



Febrero 2024

Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

Revisor

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Referencia de los artículos

1. Koenen MH, de Groot RCA, de Steenhuisen Piters WAA, Chu MLJN, Arp K, Hasrat R, de Bruijn ACJM, Estevão SC, van der Vries E, Langereis JD, Boes M, Bogaert D, van Rossum AMC, Unger WWJ, Verhagen LM. *Mycoplasma pneumoniae* carriage in children with recurrent respiratory tract infections is associated with a less diverse and altered microbiota. *EBioMedicine*. 2023 Dec;98:104868. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104868. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37950996; PMCID: PMC10679896.

2. Meyer Sauter PM, Beeton ML; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC), and the ESGMAC *Mycoplasma pneumoniae* Surveillance (MAPS) study group. *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions. *Lancet Microbe*. 2024 Feb;5(2):e100-e101. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00344-0. Epub 2023 Nov 23. PMID: 38008103.

3. Meyer Sauter PM, Beeton ML; ESGMAC the ESGMAC MAPS study group. *Mycoplasma pneumoniae*: gone forever? *Lancet Microbe*. 2023 Oct;4(10):e763. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00182-9. Epub 2023 Jun 29. PMID: 37393927.

Pregunta y tipo de estudio

El artículo 1 corresponde a un estudio transversal en el que se investiga la situación de portador de *Mycoplasma pneumoniae* mediante reacción en cadena a tiempo real (qPCR) en niños con infecciones recurrentes y en miembros sanos de su familia. El objetivo es analizar la prevalencia de portadores de *M.pneumoniae* en niños con infecciones recurrentes de las vías respiratorias e identificar posibles factores relacionados.

El artículo 2 es un comentario editorial a propósito de la reemergencia tardía de las infecciones por *M. pneumoniae* tras las restricciones por la pandemia de COVID-19,

escrito por los mismos autores que el artículo 3, en el que unos meses antes (junio de 2023) llamaban la atención acerca de que *M. pneumoniae* era el único patógeno respiratorio todavía ausente una vez finalizadas las medidas no farmacológicas implantadas durante la pandemia de COVID-19 y que redujeron drásticamente todas las infecciones respiratorias. En el artículo 3, una carta al Editor de *The Lancet Microbe*, los autores se preguntaban si había desaparecido el *M. pneumoniae* para siempre, pero advertían de que en caso de que resurgiese se podría producir una afectación mundial a gran escala dado que no había habido exposición a la bacteria durante los tres años previos y que habría un aumento de las infrecuentes formas de enfermedad grave y de manifestaciones extrarrespiratorias. En el artículo 2 los autores ya exponen que los datos de vigilancia prospectiva muestran la reemergencia de *M. pneumoniae* en algunos países de Europa y de Asia más de tres años después de la introducción de las restricciones por la pandemia de COVID-19; y vuelven a insistir en lo sorprendente de este retraso que hasta dónde ellos conocen es un fenómeno que ha ocurrido exclusivamente con este patógeno. Los autores se preguntan por qué *M. pneumoniae* ha tenido también un comportamiento atípico en esto. Y hacen la conjetura de que podrían ser, precisamente, debido a las características atípicas que distinguen a *M. pneumoniae* de otros patógenos, destacando entre ellas el lento tiempo de generación (6 h), el largo periodo de incubación (1–3 semanas) y la relativamente baja tasa de transmisión, todos los cuales podrían ser factores que condujesen a que se requiriese un intervalo más prolongado para restablecer la situación de infección por *M.pneumoniae* en la población.

Resumen

La prevalencia de estado de portador de *M. pneumoniae* fue mayor en niños con infecciones recurrentes (68%) que en sus familiares sin infecciones (47% en hermanos y 27% en padres). El estado de portador de *M. pneumoniae* dentro de una familia parece estar relacionado con transmisión en el domicilio, probablemente originada en el hijo afectado. Entre los portadores de *M. pneumoniae* hubo menos deficiencia de IgA y de IgG total que entre los no portadores. La microbiota nasofaríngea de los portadores de *M. pneumoniae* tenían menos diversidad alfa y mayor abundancia de *H. influenzae* en comparación con los no portadores. Los autores concluyen que el estado de portador de *M. pneumoniae* es muy prevalente en niños con infecciones recurrentes y que los portadores tienen menos diversidad de microbiota con una sobre representación de microbiota relacionada con enfermedad al compararlos con los no portadores. Dada la alta prevalencia de portadores de *M. pneumoniae* y la fuerte relación con *H. influenzae*, los autores recomiendan que en niños con infecciones recurrentes de las vías respiratorias en quienes se sospeche una neumonía se haga una cobertura antibiótica apropiada tanto para *M. pneumoniae* como para *H. influenzae*; y recomiendan lo mismo para sus familiares.

En los países en que ya ha reemergido el *M pneumoniae*, el número de casos es comparable al de la etapa preepidémica (endémica). La evolución de esta reemergencia debe ser monitorizada para evaluar si las cifras llegan a niveles epidémicos o resulta en una onda de infecciones excepcionalmente larga como ha

sucedido con otros microorganismos. Es difícil de predecir la progresión y gravedad de la reemergencia y si dará lugar a un aumento de casos especialmente graves y de raras manifestaciones extrapulmonares. En cualquier caso, la vigilancia prospectiva global debe alertar a los clínicos sobre la intensidad y la gravedad de las infecciones, lo que permitiría dar una rápida respuesta con actuaciones adecuadas.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

El primer estudio evidencia que el estado de portador de *M. pneumoniae* es muy prevalente en los niños que padecen infecciones respiratorias recurrentes y que se relaciona con una menor diversidad de la microbiota, destacando la sobre representación de *Haemophilus influenzae* en la microbiota de la nasofaringe. Y este hecho lleva a los autores a especular sobre la conveniencia de tratar tanto frente a *M. pneumoniae* como a *H. Influenzae* a los niños con infecciones respiratorias de repetición; e incluso proponen la misma actuación para los familiares de esos niños cuando tengan una infección respiratoria.

En mi opinión esta recomendación se basa en una conjetura con poco fundamento, y potencialmente peligrosa desde el punto de vista del uso adecuado y prudente de los antibióticos. De hecho, con la información aportada por el estudio existen otras hipótesis posibles como son la persistencia de ácido nucleico de *M. pneumoniae* durante más tiempo en niños con infecciones respiratorias de otras etiologías, que la mayor presencia de *H. Influenzae* –una bacteria habitualmente con poco poder patógeno y baja virulencia- podría en realidad constituir un factor protector frente a otras bacterias también habituales en la nasofaringe y potencialmente más peligrosas, especialmente *Streptococcus pneumoniae*. Y, por otro lado, un hecho muy relevante es que la elevada tasa de portadores nasofaríngeos de *M. pneumoniae* hace muy difícil interpretar la causalidad de este microorganismo ante una neumonía u otra manifestación clínica cuando se identifica en la nasofaringe mediante técnicas de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa).

Los otros dos artículos, que en realidad son una secuencia el uno del otro, advierten primero (artículo 3) de la peculiar ausencia de infecciones por *M. pneumoniae* cuando ya han reaparecido todos los demás patógenos respiratorios habituales de las infecciones respiratorias tras la pandemia de COVID-19 y del potencial riesgo de que haya una situación epidémica con la aparición de numerosos casos, incluidos algunos atípicos y especialmente graves. Y en el segundo artículo de la revisión, que es el más reciente, ya se pone de manifiesto que el *M. pneumoniae* ha reaparecido en algunos países y que hay que estar muy atentos a su evolución, que podría alcanzar cotas epidémicas y deparar sorpresas.

Un aspecto de gran importancia ante esta situación de reaparición de brotes de *M. pneumoniae* y evidencia de altas tasas de colonización nasofaríngea es decidir cuándo hay que tratar una sospecha de infección por *M. pneumoniae* y con qué (1). Nunca ha quedado del todo claro el beneficio real del tratamiento sistemático de las infecciones por *M. pneumoniae* (1, 2), y a la luz de la información aportada por el artículo de Koenen y cols., así como por otros estudios (3, 4), no es fácil saber si en una infección en la que se detecta una PCR positiva para *M. pneumoniae* es en

realidad una infección causada por esta bacteria, qué implicación pueden tener otras bacterias como *H. influenzae*, y si, en realidad, la infección está producida por una bacteria o estas son solo colonizadoras nasofaríngeas. Por otro lado, el conocido riesgo de aparición de resistencias bacterianas inducidas por la utilización de macrólidos (4, 5), obliga a ser especialmente prudentes al hacer recomendaciones acerca del tratamiento de infecciones sospechosas de estar ocasionadas por *M. pneumoniae*. En este sentido, es muy razonable la recomendación de Meter Sauter (6) de preferir la claritromicina sobre la azitromicina debido a que esta última promueve mucho más el desarrollo de resistencias antimicrobianas por su muy larga vida media (48 a 108 h) que comporta la presencia de concentraciones plasmáticas durante mucho tiempo (con determinaciones > 1 µg/L hasta 30 días después de un tratamiento de 3 días).

Bibliografía

1. Biondi E, McCulloh R, Alverson B, Klein A, Dixon A, Ralston S. Treatment of mycoplasma pneumoniae: a systematic review. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):1081-90. doi: 10.1542/peds.2013-3729.
2. Waites KB, Xiao L, Liu Y, Balish MF, Atkinson TP. Mycoplasma pneumoniae from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Jul;30(3):747-809. doi: 10.1128/CMR.00114-16. PMID: 28539503; PMCID: PMC5475226.
3. Dash S, Chaudhry R, Dhawan B, Dey AB, Kabra SK, Das BK. Clinical spectrum and diagnostic yields of Mycoplasma pneumoniae as a causative agent of community-acquired pneumonia. *J Lab Physicians*. 2018 Jan-Mar;10(1):44-49. doi: 10.4103/JLP.JLP_62_17. PMID: 29403204; PMCID: PMC5784292.
4. Rivaya B, Jordana-Lluch E, Fernández-Rivas G, Molinos S, Campos R, Méndez-Hernández M, Matas L. Macrolide resistance and molecular typing of Mycoplasma pneumoniae infections during a 4 year period in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Oct 1;75(10):2752-2759. doi: 10.1093/jac/dkaa256.
5. Pereyre S, Goret J and Bébéar C. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol*. 2016; 7:974. doi: 10.3389/fmicb.2016.00974.
6. Meyer Sauter PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2023 Dec 19. doi: 10.1007/s00431-023-05366-6. Epub ahead of print. PMID: 38112800.