epidemiology

Antibiotic treatment

**Objective:** To describe the characteristics of patients diagnosed with *Mycoplasma pneumoniae* infection.

**Methods:** A retrospective study of clinical and epidemiological characteristics of acute infections by *M. pneumoniae* confirmed by PCR was carried out in the Navarra Health Service (Spain) in 2014-2018.

**Results:** *M. pneumoniae* infection was confirmed in 9.5% of analyzed patients. Among 123 confirmed cases, 65% were 5-14 years old, 21.1% <5 years old, and 13.8% were ≥14 years old. Pneumonia was radiologically confirmed in 83.7% of cases, and 22.0% presented extra-respiratory manifestations. A total of 44.7% of cases required hospitalization. Bilateral pneumonia, asthmatic crisis and extra-respiratory manifestations were associated to higher risk of hospitalization (81.3, 72.2 and 66.7%, respectively). Microbiological targeted treatment was monotherapy with macrolides in 60.2% of cases and combined with other antibiotics in 13.0%.

**Conclusion:** *M. pneumoniae* was the cause of acute respiratory infection affecting mainly to children younger than 14 years old and frequently required hospitalization.

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ai.alvaro.varela@navarra.es (A.I. Álvaro Varela).

## Introducción

*Mycoplasma pneumoniae* es una bacteria intracelular a la que se atribuyen el 20–40% de las neumonías comunitarias y el 10–20% de las neumonías en niños hospitalizados<sup>1</sup>. Afecta tanto a niños como adultos en todo el mundo, con picos epidémicos cada 3–7 años<sup>2</sup>.

La relación de esta bacteria con el asma ha sido demostrada en diferentes estudios tanto con las exacerbaciones como con su gravedad<sup>3,4</sup>. La sintomatología respiratoria causada por *M. pneumoniae* es similar a la de otras neumonías atípicas<sup>5</sup>. Las manifestaciones extrapulmonares aparecen hasta en el 25% de los casos<sup>6</sup> y pueden ser neurológicas, cutáneas, digestivas, cardiovasculares, musculoesqueléticas, hematológicas y renales, y pueden presentarse de manera aislada, antes, durante o después del cuadro respiratorio<sup>7</sup>.

La serología ha sido el método diagnóstico por excelencia, pero las técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) ofrecen una alternativa diagnóstica rápida y fiable.

Los macrólidos son el tratamiento de elección, sobre todo en niños, por sus bajos efectos secundarios<sup>8</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas, clínicas y el tratamiento recibido en pacientes diagnosticados de infección por *M. pneumoniae*.

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo dirigido a todos los casos de infección aguda por *M. pneumoniae* diagnosticados por PCR en el Servicio Navarro de Salud entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018.

A partir de las bases de datos de Microbiología se analizaron los casos diagnosticados de infección por *M. pneumoniae* por PCR. Además, se les envió por correo un documento informativo con los objetivos del estudio, solicitando consentimiento informado del paciente o tutor. Los pacientes de los que se obtuvo consentimiento fueron incluidos en el estudio de datos de la historia clínica.

Las muestras analizadas fueron: frotis faríngeos, exudados/aspirados nasofaríngeos y esputos. La extracción de ADN se realizó por los sistemas automáticos MagCore HF16 (RBC Bioscience)<sup>®</sup> o EZ1 Advanced (Quiagen<sup>®</sup>, Alemania) y la amplificación y detección mediante FTD Atypical CAP<sup>®</sup> (Fast-Track Diagnostics, Luxemburgo). La secuencia de la sonda y las características de los cebadores no son conocidos (no divulgados por el fabricante).

En algunos pacientes pudo disponerse también del estudio serológico con determinación de IgG o IgM, mediante aglutinación de partículas o quimioluminiscencia.

De la historia clínica informatizada se obtuvo información sobre sexo, edad, fecha de diagnóstico y manifestaciones. Las manifestaciones clínicas consideradas fueron: temperatura máxima medida, tos o bronquitis, congestión nasal, dolor torácico, vómitos, diarrea, hipertransaminemia, exantema, urticaria, manifestaciones neurológicas, cardiovasculares y hematológicas.

Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje, y las continuas como mediana y rango intercuartil (RIC). Los análisis se estratificaron por grupos de edad. Se analizaron las variables asociadas a mayor probabilidad de hospitalización entre los casos. En la comparación de proporciones se usó la prueba de  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se realizaron 1.426 determinaciones de PCR a 1.345 pacientes, y en 136 pacientes se obtuvo una PCR de *M. pneumoniae* positiva (9,5%).

La positividad anual entre 2014 y 2018 fue: 21,4% (25/117); 7,7% (14/182); 5,7% (18/318); 5,9% (19/317) y 12,2% (60/492), respectivamente.

Se obtuvo consentimiento informado de 123 casos (90,4%). La incidencia fue mayor en 2018 con 49 casos frente a una mediana anual de 19 casos, y en el promedio de los años mostró máximos en junio y agosto, en los que se registraron 36,6% más casos que el promedio mensual, y en diciembre y enero, con 26,8% más, y los mínimos se observaron en abril y septiembre con un 41,5% menos casos que el promedio mensual.

El tipo de muestra fue exudado nasofaríngeo en 74 (60,1%), frotis faríngeo en 47 (38,2%) y esputo en 2 (1,6%). Se realizó serología solo en 29 pacientes, de los cuales, 19 (65,5%) tenían IgM positiva, 7 (24,1%) IgM e IgG negativas y 3 IgG positiva e IgM negativa. Se repitió la serología en 2 pacientes a las 4 semanas, cuando se confirmó la seroconversión.

De los 123 pacientes incluidos en el estudio, el 57,7% eran varones, el 65,0% tenían entre 5 y 14 años, el 19,5% eran menores de 5 años y el 15,4% eran mayores de 14 años (tabla 1).

En el momento del diagnóstico, un 94,3% de los pacientes presentó clínica de infección respiratoria aguda. Se confirmó radiológicamente neumonía en 103 pacientes (83,7%), que era unilateral en 87 (84,5%) y bilateral en 16 (15,5%) casos. Un 14,6% de los pacientes tuvo crisis o exacerbaciones del asma.

De los 123 pacientes, 27 (22,0%) tuvieron síntomas extrarrespiratorios, que fueron digestivos en 23 (18,7%), dermatológicos en 7 (5,6%) y neurológicos graves en 2 (1,6%). Un paciente presentó un síndrome de Guillain-Barré y otro una encefalitis acompañada de un cuadro neumónico (tabla 1). No hubo casos con manifestaciones cardiovasculares ni hematológicas.

El 44,7% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario, con una mediana de estancia de 4 días (RIC: 3–5). La neumonía bilateral, las complicaciones asmáticas y las manifestaciones extrarrespiratorias se asociaron a mayor riesgo de hospitalización (81,3; 72,2 y 66,7%, respectivamente) (tabla 2).

Se inició tratamiento empírico previo al diagnóstico microbiológico en 55 (44,7%) pacientes, en el 50,9% con antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Después del diagnóstico, se cambió el tratamiento en 50 pacientes. El tratamiento dirigido se instauró en una mediana de 3 días (RIC: 2–4 días) y se hizo con azitromicina en 74 pacientes (60,2%), 95% de los menores de 14 años; con levofloxacino en 13 (10,6%), todos mayores de 15 años; con asociación de amoxicilina con azitromicina en 13 (10,6%) y de ceftriaxona con azitromicina en 3 (2,4%). Tras la instauración de tratamiento antibiótico activo, la evolución fue favorable en todos los casos.

## Discusión

En la serie de pacientes analizada, *M. pneumoniae* se presentó principalmente como causa de neumonía atípica en niños y adolescentes. Sin la confirmación microbiológica, el cuadro clínico puede ser indistinguible del producido por otras bacterias o virus<sup>1,5</sup>.

Se detectaron oscilaciones anuales y estacionales importantes en el número de casos, con mayor incidencia en 2018, y en julio-agosto y diciembre-enero. En la bibliografía se describen brotes epidémicos cada 3–7 años<sup>5</sup>.

De acuerdo con estudios previos, encontramos que las infecciones por *M. pneumoniae* fueron más frecuentes en niños y adolescentes<sup>9,10</sup>.

En nuestro estudio el 44,7% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario, situación que se asoció al diagnóstico de neumonía bilateral, a complicaciones del asma o a manifestaciones extrarrespiratorias importantes, lo que coincide con otros estudios, que también lo han relacionado con tratamiento inicial no efectivo, inmunodepresión y comorbilidades<sup>1</sup>.

**Tabla 1**  
Características epidemiológicas de los casos incluidos en el estudio

Características	Total		<5 años		5-14 años		>14 años	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Sexo</b>								
Hombres	71	57,7	11	42,3	52	65,0	8	47,1
Mujeres	52	42,3	15	57,7	28	35,0	9	52,9
<b>Año</b>								
2014	23	18,7	3	11,5	14	17,5	6	35,3
2015	14	11,4	3	11,5	9	11,3	2	11,8
2016	19	15,4	4	15,4	10	12,5	5	29,4
2017	18	14,6	3	11,5	15	18,8	0	0
2018	49	39,8	13	50,0	32	40,0	4	23,5
<b>Mes</b>								
Enero	13	10,6	0	0,0	11	13,8	2	11,8
Febrero	9	7,3	2	7,7	6	7,5	1	5,9
Marzo	8	6,5	0	0,0	8	10,0	0	0
Abril	6	4,9	1	3,8	3	3,8	2	11,8
Mayo	12	9,8	2	7,7	9	11,3	1	5,9
Junio	14	11,4	4	15,4	10	12,5	0	0
Julio	11	8,9	8	30,8	1	1,3	2	11,8
Agosto	14	11,4	4	15,4	7	8,8	3	17,6
Septiembre	6	4,9	1	3,8	4	5,0	1	5,9
Octubre	8	6,5	2	7,7	5	6,3	1	5,9
Noviembre	9	7,3	0	0,0	7	8,8	2	11,8
Diciembre	13	10,6	2	7,7	9	11,3	2	11,8
Ingreso hospitalario	55	44,7	10	38,5	36	45,0	9	52,9
<b>Temperatura</b>								
<37°C	22	17,9	8	30,8	12	15,0	2	11,8
37-38,5°C	82	66,7	9	34,6	62	77,5	11	64,7
>38,5°C	19	15,4	9	34,6	6	7,5	4	23,5
<b>Manifestaciones respiratorias</b>								
Tos/bronquitis	50	40,7	11	42,3	34	42,5	5	29,4
Congestión nasal	35	28,5	13	50,0	15	18,8	7	41,2
Dolor torácico	12	9,8	0	0,0	8	10,0	4	23,5
Diagnóstico radiológico de neumonía	103	83,7	18	69,2	71	88,8	14	82,4
Neumonía unilateral	87	70,7	17	65,4	57	71,3	13	76,5
Neumonía bilateral	16	13,0	1	3,8	14	17,5	1	5,9
Crisis o exacerbaciones de asma	18	14,6	4	15,4	14	17,5	0	0
<b>Manifestaciones extrarrespiratorias</b>								
Digestivas	27	22,0	2	7,7	25	31,3	0	0
Nauseas/vómitos	23	18,7	3	11,5	16	20,0	4	23,5
Nauseas/vómitos	15	12,2	2	7,7	11	13,8	2	11,8
Diarrea	7	5,7	1	3,8	5	6,3	1	5,9
Otras	1	0,8	0	0,0	0	0,0	1	5,9
Dermatológicas	7	5,7	3	11,5	2	2,5	0	0
Exantema	5	4,1	3	11,5	2	2,5	0	0
Urticaria	2	1,6	0	0,0	2	2,5	0	0
Neurológicas	2	1,6	0	0,0	0	0,0	2	11,8
Síndrome de Guillain-Barré	1	0,8	0	0,0	0	0,0	1	5,9
Encefalitis	1	0,8	0	0,0	1	1,3	0	0
<b>Tratamiento empírico</b>								
Cambio de tratamiento	55	44,7	11	42,3	39	48,8	5	29,4
Cambio de tratamiento	50	40,6	10	38,5	36	45,0	4	23,5
<b>Tratamiento dirigido</b>								
Azitromicina	74	60,2	22	84,6	48	60,0	4	23,5
Levofloxacino	13	10,6	0	0,0	0	0,0	13	76,5
Amoxicilina + azitromicina	13	10,6	2	7,7	11	13,8	0	0
Cefalosporina + azitromicina	3	2,4	2	7,7	1	1,3	0	0
Amoxicilina + clavulámico	10	8,1	0	0,0	10	12,5	0	0
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

No existe consenso sobre una técnica de referencia para el diagnóstico de *M. pneumoniae*, por lo que para mejorar la sensibilidad se recomienda combinar técnicas moleculares y serología<sup>11</sup>. En el presente estudio hemos estudiado casos confirmados por PCR, y fue baja la proporción de casos con serología confirmatoria.

El 14,6% de los casos estudiados presentaron manifestaciones asmáticas. Otros estudios la habían asociado con exacerbaciones, empeoramiento y disminución de función y con el riesgo de desarrollar asma, sin antecedente de atopia<sup>12</sup>.

Las manifestaciones extrarrespiratorias ocurren en alrededor del 25% de los pacientes<sup>6</sup>; destacan las dermatológicas por ser las

más frecuentes<sup>12</sup> y las neurológicas por ser las más graves<sup>6</sup>. En nuestro estudio las manifestaciones dermatológicas fueron poco frecuentes, con una evolución favorable tras la administración del antibiótico. Registramos un síndrome de Guillain-Barré en un paciente adulto, que curó sin secuelas, y una encefalitis, que cursó también con neumonía. Los síntomas digestivos (vómitos y diarrea) fueron las manifestaciones extrarrespiratorias más frecuentes en nuestro estudio, coincidiendo con otros autores<sup>1</sup>.

Aunque puede darse la resolución de infecciones por *M. pneumoniae* sin tratamiento, la mayoría de las veces es necesario para la mejoría de los síntomas, especialmente en casos con

**Tabla 2**  
Hospitalización de los casos de infección por *Mycoplasma pneumoniae* en función de diferentes características

Características	Total	Casos hospitalizados		
	N	N	%	p
<b>Sexo</b>				0,119
Hombres	71	36	50,7	
Mujeres	52	19	36,5	
<b>Edad</b>				0,644
<5 años	26	10	38,5	
5-14 años	80	36	45,0	
>14 años	17	9	52,9	
<b>Año</b>				0,020
2014	23	13	56,5	
2015	14	11	78,6	
2016	19	9	47,4	
2017	18	6	33,3	
2018	49	16	32,7	
<b>Temperatura</b>				0,910
<37 °C	22	9	40,9	
37-38,5 °C	82	37	45,1	
>38,5 °C	19	9	47,4	
<b>Manifestaciones respiratorias</b>	116	54	46,6	0,129
Tos/bronquitis	50	31	62,0	0,001
Congestión nasal	35	22	62,9	0,011
Dolor torácico	12	9	75,0	0,026
Diagnóstico radiológico de neumonía	103	49	47,6	0,148
Neumonía unilateral	87	36	41,4	0,247
Neumonía bilateral	16	13	81,3	0,002
Crisis o exacerbaciones de asma	18	13	72,2	0,011
<b>Manifestaciones extrarrespiratorias</b>	27	18	66,7	0,009
Digestivas	23	14	60,9	0,084
Dermatológicas	7	3	42,9	0,919
Neurológicas	2	2	100,0	0,198
<b>Tratamiento empírico</b>	55	23	41,8	0,561
<b>Total</b>	123	55	44,7	

manifestaciones extrapulmonares<sup>13</sup>. Los antibióticos de elección son los macrólidos, que se pueden utilizar en niños<sup>14,15</sup>. Actualmente se prefiere la azitromicina por su mejor tolerancia y facilidad de administración. Todos nuestros pacientes fueron tratados con antibióticos, de los que la azitromicina fue el más utilizado, mientras que el levofloxacino se usó en mayores de 14 años.

Las principales limitaciones del estudio son el carácter retrospectivo en un solo centro, la sensibilidad limitada de las muestras, el pequeño número de casos y que los casos leves pueden estar infrarrepresentados.

En conclusión, en nuestro estudio el 9,5% de las muestras analizadas por PCR fueron positivas para *M. pneumoniae*, que fue causa de enfermedad respiratoria aguda principalmente en menores de

14 años y requirió con frecuencia hospitalización. La mayoría de los casos presentó neumonía y el 22,0%, manifestaciones extrarrespiratorias. La neumonía bilateral, las crisis asmáticas y los síntomas extrarrespiratorios se asociaron a mayor riesgo de hospitalización. Se demuestra la importancia del tratamiento dirigido con base en el diagnóstico microbiológico.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Bibliografía

- Vervloet LA, Marguet C, Camargos PA. Infections by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. *J Infect Dis.* 2007;11:507–14.
- Zhang XS, Zhao H, Vynnycky E, Chalker V. Positively interacting strains that co-circulate within a network structured population induce cycling of *Mycoplasma pneumoniae*. *Sci Rep.* 2019;9:541.
- Biscardi S, Lorrrot E, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Helibronner C, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1341–6.
- Cosentini R, Tarsia P, Canetta G, Graziadei G, Brambilla B, Alberti S, et al. Severe asthma exacerbation of acute *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respir Res.* 2008;9:48.
- Pereyre S, Bébear CM, Bébear C. Les mycoplasmes en pathologie humaine. *Rev Fran Lab.* 2001;329:34–6.
- Merida-Vyeira J, Aquino-Andrade A, Rivas-Aparicio A. Changing the paradigms of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatrics. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38:412–26.
- Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:697–728.
- Pereyre S, Goret J, Bébear C. *Mycoplasma pneumoniae*: Current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol.* 2016;7:974.
- Kogoj R, Mrvc T, Praprotnik M, Kese D. Prevalence, genotyping and macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* among isolates of patients with respiratory tract infections Central Slovenia 2006 to 2014. *Euro Surveill.* 2015;20. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.201520.37.30018>.
- Beeton ML, Zhang X-S, Uldum S, Bébear C, Dumke R, Gullsbj K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections, 11 countries in Europe and Israel, 2011–2016. *Euro Surveill.* 2020;25:1900112.
- Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Prescott T. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:747–809.
- Jun-Jun Y, Yu-Chao W, Wu-Huesi H, Chia-Hung K. Incident asthma and *Mycoplasma pneumoniae*: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1017–22.
- Gretchen LP, Takeshi K, Jiro F. A compendium *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2016;7:513.
- Lee H, Yun KW, Lee HJ, Choi EH. Antimicrobial therapy of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16:23–34.
- Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, Abe S, Iwata S, Ouchi K, et al. JAID/ISC. 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:S1–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.12.019>.