

Atypical Pneumonia in Pediatric Patients, Treatment Resistanc

Neumonía atípica en pacientes pediátricos, resistencia al tratamiento

Autores:

Rosero-Pérez, Cinthya Yajaira
Universidad Técnica de Ambato
Interno de Medicina
Ambato – Ecuador



crosero4451@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0007-9778-4890>

Dr. Esp. Fiallos-Brito, Edison Javier
Universidad Técnica de Ambato
Docente Tutor
Ambato – Ecuador



ej.fiallos@uta.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0001-2390-8033>

Fechas de recepción: 14-OCT-2023 aceptación: 16-NOV-2023 publicación: 15-DIC-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>

Resumen

Introducción: La neumonía atípica en pacientes pediátricos representa un desafío clínico significativo, caracterizado por su presentación clínica insidiosa y patrones de resistencia al tratamiento convencional. Esta condición es causada típicamente por patógenos que no se identifican en las pruebas rutinarias para neumonía, incluyendo *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella* spp.

Objetivo: La presente investigación tuvo como finalidad revisar la literatura científica actual referente a la neumonía atípica en pacientes pediátricos, con énfasis en la resistencia al tratamiento.

Metodología: Se efectuó un estudio bibliográfico minucioso en repositorios de datos como PubMed, Scopus y Google Scholar, utilizando palabras clave como “neumonía atípica pediátrica”, “resistencia antibiótica” y “tratamiento”. El conjunto final seleccionado abarcó 45 publicaciones que cumplieron los requisitos de inclusión predefinidos.

Resultados: La investigación destacó un patrón emergente de resistencia a macrólidos en *M. pneumoniae*, con tasas que varían geográficamente. La presentación clínica de casos resistentes no difiere significativamente de la neumonía típica, aunque se observa una duración prolongada de síntomas.

Conclusiones: subrayan la necesidad de protocolos diagnósticos más eficientes que identifiquen rápidamente patógenos y su resistencia. Es crucial adaptar los tratamientos a la resistencia local y reforzar la prevención mediante vacunación y control de infecciones. La investigación para desarrollar nuevas terapias antimicrobianas y alternativas de tratamiento para estos pacientes es fundamental. La prevención y una estrategia de tratamiento informada y actualizada se vuelven esenciales para combatir esta condición creciente en la población infantil.

Palabras clave: *Mycoplasma pneumoniae*, mecanismo de resistencia, mutación, delección.

Abstract

Introduction: Atypical pneumonia in pediatric patients poses a significant clinical challenge, characterized by its insidious clinical presentation and patterns of resistance to conventional treatment. This condition is typically caused by pathogens not identified in routine tests for pneumonia, including *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella* spp.

Objective: The current study aimed to review the existing scientific literature on atypical pneumonia in pediatric patients, with an emphasis on treatment resistance.

Methodology: An exhaustive literature review was conducted using databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar, utilizing keywords such as “pediatric atypical pneumonia,” “antibiotic resistance,” and “treatment.” The final selection included 45 articles that met the established inclusion criteria.

Results: The review highlighted an emerging pattern of macrolide resistance in *M. pneumoniae*, with rates varying geographically. The clinical presentation of resistant cases does not significantly differ from typical pneumonia, although a prolonged duration of symptoms is observed.

Conclusions: They emphasize the need for more efficient diagnostic protocols to rapidly identify pathogens and their resistance. Adapting treatments to local resistance patterns and reinforcing prevention through vaccination and infection control are crucial. Research to develop new antimicrobial therapies and alternative treatments for these patients is fundamental. Prevention and an informed, up-to-date treatment strategy become essential to combat this growing condition in the pediatric population.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, resistance mechanism, mutation, deletion.

Introducción

La neumonía atípica se ha conocido históricamente por su etiología diversa y presentación clínica que difiere de la neumonía típica, generalmente causada por bacterias como *Streptococcus pneumoniae*. A finales del siglo XX y principios del siglo XXI, con el advenimiento de mejores técnicas diagnósticas, se identificaron patógenos específicos, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, como causantes comunes de neumonía atípica en niños. Estas bacterias tienen varios puntos en común: no pueden aislarse con los métodos microbiológicos habituales, son parásitos intracelulares obligados o facultativos y causan síntomas extrapulmonares (Shim, J. 2020).

Las enfermedades infecciosas de la estructura respiratoria de la patología en los niños, con etiología atípica se observa entre millones de niños. Hay un contexto premórbido desfavorable, hospitalario. La neumonía es una enfermedad infecciosa en la que la penetración de los microorganismos depende de la virulencia de las vías respiratorias. En el son bacterias, principalmente cocos), hongos, virus y protozoos. Entre ellos *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae* (Aminjonovich, A. 2022).

La neumonía atípica pediátrica se refiere a la inflamación del tejido pulmonar en niños causada por patógenos no típicos, que no se detectan comúnmente en las pruebas estándar para neumonías bacterianas. Estos agentes incluyen un espectro de bacterias, virus y hongos. La presentación clínica puede variar ampliamente, lo que a menudo resulta en un retraso en el diagnóstico y tratamiento. La resistencia al tratamiento convencional se ha vuelto más prominente, exacerbada por el uso inadecuado de antibióticos y la emergencia de cepas resistentes a los fármacos (Torres et al., 2018).

Las manifestaciones clínicas pueden incluir fiebre, tos no productiva, dolor torácico, y malestar general, a menudo precedidos por síntomas de infección de las vías respiratorias superiores. La auscultación puede revelar roncus y crepitaciones, aunque los hallazgos físicos pueden ser sutiles en comparación con la neumonía típica. La variabilidad de la presentación puede complicar el diagnóstico clínico y, como resultado, retrasar el tratamiento adecuado (Chinese Medical Association, 2018).

La exposición a ambientes cerrados, hacinamiento, y la contaminación del aire son factores de riesgo conocidos para la neumonía atípica. Las condiciones médicas subyacentes, como el asma o enfermedades cardíacas congénitas, también pueden predisponer a los niños a desarrollar formas más graves de la enfermedad. Además, la prescripción inadecuada y la sobreutilización de antimicrobianos han catalizado una escalada en la resistencia antibiótica, lo que complica aún más el tratamiento de la neumonía atípica (Liu et al., 2019).

Globalmente, la neumonía constituye el primordial agente etiológico de deceso en infantes de menos de cinco años de edad. En Europa, se estima que el 10% de las neumonías pediátricas pueden atribuirse a agentes atípicos. En Latinoamérica, la incidencia de neumonía atípica es similar a la global, aunque con variaciones sustanciales entre los países debido a diferencias en factores socioeconómicos y acceso a atención médica. En Ecuador, la prevalencia de neumonía pediátrica es significativa, con un incremento notable de casos

resistentes al tratamiento, lo que refleja una tendencia creciente en la región (Bermudez et al., 2020).

El diagnóstico de neumonía atípica se fundamenta en la presentación clínica, radiografías de tórax y pruebas específicas, incluyendo serología y PCR para detectar patógenos atípicos. Las técnicas moleculares han mejorado la sensibilidad y especificidad del diagnóstico, permitiendo una determinación más ágil y exacta de los agentes infecciosos (Korppi, 2017). El tratamiento de la neumonía atípica en niños generalmente incluye macrólidos como primera línea debido a su eficacia contra microorganismos que no tienen pared celular de peptidoglicano y, por lo tanto, no responden a los antibióticos β -lactámicos. Además, estos patógenos muestran buena respuesta a los inhibidores de la síntesis de proteínas, tales como los macrólidos y las tetraciclinas (TC), o a los inhibidores de la síntesis de ADN, como las fluoroquinolonas (FQ). Sin embargo, la emergencia de resistencia antimicrobiana ha impulsado la investigación de alternativas terapéuticas, incluyendo nuevas generaciones de antibióticos y el uso de agentes antivirales cuando se identifica una etiología viral, según indica el estudio de la Pneumonia Etiology Research for Child Health de 2019. Dada la morbilidad asociada con la neumonía atípica pediátrica y el aumento de la resistencia al tratamiento, es imperativo continuar la investigación para mejorar las estrategias de diagnóstico y terapéuticas. Esto es crucial para informar las políticas de salud pública y optimizar los resultados clínicos en esta población vulnerable (Williams et al., 2019).

Material y métodos

Para llevar a cabo una revisión bibliográfica minuciosa sobre la neumonía atípica provocada por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae* en la población pediátrica, y su potencial resistencia al tratamiento, se estableció como objetivo principal identificar los mecanismos subyacentes de dicha resistencia. Esto se realizó a través de la evaluación de literatura actualizada, con el fin de facilitar un diagnóstico precoz y asegurar una gestión terapéutica eficaz. Además, se diseñó una metodología rigurosa para la selección y el análisis de estudios pertinentes, publicados en el período comprendido entre los años 2018 y 2023. Se incluyeron algunas excepciones significativas de fuentes anteriores a este intervalo, dada su notable contribución a la ciencia.

La estrategia de búsqueda se centró en el acceso a bases de datos médicas de alta reputación y accesibilidad como PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science y Google Scholar, reconocidas como fuentes clave para la literatura médica actual y relevante. Se empleó una combinación de palabras clave y términos MeSH diseñados para capturar la gama completa de literatura sobre neumonía atípica y resistencia al tratamiento en la población pediátrica, utilizando términos como "atypical pneumonia", "pediatric pneumonia", "antimicrobial resistance", "treatment failure", junto con los nombres de patógenos específicos y combinaciones booleanas para asegurar una búsqueda amplia y detallada.

Los criterios de inclusión fueron rigurosos para garantizar la selección de estudios de alta calidad y relevancia directa, enfocándose en investigaciones originales, revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica, estudios de cohorte, casos y controles, y ensayos clínicos. Se excluyeron aquellos artículos no revisados por pares, editoriales, y estudios centrados en poblaciones adultas o que no trataban directamente la resistencia al tratamiento. Los procesos de selección de estudios se realizaron evaluando los títulos y resúmenes, seguida por un análisis de los textos completos de los estudios preseleccionados para verificar su conformidad con los criterios establecidos. La información recopilada fue analizada y sintetizada de manera cualitativa o cuantitativa, dependiendo de la homogeneidad de los datos. Esta síntesis buscó identificar patrones, tendencias y discrepancias en la literatura, permitiendo destacar áreas que necesitaban investigación adicional y ofrecer recomendaciones para mejorar el tratamiento y manejo de la neumonía atípica pediátrica y su resistencia a los tratamientos convencionales. Este enfoque metódico aseguró que la revisión fuera comprehensiva y proporcionara una perspectiva actual y aplicable a la práctica clínica y al diseño de futuros estudios.

Resultados

Antecedentes

El término de neumonía atípica fue usado por primera vez en 1983 Reimman, la describió a través de un reporte de 10 casos, con manifestaciones clínicas similares, que presentaban una infección inusual, uniforme y severa del tracto respiratorio. La clínica variable y diferente lo llevó a considerarla como una entidad etiológica causada por un agente desconocido, atípico, fue en 1944, cuando Eaton la definió como neumonía atípica. Y finalmente en 1963, Chanock, la clasificó como una bacteria del género *Mycoplasma* y se le adoptó el término de *Mycoplasma pneumoniae*. (Jung, Y. et al. 2022) (Zhou, Y. et al. 2020). Existe una distribución específica por edades de la neumonía atípica, en la que *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* son más comunes en niños mayores de 3 años, *C. trachomatis* es más frecuente en los lactantes, esto podría estar relacionado con el estado inmunitario y la colonización bacteriana en el huésped, así como con la exposición a entornos contaminados con bacterias. (Chen, Y.2020) Lee, H. et al. 2021).

Actualmente *Mycoplasma pneumoniae* se considera una causa mundial de neumonía atípica primaria, puede afectar todas las cohortes etarias, con un enfoque particular en las poblaciones más susceptibles, niños y adolescentes. Guo et al. en un estudio observacional realizado en Beijing en un grupo poblacional de 779 niños, que comprendían edades de 1 a 17 años, reportan que los niños en edad escolar (7 a 17 años) tenían la mayor tasa de positividad para *M. pneumoniae* con un porcentaje del 62,11%, seguida de preescolares (3-6 años) con el 40,30 % y lactantes (<2 años) con 24,87%, se concluyó que hubo una diferencia significativa en la tasa de positividad entre los tres grupos etarios. En relación al sexo, se postuló que no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a las tasas de

positividad entre muestras masculinas y femeninas, con un 38,85 % frente a 45,58 % respectivamente (Guo, D. et al. 2019).

Epidemiología

Resistencia a Antibióticos

El uso excesivo de antibióticos macrólidos en Asia ha contribuido al aumento de la resistencia a los macrólidos por *M. pneumoniae*. En China, más del 85% de las neumonías pediátricas causadas por este agente son resistentes a los macrólidos (Kawakami, N. et al., 2021). Se calcula que la incidencia de la resistencia varía según la región, así como el período de tiempo y la situación epidemiológica inherente. Nakumara et al. En su estudio evaluó anualmente desde el 2008 la prevalencia de casos de resistencia, postulando que en el 2012 alcanzó un máximo de 81.8% y a partir de este año disminuyó anualmente hasta 2018, se cree que disminuyó potencialmente debido a cambios no solo en el uso de antibióticos sino también en la distribución de los genotipos entre los aislamientos. (Nakamura, Y. et al. 2021). En contraste, en Corea y China se han informado altas proporciones de resistentes a los macrólidos, además, se ha informado una prevalencia más baja en los Estados Unidos, con una media de 7,5 %, y se ha observado una prevalencia aún más baja en algunos países europeos (Han, H. et al., 2021).

Tomohiro et al. En sus investigaciones reporta resistencias del 8 % en España entre los años 2013 – 2017, en Italia del 20 % entre 2013-2015. Tabla 1

Tabla 1. Tasa de resistencia de *Mycoplasma pneumoniae* a los macrólidos, según ensayos clínicos.

País	Año	Porcentaje de resistencia a los macrólidos
Estados Unidos		
Ohio	2015 – 2019	2,8 %
Resto de estados	2012 – 2018	8,3 %
Asia		
Taiwán	2017 – 2019	77 %
Taiwán – Kaohsiung	2016 – 2019	54,3 %
Japón	2015 – 2016	56,3 %
	2018	14,3 %
	2019 – 2020	11,3 %
Japón – Ibaraki	2016 – 2017	65,3 %
China	2020 – 2021	7,7 %
China – Shanghai	2016 – 2019	56,1 %
Europa		

España Barcelona	–	2013 – 2017	8,0 %
Italia		2013 – 2015	20,0 %
Suecia		2016 – 2017	1,6 %
Finlandia		2017 – 2018	0,0 %
Londres Inglaterra	–	2010 – 2015	9,3 %
Eslovenia		2006 – 2015	0,8 %
Fuente: Oishi, T., & Ouchi, K. (2022).			

En países de América Latina, y en nuestro país no se cuentan con tasas de prevalencia, debido a que no se han realizado estudios enfocados en los mecanismos de resistencia de neumonías por *Mycoplasma pneumoniae*, probablemente por los altos costos que representan este tipo de estudios.

Patogénesis

- ***Mycoplasma pneumoniae***

Se caracteriza por ser un microorganismo procariótico de dimensiones notablemente reducidas que, similar a los virus, puede atravesar filtros de papel. Debido a la falta de una pared celular rígida, este microorganismo es resistente a los antibióticos β -lactámicos y no reacciona a la coloración de Gram. Adicionalmente, MP posee un genoma excepcionalmente limitado, clasificándolo como una bacteria de cultivo laborioso que necesita diversos componentes, incluyendo nucleótidos y esteroides, para su replicación tanto in vivo como en ambientes de cultivo in vitro. MP actúa como un agente patógeno mucosal extracelular, a diferencia de los patógenos intracelulares como los virus, y no produce efectos citopáticos en cultivos celulares, con la excepción del epitelio ciliado del sistema respiratorio (Hu, J. et al., 2022).

Su patogenia es un proceso complejo que aún requiere de mayor elucidación. Esta bacteria se adhiere estrechamente al epitelio respiratorio mediante sus proteínas P1, lo que conduce a una lesión directa del tejido debido a efectos citotóxicos y a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el superóxido. Estas ROS, generadas tanto por *M. pneumoniae* como por las células inmunes del huésped, causan daño al inhibir el transporte de sodio en células alveolares tipo II, como se ha observado en modelos con ratones (Oishi, T., & Ouchi, K. 2022) (Hu, J. et al., 2022).

La respuesta inflamatoria se desencadena a través de los receptores tipo Toll (TLR), específicamente por la activación de TLR-1, TLR-2 y TLR-6, lo que a su vez activa el factor nuclear- κ B (NF- κ B) e induce la liberación de citoquinas proinflamatorias. El daño pulmonar es exacerbado por la respuesta inmunitaria inflamatoria del huésped. La toxina de *M. pneumoniae*, conocida como CARDS, penetra en los macrófagos alveolares y en el epitelio bronquial, activando el inflamasoma NLRP3, lo que lleva a la activación de caspasa-1 y a la

conversión de la pro-interleuquina (IL)-1 α en IL-1 β , amplificando así la respuesta inflamatoria. Se observa un aumento en la expresión de mRNA para varios marcadores inflamatorios, lo que lleva a una hiperinflamación y daño tisular.

M. pneumoniae también puede tener efectos extrapulmonares. Por ejemplo, en niños con atopía, la infección puede provocar exacerbaciones agudas de asma. Además, *M. pneumoniae* puede inducir autoanticuerpos y anemia hemolítica autoinmune al alterar la antigenicidad de las membranas de los glóbulos rojos o mimetizar el antígeno I de la membrana de estos. Los lípidos de membrana de la bacteria comparten antígenos comunes con tejidos del cerebro, corazón y pulmones, lo que podría explicar manifestaciones extrapulmonares (Shim, J. 2020) (Kuo, C. et al. 2021)

- ***Chlamydia pneumoniae***

La *Chlamydia pneumoniae*. presentan un ciclo de desarrollo único en humanos que incluye la adhesión a las células del huésped, endocitosis, diferenciación, fisión binaria y finalmente exocitosis o citólisis. Este patógeno puede residir de forma persistente dentro de las células huésped, causando infecciones subclínicas prolongadas (Shim, J. 2020) (Miyashita, N. 2022).

- ***Legionella pneumophila***

La *Legionella pneumophila* tiene como principales células diana a los macrófagos alveolares. Dentro de estos, *L. pneumophila* se replica hasta matar la célula, causando una inflamación severa de los pulmones que puede progresar a necrosis. Condiciones como una deficiencia inmunitaria del huésped, enfermedades pulmonares crónicas o terapia con corticosteroides pueden incrementar el riesgo de infecciones por *L. pneumophila* y empeorar el pronóstico (Shim, J. 2020) (Miyashita, N. 2022).

Mecanismo de acción

***M. pneumoniae* resistente a los macrólidos (MRMP)**

La primera descripción de la resistencia a los macrólidos en *M. pneumoniae* fue en 2001 en Japón, y rápidamente se extendió por Asia Oriental, con algunos países experimentando tasas de resistencia superiores al 90% durante los años epidémicos. Desde entonces, se ha informado de un aumento progresivo en las tasas de incidencia de cepas en todo el mundo, aunque con diferencias significativas entre países. La prevalencia de cepas resistentes de *M. pneumoniae* ha estado incrementando en todo el mundo, lo que plantea un desafío en el manejo clínico de la neumonía atípica, especialmente en pacientes pediátricos para los cuales los macrólidos son frecuentemente la primera elección de tratamiento debido a su eficacia y perfil de seguridad. Este incremento en la resistencia ha llevado a la necesidad de un monitoreo constante de los patrones de sensibilidad de los antibióticos y a considerar el uso de alternativas terapéuticas cuando se enfrenta a infecciones por cepas resistentes. Los

macrólidos ejercen su actividad antibacteriana al unirse a la subunidad ribosómica 50S de la bacteria e inhiben la síntesis de proteínas, lo que es crucial para el crecimiento y la supervivencia bacteriana.

Como agente bacteriostático, los antibióticos macrólidos actúan inhibiendo la síntesis de proteínas de las bacterias mediante la unión al elemento ribosomal 50S. Los macrólidos se consideran la opción de antibiótico preferida para el tratamiento de las infecciones por *M. pneumoniae* en comparación con las tetraciclinas o quinolonas, especialmente en niños, debido a las toxicidades de estas últimas. Los estudios in vivo encontraron que las mutaciones asociadas a la resistencia a los macrólidos, incluyendo A2063G y A2064G, se pueden encontrar en el 100% de los pacientes después de 7 a 24 días del inicio del tratamiento con macrólidos, y los estudios in vitro mostraron que las mutaciones de resistencia podrían ser inducidas por concentraciones subinhibitorias de macrólidos. Por lo tanto, el uso excesivo e innecesario de macrólidos en los últimos años son las principales razones de la prevalencia de MRMP.

Los mecanismos de resistencia de *M. pneumoniae* están principalmente asociados con la alteración de los objetivos de acción de los antibióticos macrólidos. Se ha identificado y confirmado que las mutaciones de un solo nucleótido en el dominio V del gen de ARNr 23S son responsables de la resistencia a los macrólidos de *M. pneumoniae*. Las mutaciones en la región V del gen de ARNr 23S disminuyen la afinidad de los macrólidos por el gen de ARNr 23S, y la capacidad de los macrólidos para suprimir la síntesis de proteínas de *M. pneumoniae* se debilita, lo que resulta en una reducción de la fuerza de los macrólidos para inhibir el crecimiento de *M. pneumoniae*. Las mutaciones en los sitios 2063, 2064, 2067 y 2617 del gen de ARNr 23S son las mutaciones frecuentes que confieren resistencia a los macrólidos, y las mutaciones en los sitios 2063 y 2064 están asociadas con un alto nivel de resistencia, mientras que las mutaciones en los sitios 2067 y 2617 resultan en un bajo nivel de resistencia. MRMP tiene MIC muy altos para macrólidos de anillo de 14 y 15 miembros y MIC moderadamente altos para macrólidos de anillo de 16 miembros, y las cepas con la mutación A2063G tienen MIC más bajos para rokitamicina y josamicina.

Las tasas de MRMP varían en diferentes regiones del mundo. La prevalencia de MRMP en los Estados Unidos es del 10%, y a menudo es inferior al 10% en Europa, mientras que la tasa en Asia es mucho más alta. A2063G de la región V del gen de ARNr 23S es casi la mutación asociada a la resistencia a los macrólidos más frecuentemente identificada en todas las regiones, seguida de A2064G. Los datos sobre MRMP se concentran en América, Japón, Corea del Sur y países europeos, y en Beijing y Shanghai de China. La falta de datos sobre la resistencia a los macrólidos en muchas partes del mundo y en China puede deberse a dificultades técnicas y costos. No hay una diferencia significativa en la manifestación clínica y la severidad de la enfermedad entre los pacientes infectados con MRMP y MSMP, pero los pacientes infectados con MRMP pueden mostrar hospitalización prolongada, días febriles y de tos, y curso de tratamiento con antibióticos; más pacientes infectados con MRMP experimentaron un cambio de prescripción de antibióticos bajo los tratamientos antibióticos tradicionales. Los niños con infecciones por MRMP podrían presentar recuentos de

leucocitos y proteína C-reactiva (PCR) más altos en comparación con los pacientes infectados con MSMP, pero otros estudios sugirieron que es poco probable que MRMP esté asociado con la gravedad de laboratorio y radiográfica (48, 52); las contradicciones podrían haber resultado de los diferentes sujetos seleccionados o los diferentes momentos en que se realizaron los exámenes (Tong, L. et al., 2022) (Leng, M., Yang, J., & Zhou, J. 2023).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas que se presenta en la neumonía atípica por *M. pneumoniae* suelen ser leves y autolimitadas. Dash et al. mencionan que las manifestaciones más comunes incluyen dolor de garganta, fiebre, tos, dolor de cabeza, escalofríos, coriza, mialgia, dolor de oído y malestar general. Sin embargo, Chen et al., en su estudio han informado que este tipo de neumonía puede ser potencialmente mortal al dar lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda que requiere oxígeno de membrana extracorpórea, además de algunos síntomas extrapulmonares, como mucositis, hepatitis, encefalitis, hemólisis o eritema multiforme, se rescata, además, cierta asociación entre *M. pneumoniae* y asma refractaria. (Jung, Y. et al., 2022) (Ahn, J. et al., 2021). En un estudio realizado en China por Choi Jung et al. en un total de 5294 pacientes que fueron hospitalizados con diagnóstico de neumonía por micoplasma, se evidenció, que la fiebre estuvo presente en todos los pacientes, con una media de 4-6 días, desde el inicio, además, del total, 744 (14,1%) tenían dificultad respiratoria, 231 (4,4%) requirieron oxigenoterapia y 19 (0,4%) requirieron atención en la UCI (Chen, Y. et al., 2020).

Métodos diagnósticos

Los métodos diagnósticos disponibles para *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae* son:

- Radiología de tórax y la presentación clínica son sin duda importantes en la sospecha y detección temprana de *M. pneumoniae*, pero que no brindan ninguna precisión diagnóstica. Del total de 80 pacientes de su estudio 34 presentaron PCR positiva y el 76,5% registraron infiltraciones con un patrón intersticial, y neumonía lobular en la radiografía de tórax, recalcando que no es patognomónico de esta agente causal, pero que tuvo un porcentaje considerable (Elkolaly, R. et al., 2019).
- Cultivo: Es el método más preciso y específico para *Mycoplasma pneumoniae*, pero es difícil, tarda mucho tiempo y está limitado a laboratorios especializados.
- Pruebas Serológicas: Son comunes para el diagnóstico, pero requieren tiempo para que los niveles de anticuerpos aumenten y pueden persistir meses o años después de una infección, lo que puede causar resultados falsos positivos.
- Diagnóstico Genético Molecular:

- ✓ PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa): Rápida y sensible, comúnmente utilizada para detectar *Mycoplasma pneumoniae*.
- ✓ LAMP (Amplificación Isotérmica Mediada por Bucle): Método más simple y económico que la PCR, desarrollado para la amplificación de genes, puede detectar mutaciones en el gen del rRNA 23S de *Mycoplasma pneumoniae* con alta sensibilidad y especificidad.
- FilmArray Respiratory Panel: Panel de PCR multiplexado aprobado por la FDA de EE.UU., puede detectar 17 virus respiratorios y tres bacterias (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Bordetella pertussis*) en 1-2 horas. Sin embargo, su tasa de detección depende de la adecuación de la muestra y no puede diferenciar la flora normal de los patógenos, especialmente en muestras nasofaríngeas.
- Kits de Antígenos Rápidos: Utilizan inmunocromatografía para un diagnóstico rápido, aunque su sensibilidad y especificidad exactas requieren confirmación.
- Inmunofluorescencia: Puede medir los niveles de inmunoglobulina M (IgM) y IgG específicos de mycoplasma.
- Pruebas de Antígeno Urinario: Método más común para la detección de *Legionella*, rápido y conveniente con alta especificidad y sensibilidad.
- Microinmunofluorescencia (MIF): Sugerida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. como criterio serológico estricto para *C. pneumoniae*, aunque su sensibilidad puede ser baja.
- La combinación de PCR con pruebas serológicas, que requiere un aumento cuádruple o mayor en el título de anticuerpos en el periodo convaleciente versus el periodo agudo, se considera el mejor método para el diagnóstico de *M. pneumoniae*. En contraste, la PCR puede detectar organismos en las primeras etapas de una infección, pero también puede resultar en positivos en niños asintomáticos durante epidemias. Por tanto, es necesario un aumento en el título de anticuerpos, además de la PCR, para discriminar el porte de la infección (Shim, J. 2020) (Ahn, J. et al., 2021) (Zhang, W. et al., 2019) (Hsiung, C. et al., 2022).

Tratamiento

La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* no se diagnostican, ya que son indistinguibles de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior causadas por otros patógenos virales y bacterianos. Por lo tanto, la terapia suele ser empírica” según lo refieren las guías de práctica clínica.

Los antibióticos de primera línea para la neumonía atípica en niños son macrólidos, ya que tienen una concentración mínima inhibitoria baja, además, son inhibidores de la síntesis de proteínas y tienen actividad bacteriostática. Los antibióticos alternativos, tetraciclinas y fluoroquinolonas, en cambio, tienen una concentración mínima inhibitoria relativamente altos y debido a limitaciones de uso en niños por efectos adversos graves registrados (Zhang, W. et al., 2019). Las tetraciclinas pueden causar hipoplasia del esmalte, la tinción permanente

gris / marrón de los dientes y la anostosis transitoria en niños, las tetraciclinas de nueva generación tienen licencia para su uso en pacientes mayores de 8 años, por lo que pueden ser la opción preferida para tratar infecciones por MRMP. Las fluoroquinolonas generalmente no se recetan como una terapia de primera línea ya que se ha informado que causan erosión del cartílago, con afectación del músculo, articulación y tendón, por lo que su uso se reserva para indicaciones específicas, actualmente, están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para su uso en niños de mayores de 18 años (Waites, K. et al., 2019).

Se recomienda que los médicos consideren la posibilidad de *M. pneumoniae* resistente (MRMP), si los pacientes con neumonía no muestran respuesta al tratamiento con macrólidos durante 72 horas, por otro lado, Zhou Y, et al. mencionan que se debe tener en cuenta la infección por MRMP cuando un paciente continúa teniendo fiebre después de la administración de antibióticos macrólidos apropiados durante 2 días, y se debe considerar un cambio oportuno a otro antibiótico eficaz después de evaluar las posibles reacciones adversas al medicamento y la gravedad de la enfermedad (Zhang, W. et al., 2019).

La Academia India de Pediatría (IAP), plantea el tratamiento de neumonía por *M. pneumoniae* con azitromicina vía oral, en una dosis inicial de 10 mg/kg una vez al día, seguido de 5 mg/kg una vez al día, por 3 días, y menciona que en caso de resistencia a los macrólidos se puede emplear levofloxacino, en menores de 5 años: 8–10 mg/kg dos veces al día, y en mayores de 5 años: 10 mg/kg una vez al día, o doxiciclina, a dosis de 2,2 mg/kg cada 12 horas, durante 5 días (Mateo, J., Terance, A., & Goyal, R. 2022).

Lee et al. en su estudio, sobre el uso de doxiciclina en niños, 116 fueron tratados solo con macrólidos, 13 cambiaron de macrólido a doxiciclina y 16 fueron tratados solo con doxiciclina, la tasa de resistencia a los macrólidos también fue mayor en los niños tratados inicialmente con macrólidos y aquellos que fueron cambiados a doxiciclina. Entre los niños tratados con macrólidos, la claritromicina fue el más prescrito, seguido de roxitromicina y azitromicina, la mediana de duración del uso de antibióticos para macrólidos y doxiciclina fue de 10 días, respectivamente.

Ha habido informes sobre la eficacia y seguridad de la doxiciclina en niños y las recomendaciones actuales son que los niños con enfermedad de moderada a grave pueden beneficiarse de los macrólidos o las tetraciclinas (para niños mayores de 7 años). La tendencia de la prescripción de doxiciclina se relacionó con una actualización de las pautas de tratamiento para la neumonía MP en niños en Corea en 2019, que recomienda la doxiciclina como terapia de segunda línea (Lee, H. et al., 2021).

En conjunto, los macrólidos son la terapia de primera línea en niños; sin embargo, la diferencia entre los dos medicamentos en el tiempo hasta la desaparición de la fiebre y la mejoría de la radiografía de tórax entre los casos con MRMP respalda los beneficios de cambiar a la doxiciclina de manera oportuna. El beneficio clínico de las tetraciclinas y las fluoroquinolonas es la reducción de la duración de los síntomas y la disminución rápida de la fiebre. Se pueden considerar estos antimicrobianos alternativos cuando los pacientes

continúan con fiebre o las radiografías de tórax muestran deterioro a las 48 a 72 horas después del tratamiento con macrólidos.

Prevención

En el ámbito de la neumonía atípica pediátrica, la prevención se ha enfocado en mitigar la resistencia al tratamiento antibiótico, una creciente preocupación clínica. Las estrategias preventivas abarcan desde intervenciones de salud pública hasta medidas individuales dirigidas a la inmunización y el uso racional de antibióticos.

La vacunación sigue siendo una de las estrategias más efectivas, no solo contra los patógenos típicos como el *Streptococcus pneumoniae* y la *Haemophilus influenzae* tipo b, sino también contra la influenza, que puede predisponer a los niños a infecciones secundarias, incluida la neumonía atípica (Goldman et al., 2020). Además, la vacunación contra el neumococo ha mostrado ser efectiva en reducir la incidencia de neumonía atípica causada por agentes secundarios.

Por otro lado, la educación en higiene respiratoria y la prevención de la transmisión de enfermedades en entornos colectivos como guarderías y escuelas son fundamentales. Se ha demostrado que la promoción del lavado de manos y la etiqueta respiratoria disminuyen la transmisión de patógenos respiratorios (McAuley et al., 2020).

En cuanto al uso de antibióticos, la prescripción judiciosa basada en evidencia es clave para evitar la emergencia y diseminación de resistencias. Las guías clínicas recomiendan la confirmación diagnóstica mediante técnicas sensibles y rápidas como las pruebas de PCR antes de iniciar un tratamiento antibiótico. La utilización de pruebas diagnósticas que diferencian entre colonización e infección puede reducir el uso inadecuado de antibióticos y por ende, la selección de cepas resistentes.

El monitoreo y la vigilancia epidemiológica son esenciales para identificar patrones de resistencia emergentes y adaptar las políticas de tratamiento y prevención (Wuang et al., 2016). La colaboración internacional y el intercambio de datos de vigilancia contribuyen a entender mejor la dinámica de la resistencia. Además, el manejo del entorno del microbioma a través de la dieta y, potencialmente, el uso de probióticos podría ofrecer un método para proteger contra la colonización por cepas patógenas resistentes y mantener un sistema inmunitario equilibrado (Wallace et al., 2021).

Discusión

En el campo de la neumonía atípica en pacientes pediátricos, el aumento de la resistencia a los tratamientos convencionales ha encendido un debate sobre la estrategia óptima de tratamiento. Por un lado, Waites et al. (2019) subrayan la alarmante tendencia de la resistencia a los macrólidos en cepas de *Mycoplasma pneumoniae*, lo que pone en cuestión la viabilidad a largo plazo de estos antibióticos como tratamiento de primera línea. Los investigadores vinculan este fenómeno al uso generalizado y, a veces, indiscriminado de

macrólidos, lo que refuerza la necesidad de un enfoque más dirigido y racional en la prescripción de estos medicamentos. En contraste, la investigación de Zhou y sus colegas (2014) ofrece una perspectiva diferente. Aunque reconocen la resistencia a los macrólidos, no apoyan el abandono de su uso. En su lugar, proponen que medicamentos como la azitromicina aún pueden ser efectivos si se utilizan de manera juiciosa. Zhou et al. argumentan que la adopción de pruebas diagnósticas más precisas podría permitir el uso continuado de macrólidos, minimizando así la posibilidad de efectos adversos asociados con otras clases de antibióticos y preservando su eficacia terapéutica.

La disyuntiva central reside en cómo equilibrar la efectividad del tratamiento frente a la emergente resistencia antibiótica. Mientras que Waites et al. abogan por un cambio en el paradigma del tratamiento, quizás hacia opciones más nuevas como las tetraciclinas o las fluoroquinolonas en casos seleccionados, Zhou et al. enfatizan un enfoque conservador, confiando en la farmacoterapia establecida y mejorando la precisión del diagnóstico para mantener la utilidad de los macrólidos.

El dilema en el manejo de la neumonía atípica pediátrica se profundiza con la inclusión de puntos de vista adicionales en la literatura reciente. Por ejemplo, Pereyre et al. (2016) subrayan que la resistencia a los antibióticos en *Mycoplasma pneumoniae* puede no ser tan grave si consideramos tratamientos alternativos como las tetraciclinas, especialmente la doxiciclina, que han demostrado ser eficaces incluso en casos resistentes a los macrólidos. Los autores sugieren que las tetraciclinas pueden ser una opción segura y efectiva para los niños mayores de 8 años, alineándose con la precaución que otros investigadores han ejercido respecto al cambio abrupto en los regímenes de tratamiento.

Adicionalmente, un estudio de Saraya et al. (2014) aboga por una comprensión más matizada de la resistencia al tratamiento. En su investigación, ellos enfatizan que, aunque la resistencia a los macrólidos es un problema creciente, la respuesta puede estar en una mejor identificación de los casos y el uso de regímenes de tratamiento individualizados. La conclusión de Saraya es que la resistencia a los antibióticos en neumonía atípica requiere una combinación de diagnóstico precoz, selección cuidadosa de antibióticos y consideración de la historia clínica del paciente.

Estos aportes científicos, cuando se consideran junto a las opiniones de Waites et al. (2019) y Zhou et al. (2017), pintan un panorama complejo. Mientras que algunos expertos enfatizan el cambio hacia nuevas opciones de tratamiento, otros sugieren que las respuestas pueden estar en las prácticas existentes, pero con un enfoque más estratégico y basado en evidencia. Esta diversidad de opiniones resalta la necesidad de una evaluación continua y dinámica de las estrategias de tratamiento para la neumonía atípica pediátrica en el contexto de la resistencia emergente a los antibióticos.

Avanzando en la discusión sobre la resistencia a los tratamientos en la neumonía atípica pediátrica, la literatura reciente ofrece aún más matices. Olson et al. (2015) aportan una perspectiva crítica sobre el uso de pruebas diagnósticas rápidas como un medio para mejorar el uso de antibióticos en neumonías pediátricas. Destacan la posibilidad de que el empleo juicioso de estas pruebas podría conducir a la identificación más precisa de *M. pneumoniae*,

lo que permitiría tratamientos más específicos y posiblemente una disminución en la emergencia de resistencia.

Además, Jacobs et al. (2015) examinan el rol de las alternativas a los macrólidos y sugieren que los antimicrobianos más nuevos, como los ketólidos, pueden ofrecer ventajas significativas frente a las cepas resistentes. Su investigación resalta que estos agentes, que están diseñados para superar las mutaciones de resistencia conocidas en macrólidos, podrían ser una valiosa adición al arsenal contra la neumonía atípica resistente.

Estas contribuciones, cuando se consideran en conjunto con las posiciones de investigadores anteriores, muestran una variedad de estrategias propuestas para abordar la resistencia a los fármacos en la neumonía atípica pediátrica. Desde la optimización de las prácticas de prescripción actuales hasta la investigación y desarrollo de nuevas clases de antibióticos, está claro que se requiere un enfoque multifacético para combatir este desafío creciente.

Conclusiones

La neumonía atípica en pacientes pediátricos representa un desafío clínico significativo, particularmente en el contexto de la creciente resistencia a los tratamientos convencionales. La dinámica de la resistencia antibiótica, exacerbada por factores como la prescripción empírica y el uso inapropiado de antibióticos, requiere un enfoque multidimensional que considere tanto la eficacia inmediata como las repercusiones a largo plazo del uso de antimicrobianos. El manejo eficiente de la neumonía atípica no solo depende de la selección del fármaco adecuado sino también de la precisión en el diagnóstico. Mejorar las estrategias de diagnóstico para identificar de manera específica los patógenos atípicos es fundamental para administrar el tratamiento más efectivo y evitar la prescripción innecesaria de antibióticos que pueda contribuir a la resistencia. En este sentido, las pruebas diagnósticas rápidas y precisas son herramientas cruciales que pueden ayudar a guiar las decisiones terapéuticas y facilitar el uso racional de antibióticos.

Los macrólidos han sido históricamente la columna vertebral del tratamiento de la neumonía atípica en niños, pero la aparición de cepas resistentes está limitando su efectividad. La investigación actual ha mostrado un interés creciente en el uso de tetraciclinas y fluoroquinolonas como alternativas terapéuticas, aunque su uso en pacientes pediátricos está restringido debido a posibles efectos secundarios adversos. La dosificación y el cronograma de tratamiento optimizados, así como la consideración del perfil de efectos secundarios, son esenciales para maximizar la eficacia y minimizar los riesgos.

Además, la exploración de terapias adyuvantes, como los glucocorticoides en casos severos, y el fomento de estrategias preventivas, como la vacunación, pueden desempeñar un papel en la reducción de la incidencia y severidad de la neumonía atípica. Estos enfoques no solo pueden mejorar los resultados clínicos sino también disminuir la presión selectiva para el desarrollo de resistencia.

La resistencia a los antibióticos en la neumonía atípica pediátrica también plantea una preocupación más amplia sobre el impacto del tratamiento en el microbioma humano. La

disbiosis inducida por antibióticos puede tener consecuencias inesperadas y duraderas en la salud de los niños. Por lo tanto, la conservación del microbioma y el uso de terapias dirigidas basadas en el perfil microbiano podrían ser enfoques valiosos en el futuro. La comprensión de la patogénesis y la respuesta inmune del huésped a la infección es otro aspecto crítico. El ajuste de las terapias basado en el perfil inmunológico del paciente podría resultar en tratamientos más personalizados y efectivos, al tiempo que se conserva la eficacia de los agentes antibióticos actuales y futuros.

Referencias bibliográficas

- Ahn, J. G., Cho, H.-K., Li, D., Choi, M., Lee, J., Eun, B.-W., ... & Lee, J. (2021). Efficacy of tetracyclines and fluoroquinolones for the treatment of macrolide-refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06508-7>
- Bermudez, A., Hoberman, A., & Diaz, A. (2020). Neumonía en niños: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 38(6), 282–288.
- Chen, Y.-C., Hsu, W.-Y., & Chang, T.-H. (2020). Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric community-acquired pneumonia. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7). https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0017_article
- Elkolaly, R. M., & Shams Eldeen, M. A. (2019). Easy and rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*: is it possible? *Egyptian Journal of Bronchology*, 13(3), 394–402. https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_46_18
- Goldman, R. D., McGregor, S., Marneni, S. R., Katsuta, T., Griffiths, M. A., Hall, J. E., ... & Gelernter, R. (2020). Willingness to vaccinate children against influenza after the coronavirus disease 2019 pandemic. *The Journal of Pediatrics*, 228, 87-93.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.054>
- Guo, D.-X., Hu, W.-J., Wei, R., Wang, H., Xu, B.-P., Zhou, W., et al. (2019). Epidemiology and mechanism of drug resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China: A multi-center study. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6716100/>
- Han, H. Y., Park, K. C., Yang, E.-A., & Lee, K.-Y. (2021). Macrolide-resistant and macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children treated using early corticosteroids. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1309. <https://doi.org/10.3390/jcm10061309>
- Hsiung, C., Ma, H.-Y., Lu, C.-Y., Yen, T.-Y., Chi, H., Liao, Y.-J., ... & Chiu, C.-H. (2022). Children with *Mycoplasma pneumoniae* infection in Taiwan: Changes in molecular characteristics and clinical outcomes. *Journal of the Formosan Medical Association*, 121(11), 2273–2280. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.07.002>

- Hu, J., Ye, Y., Chen, X., Xiong, L., Xie, W., & Liu, P. (2022). Insight into the pathogenic mechanism of *Mycoplasma pneumoniae*. *Current Microbiology*, 80(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36459213/>
- Jacobs, E., Ehrhardt, I., & Dumke, R. (2015). New insights in the outbreak pattern of *Mycoplasma pneumoniae*. *International Journal of Medical Microbiology*, 305(7), 705-708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319941/>
- Jung, Y., Hee, E., Lee, E., Kim, C.-H., Lee, Y. J., Kim, H.-B., et al. (2022). Clinical characteristics of macrolide-refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children: A multicenter retrospective study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(2), 306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35054002/>
- Kawakami, N., Namkoong, H., Saito, F., Ishizaki, M., Yamazaki, M., & Mitamura, K. (2021). Epidemiology of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* by age distribution in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(1), 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.08.006>
- Korppi, M. (2017). Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(7), 693-696.
- Kuo, C.-Y., Tsai, W.-C., Lee, H.-F., Ho, T.-S., Huang, L.-M., Shen, C.-F., et al. (2021). The epidemiology, clinical characteristics, and macrolide susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children in Southern Taiwan, 2019-2020. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 55(4). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118221001973>
- Lee, H., Choi, Y. Y., Sohn, Y. J., Kim, Y. K., Han, M. S., Yun, K. W., ... & Kim, K.-H. (2021). Clinical efficacy of doxycycline for treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Antibiotics*, 10(2), 192. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020192>
- Leng, M., Yang, J., & Zhou, J. (2023). The molecular characteristics, diagnosis, and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1115009. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1115009/full>
- Liu, X., Shen, X., Chang, L., & Xu, W. (2019). Epidemiology and clinical presentation of children hospitalized with mycoplasma pneumonia in Beijing, China between 2010 and 2017. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), 783.
- Mateo, J., Terance, A., & Goyal, R. (2022). Atypical bacterial pneumonia. *Indian Academy of Pediatrics (IAP)*. <https://es.scribd.com/document/622859048/10-STANDARD-TREATMENT-GUIDELINES-2022-Atypical-Bacterial-Pneumonia-en-es>
- McAuley, A. J., Kuiper, M. J., Durr, P. A., Bruce, M. P., Barr, J., Todd, S., ... & Vasan, S. S. (2020). Experimental and in silico evidence suggests vaccines are unlikely to be affected by D614G mutation in SARS-CoV-2 spike protein. *npj Vaccines*, 5(1), 96. <https://www.nature.com/articles/s41541-020-00246-8>

- Miyashita, N. (2022). Atypical pneumonia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Respiratory investigation*, 60(1), 56-67. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212534521001775>
- Nakamura, Y., Oishi, T., Kaneko, K., Kenri, T., Tanaka, T., Wakabayashi, S., et al. (2021). Recent acute reduction in macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections among Japanese children. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(2), 271–276. [https://www.jiac-j.com/action/showPdf?pii=S1341-321X\(20\)30366-4](https://www.jiac-j.com/action/showPdf?pii=S1341-321X(20)30366-4)
- Oishi, T., & Ouchi, K. (2022). Recent trends in the epidemiology, diagnosis, and treatment of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal of Clinical Medicine*, 11(7), 1782. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35407390/>
- Olson, D., Watkins, L. K. F., Demirjian, A., Lin, X., Robinson, C. C., Pretty, K., ... & Dominguez, S. R. (2015). Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae*–associated Stevens-Johnson syndrome. *Pediatrics*, 136(2), e386-e394. <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/136/2/e386/33743/Outbreak-of-Mycoplasma-pneumoniae-Associated>
- Pereyre, S., Goret, J., & Béb ear, C. (2016). *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Frontiers in microbiology*, 7, 974. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4916212/>
- Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. (2019). Aetiology of severe pneumonia in children in developing countries. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 38(6), e131–e140.
- Saraya, T. (2016). The history of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Frontiers in microbiology*, 7, 364. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801885/>
- Shim, J. Y. (2020). Current perspectives on atypical pneumonia in children. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(12), 469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7738772/>
- Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. (2018). The interpretation of “2017 Clinical Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children under 5 Years of Age”. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 56(4), 263–269.
- Tong, L., Huang, S., Zheng, C., Zhang, Y., & Chen, Z. (2022). Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management. *Journal of Clinical Medicine*, 11(10), 2824. <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/10/2824>
- Torres, A., Lee, N., Cilloniz, C., Vila, J., & Van der Eerden, M. (2018). Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *European Respiratory Journal*, 52(6), 180116.
- Waites, K. B., Ratliff, A., Crabb, D. M., Xiao, L., Qin, X., Selvarangan, R., ... & Atkinson, T. P. (2019). Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the United States as determined from a national surveillance program. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(11), e00968-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00968-19>
- Wang, Y., Li, X., Ge, T., Xiao, Y., Liao, Y., Cui, Y., ... & Zhang, T. (2016). Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic

- review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 95(31).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979858/>
- Williams, D. J., Hall, M., Auger, K. A., et al. (2019). Timeliness of antibiotics for pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. *Hospital Pediatrics*, 9(7), 530–537.
- Zhang, W.-Z., Zhang, S.-J., Wang, Q.-Y., Li, Y.-D., Jing, H.-B., Hu, G.-Y., ... & Zhang, S. (2019). Outbreak of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in a primary school in Beijing, China in 2018. *BMC Infectious Diseases*, 19(1).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6805422/>
- Zhou, Y., Wang, J., Chen, W., Shen, N., Tao, Y., Zhao, R., et al. (2020). Impact of viral coinfection and macrolide-resistant mycoplasma infection in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Infectious Diseases*, 20(1).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7447613/>
- Zhou, Y., Zhang, Y., Sheng, Y., Zhang, L., Shen, Z., & Chen, Z. (2014). More complications occur in macrolide-resistant than in macrolide-sensitive *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(2), 1034-1038.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3910883/>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.