

***Mycoplasma pneumoniae*: ¿Se puede interpretar un resultado positivo como diagnóstico de neumonía pediátrica o se trata de una simple colonización?**

Dr. Edgar Beltetón¹, M.Sc. Olga R. Torres de Matute²

Centro Pediátrico de Guatemala, Diagnóstico Molecular, S. A. y Kids' Lab

Antecedentes

En los últimos años ha existido en nuestro medio un “aparente” aumento de la incidencia de procesos infecciosos pulmonares en los cuales el *Mycoplasma pneumoniae* aparece en una proporción inusualmente elevada, comparando con otras regiones. Los métodos rápidos de detección antigénica, así como de inmunoglobulinas por métodos de ELISA de membrana (comúnmente IgM) han sido usados como parte puntual del diagnóstico en los casos arriba mencionados. Actualmente se conoce que estas pruebas son muy poco específicas y presentan reacción cruzada con Mycoplasmas que colonizan en forma natural las vías aéreas altas.

En los países desarrollados, los métodos antigénicos y serológicos rápidos han sido substituidos por el diagnóstico basado en ensayos de PCR. El diagnóstico de *M. pneumoniae* debe interpretarse con cautela para no hacer un uso inapropiado de antibióticos, puesto que, en la mayoría de los casos, refleja una colonización en la nasofaringe y no una verdadera infección. Tanto la IgM específica contra *M. pneumoniae*, como los métodos modernos que usan microarreglos y detectan molecularmente la presencia de este agente, pueden detectar dicha colonización y llevarnos a un falso positivo si lo que buscamos es un agente de neumonía pediátrica.

El *Mycoplasma pneumoniae* podrá considerarse como la causa de una neumonía solamente si la detección por PCR de tiempo real, se realiza detectando el ADN del microorganismo en sangre completa, método que lo amplifica a partir de los leucocitos de la sangre.

Revisión

Globalmente, la neumonía es una de las dos causas infecciosas más importantes de morbilidad y mortalidad en niños, con 81% de las muertes ocurriendo en menores de dos años, lo que sugiere que es crucial lograr un mayor énfasis en prevención y tratamiento entre neonatos y niños menores de 24 meses edad (1). Asimismo, el Forum of International Respiratory Societies identificó las infecciones respiratorias agudas como una de las cinco condiciones que contribuyen a la carga global de enfermedad respiratoria (2). La Organización Mundial de la salud estimó en 2008 que se daban 150.7 millones de casos de neumonía en menores de cinco años, y que hasta 20 millones de casos son lo suficientemente severos para requerir hospitalización. En 2015, la OMS estimó que el 16% de las muertes de niños en edad pre-escolar se asoció con neumonías, siendo la causa de muerte de 920,136 niños durante ese

¹ Pediatra, Intensivista

² Microbióloga

año (3). La OMS reporta que el costo del diagnóstico y terapia antimicrobiana para niños con neumonía en 66 países durante 2015, alcanzó alrededor de 109 millones de dólares. Por lo tanto, recomienda prevenir las neumonías a través de inmunización, lactancia materna exclusiva y atención clínica oportuna.

M. pneumoniae es la segunda causa de neumonía bacteriana en niños después de *Streptococcus pneumoniae* (4). No obstante, en un estudio conducido en Holanda Por Spuesens *et al.* en 2013, se encontraron títulos similares para IgM e IgG en sangre de niños con y sin síntomas de una neumonía. Usando hisopos nasofaríngeos, así como lavados nasofaríngeos, con PCR de tiempo real que provee resultados rápidos, sensibles y específicos en la fase aguda de una infección, se encontró una prevalencia similar de *M. pneumoniae* por PCR de tiempo real en niños asintomáticos y sintomáticos, con 21.2% [95% CI 17.2%e25.2%] *versus* 16.2% [95% CI 12.2%e20.2%], respectivamente. Los autores concluyeron que no es factible diferenciar cuándo *M. pneumoniae* es parte de la microbiota normal de la nasofaringe y cuándo se trata de una verdadera neumonía por esta bacteria (5).

Comúnmente, los niños con neumonía adquirida en la comunidad reciben antibióticos contra *Mycoplasma pneumoniae* (6). Biondi & McCulloh (7), condujeron un metaanálisis revisando 17 estudios en los que el desenlace fue mejoría de los síntomas después de dar antibiótico contra *M. pneumoniae* en casos de neumonía comunitaria. No obstante, concluyeron que la evidencia científica que apoye o rechace el tratamiento de *M. pneumoniae* en neumonías adquiridas en la comunidad es insuficiente, recomendando que se lleven a cabo ensayos clínicos bien diseñados, prospectivos, libres de sesgo y con un desenlace objetivo y claro, para evaluar el efecto de tratar a *M. pneumoniae* en estos casos.

Davey y *col.* (8), en un metaanálisis Cochrane que evaluó 89 estudios en 19 países, estudiaron cómo mejorar la prescripción de antibióticos por médicos en el ambiente hospitalario, concluyendo que, existen intervenciones que protegen del serio problema de la resistencia antimicrobiana tanto el feedback sobre la pertinencia de sus prescripciones como la restricción en el uso de los mismos, mejora la práctica de la prescripción médica.

El *M. pneumoniae* es una bacteria atípica, de la clase *Mollicutes*, cuya pared celular consta de esteroides y cuyo cultivo es difícil y extremadamente poco sensible. Como no tiene una pared celular típica, no responde a la penicilina ni a otros beta-lactámicos. Su genoma es el más pequeño de las bacterias caracterizadas a este nivel, constando solamente de 816 pares de bases. No fue sino hasta 1960 que este agente pudo ser cultivado *in vitro*, por Leonard Hayflick del Instituto Wistar de Filadelfia, quien lo identificó como un *Mycoplasma* y lo denominó *Mycoplasma pneumoniae* (9).

M. pneumoniae es la causa más frecuente de neumonía atípica en niños y en adultos, al unirse al epitelio respiratorio e introducirse entre los cilios en los que induce ciliostasis y resulta en una infección persistente. Es un patógeno intracelular obligado. Es endémico y produce brotes, incidiendo más frecuentemente en niños, pero es “infrecuente” entre niños menores de 6 meses. El período de incubación es de alrededor de 3 semanas. Produce malestar general con fiebre y cefalea al inicio y tres a cinco días después sigue con tos, inicialmente no productiva sino en paroxismos y finalmente, productiva con secreción mucosa. Los escasos signos pulmonares en discordancia con el compromiso respiratorio son una clave diagnóstica muy importante para sospechar *Mycoplasma pneumoniae*.

La neumonía por *M. pneumoniae* requiere un tratamiento antibiótico restringido a macrólidos, tetraciclinas o fluoroquinolonas de tal manera que esta limitante ha resultado en la búsqueda de métodos diagnósticos específicos, sensibles y rápidos para la detección de infecciones por *M. pneumoniae* en la práctica diaria (10).

Los métodos serológicos tienen limitantes por la edad, el desarrollo de inmunoglobulinas IgA e IgM específicos, la existencia de anticuerpos de contactos previos con *M. pneumoniae* resultan en niveles muy variables de sensibilidad y especificidad de los kits disponibles, las cuales influyen en la significancia de los resultados. Por lo tanto, los esfuerzos con PCR extendieron el espectro de los métodos disponibles y demostraron superioridad sobre la serología para la confirmación de *M. pneumoniae* en la primera semana (clínicamente importante) después de aparecidos los síntomas (5).

El hemograma es inespecífico, puede presentar recuento leucocitario normal o neutrofilia leve o moderada. Durante la etapa aguda de la enfermedad, la velocidad de eritrosedimentación puede estar moderadamente alta. Prueba de Coombs, anticuerpos antinucleares y VDRL pueden ser positivos de manera inespecífica. El cultivo es difícil e impráctico como herramienta de diagnóstico. Las pruebas serológicas para detectar IgM e IgG, dan falsos positivos.

M. pneumoniae también es detectado por microarreglos como el que se está usando en Guatemala, a partir de hisopados nasofaríngeos, detectando bacterias que colonizan la nasofaringe pero no necesariamente están causando neumonía. Kanak y col. (11), reportaron que el 62% de hisopos nasofaríngeos congelados por varios hospitales y corridos por microarreglos detectaron tanto *M. pneumoniae* como Rhinovirus y Enterovirus, otro 14% de las muestras positivas para *M. pneumoniae* también detectaron virus sincitial respiratorio, 5% de los *M. pneumoniae* fueron acompañados por *Streptococcus pneumoniae*, otro 5% de *M. pneumoniae*, también detectó coronavirus NL63 y Enterovirus, mientras que en 5% de los casos se detectaron *M. pneumoniae* más tres virus: coronavirus NL63, Enterovirus y virus sincitial respiratorio. Como los microarreglos no cuantifican, no se puede saber cuál patógeno predomina.

La reacción cuantitativa de polimerasa en cadena que cuantifica los genomas de *Mycoplasma pneumoniae* en sangre, es la prueba más confiable, diseñada para detectar la más amplia gama de *M. pneumoniae* pero permaneciendo específica para esta bacteria.

Conclusión

El diagnóstico de *Mycoplasma pneumoniae* por IgM/IgG, por métodos rápidos, así como por microarreglos moleculares, resulta en falsos positivos debido a la alta proporción de niños colonizados con esta bacteria en las vías respiratorias superiores y estos falsos positivos pueden resultar en tratamientos antimicrobianos repetitivos e innecesarios, poniendo en riesgo la efectividad de los mismos para verdaderas infecciones. *M. pneumoniae* podrá considerarse como la causa de una neumonía, solamente si la detección por PCR de tiempo real, se realiza detectando el ADN del microorganismo en sangre completa, método que lo amplifica a partir de los leucocitos de la sangre.

Referencias

1. Walker, C. L. F., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z. A., ... Black, R. E. (2013). Childhood Pneumonia and Diarrhoea 1 Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet*, 381: 1405–1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60222-6).
2. Ferkol, T., & Schraufnagel, D. (2014). The Global Burden of Respiratory Disease, *Ann Am Thorac Soc* 11(3): 404–406. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201311-405PS>.
3. Spuesens, E. B. M., Meyer, P. M., Vink, C., & Rossum, A. M. C. Van. (2014). *Mycoplasma pneumoniae* infections: Does treatment help ? *Journal of Infection*, 69: S42–S46. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.017>.
4. Michelow, I. C., Olsen, K., Lozano, J., Duffy, L. B., Mccracken, G. H., & Hardy, R. D. (2004). Diagnostic Utility and Clinical Significance of Naso- and Oropharyngeal Samples Used in a PCR Assay To Diagnose *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Children with Community-Acquired Pneumonia. *J Clin Microbiol* 42(7): 3339–3341. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.7.3339>.
5. Spuesens, E. B. M., Fraaij, P. L. A., Visser, E. G., Hoogenboezem, T., & Hop, W. C. J. (2013). Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children : An Observational Study. *PLOS Medicine* 10(5):1-12. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001444>
6. Messinger, A. I., Kupfer, O., Hurst, A., & Parker, S. (2017). Management of Pediatric Community-acquired Bacterial Pneumonia. *Pediatrics in Review* 38(9): 394-407. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0183>
7. Biondi, A. E., & McCulloh, R. (2014). Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review, *Pediatrics* 133(6), 1081–1090. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3729>
8. Davey P., Brown E., Charani E., Fenelon L., Gould I.M., Holmes A., Ramsay C.R., Wiffen P.J., Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD003543. DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub3.
9. Waites K., Taylor-Robinson D. Mycoplasma and Ureaplasma, p 1088-1105. In Jorgensen J, Pfaller M, 2015.
10. Atkinson, T. P., Balish, M. F., & Waites, K. B. (2008). Detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections, *FEMS Microbiology Reviews*, 32(11), 956–973. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00129.x>
11. Kanack K., Bourzac K., Richards S., Lems R., Klenk P-G., Bloch K., Oswald, W., and Lingenfelter B. (2012). Detection of Bacterial Targets by a Multiplexed Respiratory Panel: *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Mycoplasma pneumoniae*. 112th General Meeting of the American Society for Microbiology. <http://biofiredefense.com/media/Detection-of-Bacterial-Targets-by-a-Multiplexed-Respiratory-Panel.pdf>. Consultado 20 de octubre de 2017.