

# Club de revistas

---

ANA MARÍA MEDINA CORREA

RESIDENTE DE PEDIATRÍA

OLGA MORALES

PEDIATRA NEUMÓLOGA

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUÍA



# Introducción

---

- La infección por *Mycoplasma pneumoniae* es una de las principales causas de NAC  
4-8% de las NAC en períodos endémicos. 20-40% de las NAC en períodos epidémicos
- Su presentación clínica es variable y diversa
- Los macrólidos son los antibióticos más formulados en infección respiratoria

# Introducción

## Etiología de la NAC

Varia de acuerdo la edad

En niños < 2 años: Neumonía de origen viral. VSR

*S. pneumoniae* es la causa bacteriana más frecuente

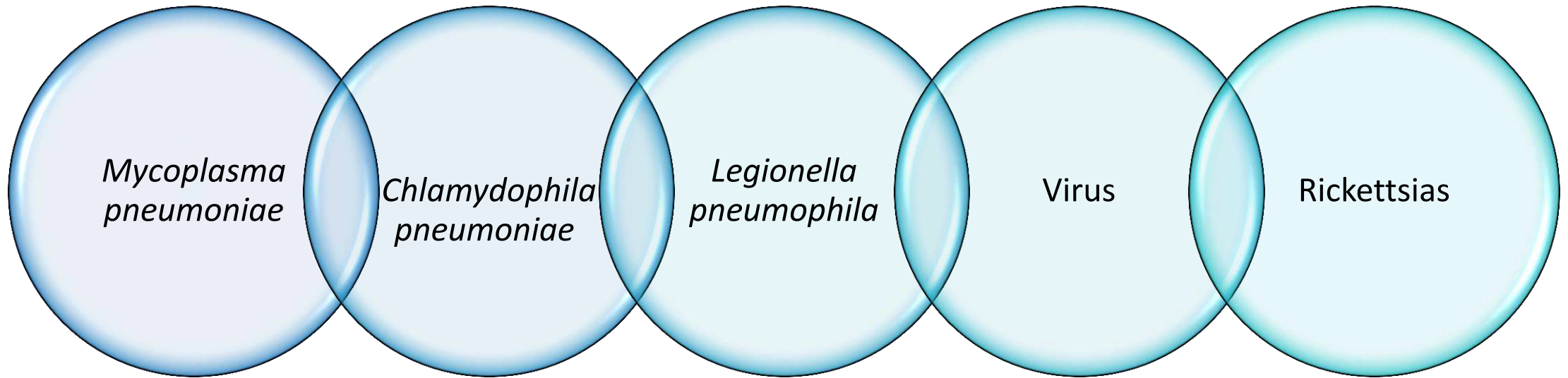
Edad	Bacterias	Virus
Neonato a 1 mes	<i>Streptococcus</i> Beta Hemolítico del grupo B <i>Escherichia coli</i> Gram Negativos, bacterias entéricas <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	Citomegalivirus (CMV) VRS Herpes virus
1 mes a 3 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VRS Virus de Influenza A y B Virus de Parainfluenza Adenovirus Metapneumovirus
4 meses a 4 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Virus Sincitial respiratorio (VRS) Virus de Influenza A y B Virus de Parainfluenza Adenovirus Metapneumovirus Rhinovirus
5 años a 12 años	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Virus de Influenza A y B

Adaptado de Cobos y cols<sup>(1)</sup>.

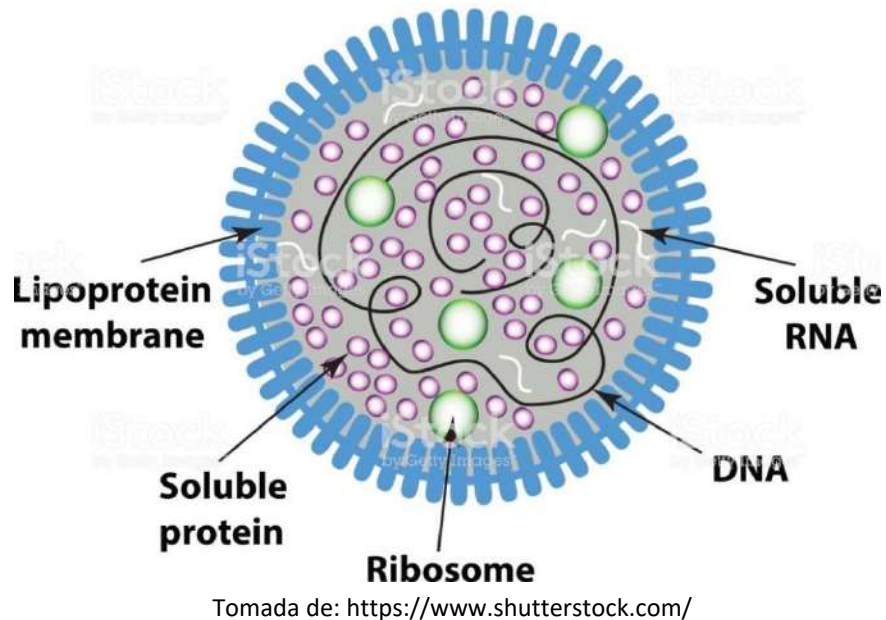
# Introducción

---

**Neumonía atípica:** neumonías de curso atípico, generalmente leves y de evolución benigna



# Introducción



Factores de virulencia:  
citoadherencia y movilidad

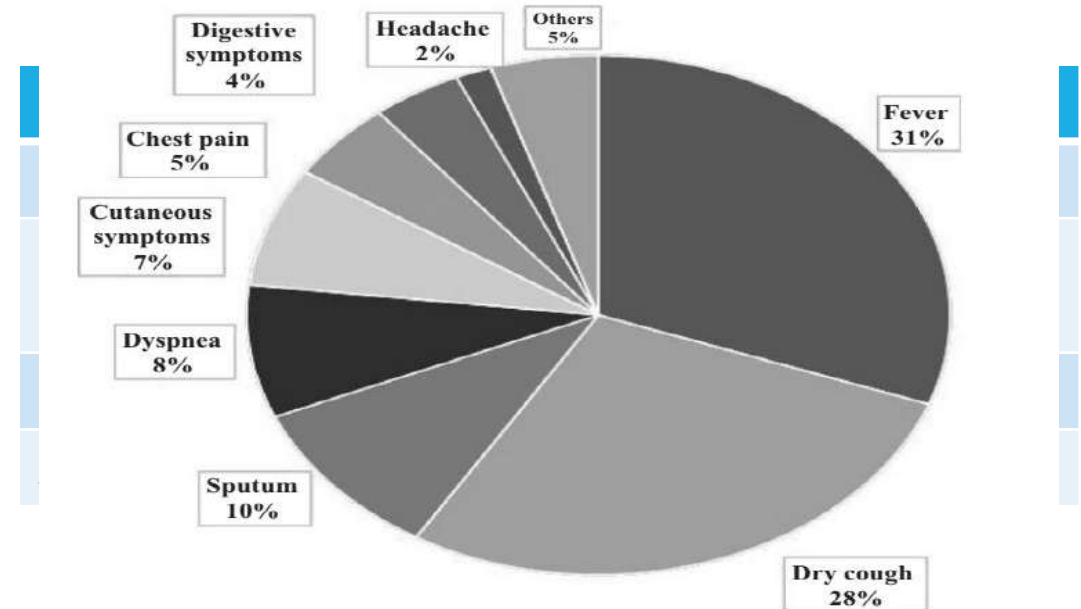
## *Mycoplasma pneumoniae*

- Clase Mollicutes, genero *Mycoplasma*.
  - \*>200 especies → 13 en humanos → 5 patógenos: *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. fermentan*, *U. urealyticum*, *U. parvum*.
  - \*Tipo 1 y Tipo 2
- Extracelular. Carece de pared celular.

# Introducción

## Presentación clínica

Síntoma	Frecuencia
Tos	93-100%
Malestar general	74-89%
Cefalea	60-84%
Escalofríos	58-78%
Dolor de garganta	53-71%
Dolor torácico	42-69%
Síntomas nasales	29-69%
Mialgias	45%



**FIGURE 3** Symptoms of 54 patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia treated at Kyorin University

Mayoría de los síntomas se resuelven en 2-4 semanas

# Introducción

Órgano o sistema	Manifestaciones
Sistema nervioso	Meningitis, evento cerebrovascular, síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica, mielitis transversa
Piel y mucosas	Síndrome de Steven Johnson, eritema multiforme, NET, fenómeno de Raynaud
Cardiovascular	Arritmias, trastornos de conducción, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos de conducción
Hematológico	Anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia autoinmune, CID, Síndrome hemofagocítico
Gastrointestinal	Náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, inapetencia, pancreatitis, colestasis, insuficiencia hepática fulminante
Musculoesquelética	Artralgias, mialgias, poliartropatías
Renal	Glomerulonefritis,

# Introducción

---

## Diagnóstico

IgM ↑ 7-9 días  
Pico: 3-4 semanas

## Serología

Confirmación:  $\geq 1:64$   
↑ 4 veces los títulos

Sensibilidad: 41-67%  
Especificidad: 89-98%

**Falsos positivos**  
**Reactividad cruzada EB**

Detección de DNA de  
M. Pneumoniae

## PCR

Sensibilidad: 95%  
Especificidad: 92%

**No diferencia**  
**enfermedad del**  
**portador asintomático**

Estándar de oro

## Cultivo

**Crecimiento lento**  
**Fastidioso**

# Introducción

---

## Tratamiento

**TABLE 5** Recommended treatment for Mp pneumonia based on different individual guidelines

	JRS	IDSA/ATS	BTS
First line	No description	Macrolides Tetracycline	Clarithromycin
Alternative	No description	Fluoroquinolone	Doxycycline Fluoroquinolone

JRS, Japanese Respiratory Society; IDSA, Infectious Diseases Society of America; ATS, American Thoracic Society; BTS, British Thoracic Society.

---

Tratamiento de neumonía por mycoplasma  
¿realmente está indicado?

# Tratamiento de neumonía por mycoplasma ¿realmente está indicado?

---

## PUNTOS EN CONTRA

- Evidencia disponible escasa
- Es difícil discriminar entre neumonía atípica causada por virus o bacterias (MP, CP)
- La utilidad de tratar estas infecciones aún no es clara

## PUNTOS A FAVOR

- Disminución de la estancia hospitalaria 20-30%
- Efecto inmunomodulador
- Mejores resultados en pacientes críticamente enfermos

# ¿Los macrólidos vs B lactámicos en NAC?

ORIGINAL ARTICLE

## COMPARATIVE EFFICACY OF AMOXICILLIN, CEFUROXIME AND CLARITHROMYCIN IN THE TREATMENT OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

Brekhna Aurangzeb and Abdul Hameed

- Ensayo clínico, 2001
- **Población:** 3-72 meses con NAC. En 3 grupos:
  - 1) amoxicilina 2) cefuroxima 3) claritromicina
  - Seguimiento clínico diario
- **Resultados:** 101 niños. Sin diferencias significativas
  - Estancia h: **1 y 2:** 3,3 días. **3:** 3,2 días ( $p > 0.001$ )
  - Amoxicilina: menor costo

**B lactámicos son más costo-efectivos**

Table II: Comparison of the clinical response in the three treatment groups.

	Amoxicillin	Cefuroxime	Clarithromycin	Multivariate analysis

Table III: Clinical outcome of the patient in the three treatment groups (based on objective criteria).

Clinical outcome	Amoxicillin	Cefuroxime	Clarithromycin
Patients with clinical improvement (n)	41/42 (97.6%)	40/42 (95.2%)	39/40 (97.6%)
Range of hospital stay (days)	2-5 d	2-8d	2-7d
Mean hospital stay (days)	3.3 d	3.3d	3.2d

Reluctance to feed (n)

At admission	36	36	36	
At 48 hours	11	9	3	p = 0.2
At discharge	0	0	0	

S.D= Standard deviation. n: number of patients.

# ¿La terapia combinada vs monoterapia con B lactámicos en NAC?

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com ORIGINAL ARTICLES

**Comparative Effectiveness of Empiric  $\beta$ -Lactam Monotherapy and  $\beta$ -Lactam–Macrolide Combination Therapy in Children Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia**

Lilliam Ambroggio, PhD, MPH<sup>1,4</sup>, Jennifer A. Taylor, PhD, MPH<sup>2</sup>, Loni Philip Tabb, PhD<sup>1</sup>, Craig J. Newschaffer, PhD<sup>1</sup>, Alison A. Evans, ScD<sup>1</sup>, and Samir S. Shah, MD, MSCE<sup>3,4,5</sup>

- Estudio de cohorte retrospectivo, 2006-2008
- Población:** 1-18 años con NAC
  - \*Pediatric Health Information System
- Resultados:** 20743 niños. 76% con monoterapia y 24% con terapia combinada
  - Terapia combinada asociada con ↓ 20% estancia hospitalaria (RRa 0.80; 95% IC, 0.75-0.86)

**Table IV. LOS according to empiric antibiotic therapy**

Antibiotic category	Unadjusted relative risk (95% CI)	Adjusted relative risk (95% CI)*,†,‡
<b>Main analysis</b>		
Monotherapy	Reference	Reference
Combination therapy	0.91 (0.87-0.96)	0.80 (0.75-0.86)
Age category, y		
1-5	N/A	0.96 (0.86-1.06)
→ 6-11	N/A	0.85 (0.79-0.91)
12-18	N/A	0.69 (0.49-0.98)
<b>Monotherapy</b>		
Aminopenicillin	Reference	Reference
Second-generation cephalosporin	1.06 (0.96-1.17)	1.01 (0.91-1.12)
Third-generation cephalosporin	1.16 (1.05-1.28)	1.03 (0.94-1.14)
<b>Combination therapy</b>		
Aminopenicillin + macrolide	Reference	Reference
Second-generation cephalosporin + macrolide	1.03 (0.93-1.15)	1.01 (0.90-1.13)
Third-generation cephalosporin + macrolide	0.88 (0.77-1.01)	0.91 (0.79-1.04)

# Efecto inmunomodulador de los macrólidos

---

**Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review**

Alexandra Kovaleva<sup>1</sup>, Hilde H. F. Remmelts<sup>1,2\*</sup>, Ger T. Rijkers<sup>3</sup>, Andy I. M. Hoepelman<sup>1</sup>, Douwe H. Biesma<sup>4,5</sup>  
and Jan Jelrik Oosterheert<sup>1</sup>

- Revisión sistemática: 27 estudios: 15 in vitro, 9 in vivo, 2 in vivo e in vitro
- Resultados: Macrólidos modulan respuesta inflamatoria
  - ↓ activación de células inflamatorias y producción de citoquinas, signos inflamatorios histológicos
- Limitaciones: heterogeneidad de los estudios

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

**AUTHORS:** Eric Biondi, MD,<sup>a</sup> Russell McCulloh, MD,<sup>b</sup> Brian Alverson, MD,<sup>c</sup> Andrew Klein, BS,<sup>a</sup> Angela Dixon, BSN, MLS, AHIP,<sup>a</sup> and Shawn Ralston, MD<sup>d</sup>

[www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-3729](http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2013-3729)

doi:10.1542/peds.2013-3729

Accepted for publication Feb 21, 2014

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

- **Objetivo:** evaluar el efecto del tratamiento para *Mycoplasma pneumoniae* en niños con Neumonía adquirida en la comunidad
- **Metodología:** búsqueda sistemática en Pubmed, Cochrane. 1966-2012
  - Comparación de regímenes de tratamiento para *M. pneumoniae*

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

## Criterios de inclusión

Tipo de estudio: Ensayos clínicos o estudios observacionales

Población:  $\leq 17$  años,  $\geq 10$  niños

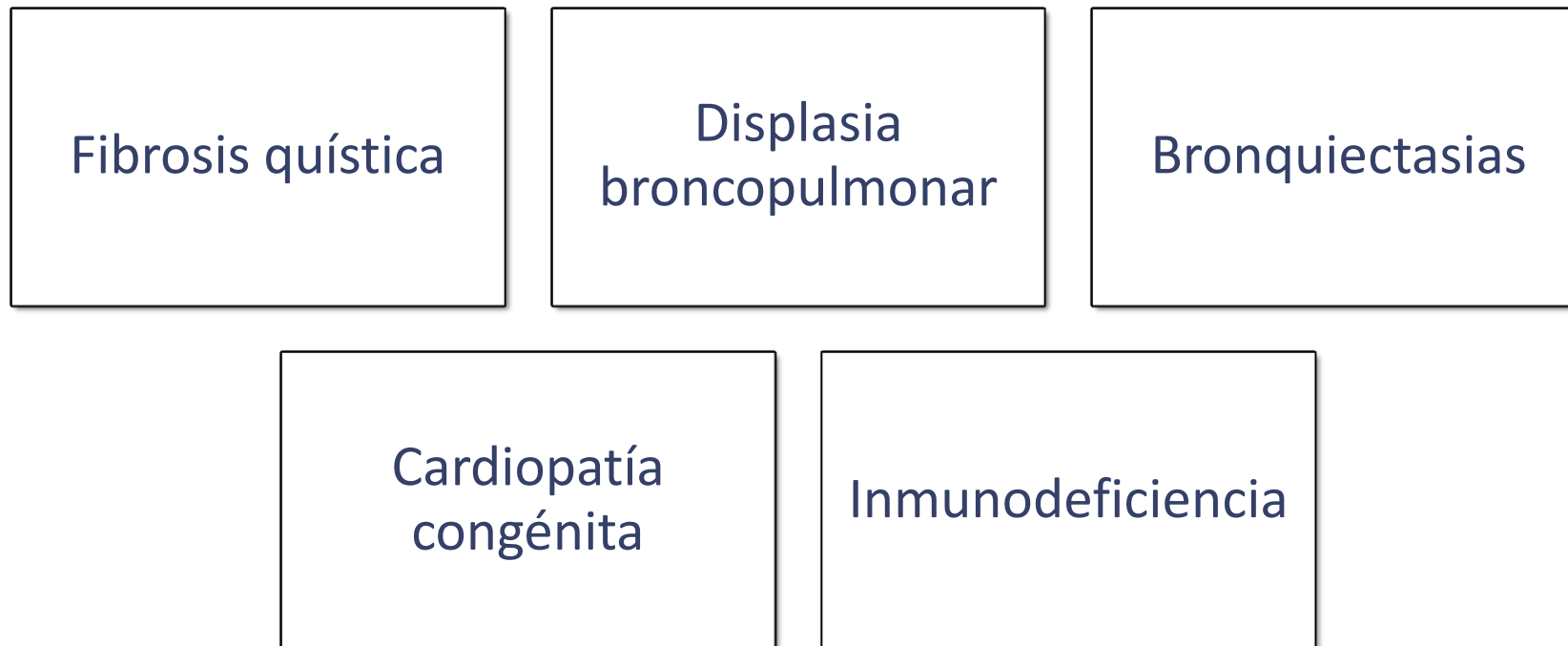
Diagnóstico: neumonía por Mycoplasma confirmada

Comparación de AB con actividad contra M pneumoniae con placebo y otros AB

Evaluación de mejoría clínica

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

## Criterios de exclusión



# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

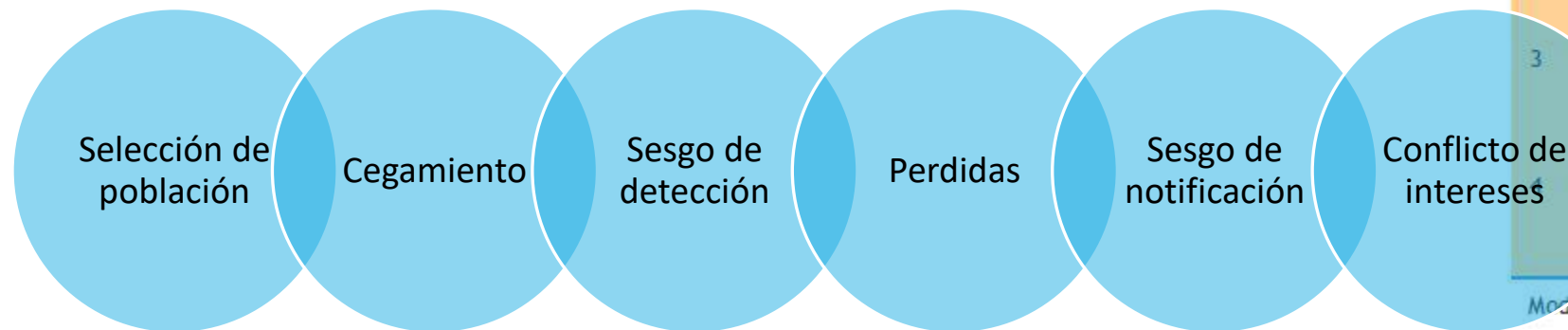
## Evaluación de la calidad de los estudios

- Criterios de Oxford de Medicina basada en la evidencia

Tabla 1 Nivel de evidencia

Nivel	Tipo de evidencia
1a	Evidencia obtenida de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
1b	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico aleatorizado
2a	Evidencia obtenida de un ensayo clínico controlado bien diseñado sin aleatorizar
2b	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico de otro tipo bien diseñado de carácter cuasi-experimental
3	Evidencia obtenida de ensayos clínicos no experimentales bien diseñados como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de caso
	Evidencia obtenida de informes de comités de expertos o de opiniones o experiencia clínica de autoridades respetadas

Modificada de Phillips et al<sup>4</sup> según descripción de Abrams et al<sup>5</sup>.



# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

## Análisis estadístico

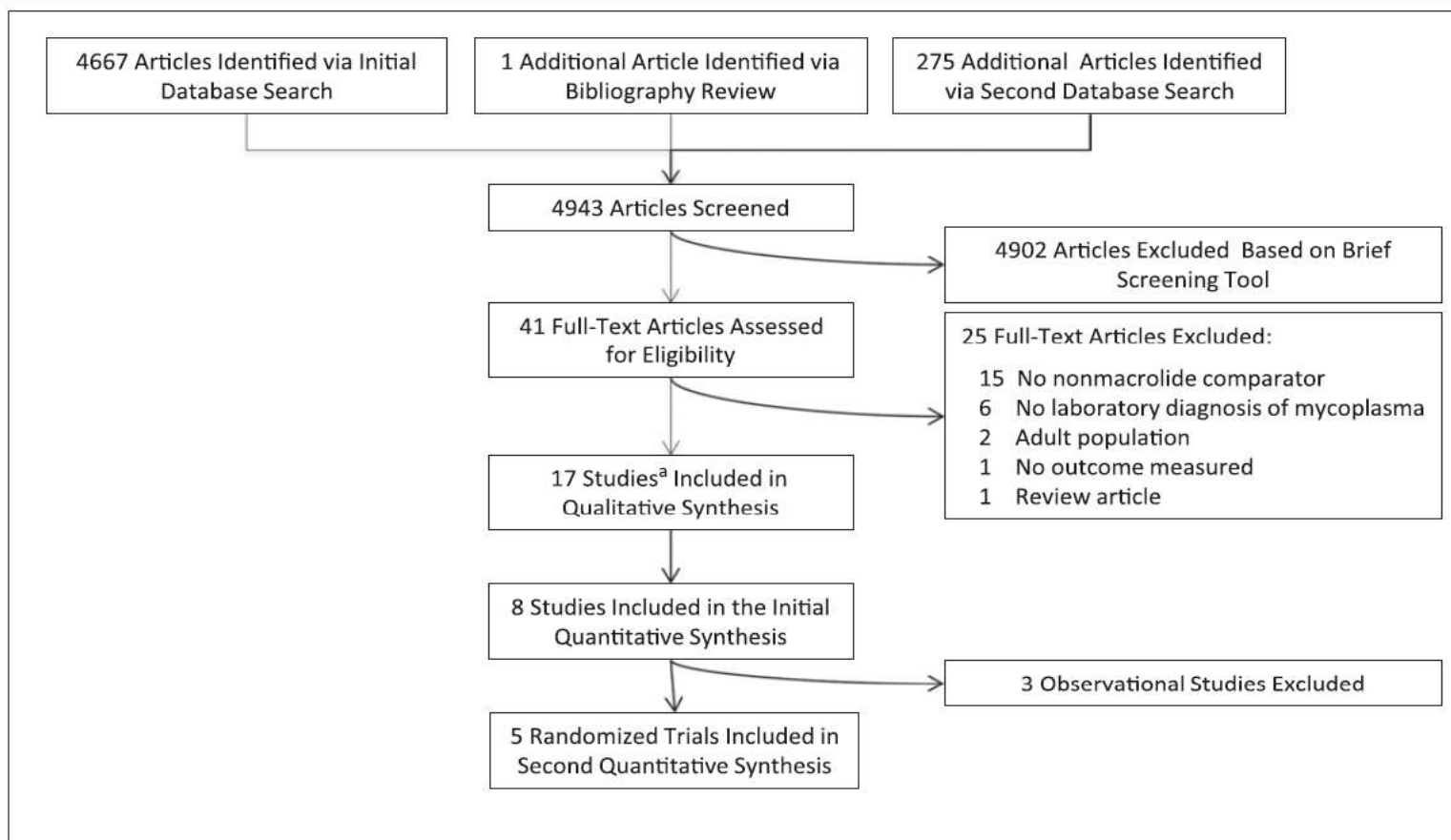
- Significancia estadística: test de Fisher ( $X^2$ )
- Modelo de efectos aleatorios (riesgo)
- Homogeneidad:  $p < 0,1$  e  $I^2 > 25\%$

C. Pneumoniae → extracción del subgrupo, análisis conjunto

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

## Resultados

## Selección de estudios



**TABLE 2** Study Characteristics and Quality, in Chronological Order

Study	Design/Length	Patients	Intervention/Comparator	Relevant Outcomes	Relevant Results	Level of Evidence
Sterner et al (1967)	RCT/1.5 y	N = 180 (unknown ages) with CAP	EES/cephaloridine	Failure = daily fevers for 5 d or fever $\geq$ 10 d	8/87 (EES) vs 17/95 (cephaloridine) failures. <sup>a</sup> Mean fever = 2.7 vs 3.8 d. In those with MP, 0/13 vs 3/9 failures. <sup>a</sup> Does not separate adults and children.	2b
Ruhrmann et al (1982)	RCT/1 y	N = 120 (6 mo–14 yr) with CAP	EES/amoxicillin	Fever duration	Mean fever = 2.6 $\pm$ 4.1 d (EES) vs 2.4 $\pm$ 1.9 d (amoxicillin).	2b
Garo et al (1988)	Retro, multisite cohort/5 y	N = 182 (mean age = 29 y) with MP	MP spectrum/no spectrum	Fever duration	Mean fever = 3 d (spectrum) vs 7 d (no spectrum). 84% presented with atypical pneumonia. Does not separate adults and children.	4
Gomez Campdera et al (1996)	RCT/2 y	N = 155 (6 mo–16 y) with CAP	AZM/co-amoxiclav (<5 y); EES (>5 y)	Cured or improved at 3, 10, or 30 d	At 3, 10, and 30 d, respectively: 78/82 (AZM) vs 66/73 (comparator). <sup>a</sup> 80/82 vs 68/73. <sup>a</sup> and 80/82 vs 69/73. <sup>a</sup> No difference in duration of fever or cough. 15 total with MP.	2b
Gendrel et al (1997)	Pro, cohort/2 y	N = 104 (1.5–13 y) with CAP	Macrolide/ $\beta$ -lactam	Fever at 2–18 d	In children with MP: 11/11 (macrolide) vs 2/32 ( $\beta$ -lactam) became afebrile ( $P < .001$ ). <sup>a</sup>	4
Harris et al (1998)	Multisite, RCT/1.5 y	N = 456 (6 mo–16 y) with CAP	AZM/co-amoxiclav (<5 yr); EES ( $\geq$ 5 yr)	1. Cured or improved at 15–19 d 2. Cured or improved at 4–6 wk 3. Adverse events	In <5 y group: clinical success in 114/125 (AZM) vs 59/63 (co-amoxiclav) at 15–19 d, <sup>a</sup> and 97/114 vs 41/48 at 4–6 wk. <sup>1</sup> 35/310 vs 45/146 had adverse events ( $P < .001$ ). <sup>a</sup>	1b
Sáez-Llorens et al (1998)	Multisite, RCT/2 y	N = 335 (6 mo–15 y) with CAP	AZM/co-amoxiclav (<5 yr); EES ( $\geq$ 5 yr)	Cured or improved after 3 d of treatment	96/97 (AZM) vs 114/116 (co-amoxiclav) cured or improved. In cases of MP, 9/9 and 5/5 cured or improved. <sup>a</sup>	2b
Wubbel et al (1999)	RCT/2 y	N = 174 (6 mo–16 y) with CAP	AZM/co-amoxiclav (<5 yr); EES ( $\geq$ 5 yr)	1. Cured 3 d after treatment 2. Adverse events	68/69 (AZM) vs 75/78 (comparator) cured. 10/69 (AZM) vs 33/49 (co-amoxiclav) had adverse events ( $P < .001$ ). <sup>a</sup>	2b
Ferwerda et al (2001)	Multisite, RCT/3 y	N = 118 (3 mo–12 y) with CAP	AZM/co-amoxiclav	1. Cured or improved at 10–13 d 2. Cured or improved at 25–30 d 3. Adverse events	Success in 50/55 (AZM) vs 46/53 (co-amoxiclav) at 10–13 d and 46/51 vs 43/50 at 25–30 d. 33/59 vs 41/58 adverse events. <sup>a</sup>	1b
Principi et al (2001)	Pro, multisite cohort/1 y	N = 613 (2–14 y) with CAP	Macrolide/no spectrum	Cured or improved at 4–6 wk	In subjects with MP or CP, success in 106/109 (macrolide) vs 67/82 (comparator) ( $P < .001$ ). <sup>a</sup>	2b
Kogan et al (2003)	RCT/3 y	N = 110 (30 d–14 y) with CAP	Classic CAP: AZM/amoxicillin	Clinical response: Fever duration CXR $>$ 75% improved	Mean fever = 1.7 d (AZM) vs 2.0 d (amoxicillin). By day 14 all 47 CXRs had improved by $>$ 75%.	2b
Esposito et al (2005), study A	RCT/2 y	N = 352 (1–14 y) with recurrent RTI	AZM and symptomatic/ symptomatic	Clinical success at 4–6 wk	76/76 (AZM) vs 88/114 (comparator) with MP or CP had clinical success ( $P < .001$ ).	2b
Esposito et al (2005), study B	RCT/2 y	N = 352 (1–14 y) with recurrent RTI	AZM and symptomatic/ symptomatic	$\leq$ 2 RTIs at 6 mo	53/71 (AZM) vs 61/109 (comparator) with MP or CP $\leq$ 2 RTIs ( $P = .01$ ). <sup>a</sup>	2b
Bradley et al (2007)	Multisite, RCT/2 y	N = 738 (6 mo–16 y) with CAP	Levofloxacin/ $\beta$ -lactam (<5 yr); macrolide ( $\geq$ 5 yr)	Improved or cured at 1–3 d and cured at 10–17 d	Success was 409/441 (levofloxacin) vs 138/147 (comparator) at 1–3 d and 439/503 vs 145/170 at 10–17 d.	2b
Lu et al (2008)	Retro, cohort/2 y	N = 139 (8 mo–12 y) with MP CA-RTI	Macrolide/no macrolide	Duration of fever	Mean fever = 4.90 $\pm$ 1.89 d (macrolide) vs 5.63 $\pm$ 2.22 d (no macrolide) ( $P = .04$ ).	2b
Matsubara et al (2009)	Retro, case-control/4 y	N = 94 (0–14 y) with MP CAP treated with macrolide	Macrolide sensitive MP/ resistant MP	1. Excellent or good clinical response 2. Mean fever duration 3. Cough duration	43/47 (sensitive) vs 5/22 (resistant) had positive clinical response ( $P < .01$ ). Mean fever = 1.5 vs 4.0 d ( $P < .01$ ) and mean cough = 1.5 vs 4.0 d ( $P < .01$ ).	3b

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

Study	Selection	Performance	Detection	Attrition	Reporting	Conflict of Interest	Overall
Sterner et al (1967)	x	—	—	—	—	—	4/15
Ruhrmann et al (1982)	—	—	x	—	—	—	5/15
Garo et al (1988)	x	x	x	—	x	—	8/14
Gomez Campdera et al (1996)	x	x	x	x	—	—	7/17
Gendrel et al (1997)	x	x	x	—	x	—	8/14
Sáez-Llorens et al (1998)	x	—	x	x	—	—	6/15
Harris et al (1998)	—	—	—	x	—	x	4/15
Wubbel et al (1999)	x	x	x	x	x	x	10/15
Ferwerda et al (2001)	—	—	—	—	—	x	3/15
Principi et al (2001)	—	—	x	x	x	x	7/14
Kogan et al (2003)	x	x	x	x	—	—	8/15
Esposito et al (2005), study A	—	x	x	—	—	x	6/15
Esposito et al (2005), study B	x	x	x	x	—	x	8/15
Bradley et al (2007)	—	x	x	—	—	x	5/15
Lu et al (2008)	—	—	—	—	—	—	2/14
Matsubara et al (2009)	—	—	—	x	—	—	2/15
Kawai et al (2012)	—	x	x	—	x	—	6/15

—, substantial bias not identified within the domain; x, substantial bias identified within the domain.

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

## Resultados

### ■ Población

4294 pacientes



2648 pacientes:  
comparación AB

AB con y sin actividad contra MP

### ■ Diagnóstico

5 estudios: cultivo  
nasofaríngeo

15 estudios:  
serología

6 estudios: PCR

### ■ Tratamiento

13 estudios: comparación AB con/sin  
actividad contra M.P

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

**TABLE 4** Studies Comparing Spectrum With Nonspectrum Treatment of Children With Acute Respiratory Infection With *M. Pneumoniae* Grouped by Outcome Term<sup>a</sup>

Clinical Improvement at ≤5 d							
Study	Time Frame	Outcome	Treatment (n)		Comparator (n)		P <sup>b</sup>
			Improved	Total	Improved	Total	
Sáez-Llorens et al (1998)	3 d	Overall	9	9	5	5	>.99
Matsubara et al (2009)	<5 d	Fever	43	47	5	22	<.001
Kawai et al (2012)	2 d	Fever	8	8	6	21	<.001
Study	Time Frame		Days of Fever <sup>c</sup>		Days of Fever <sup>c</sup>		
Lu et al (2008)	N/A	Fever	4.9 ± 1.89		5.63 ± 2.22		.04
Clinical Improvement at >5 d							
Study	Time Frame	Outcome	Treatment (n)		Comparator (n)		P <sup>b</sup>
			Improved	Total	Improved	Total	
Gendrel et al (1997)	2–18 d	Fever	9	9	2	32	<.001
Harris et al (1998)	15–19 d	Overall	21	21	9	9	>.99
Esposito et al (2005), study A <sup>d</sup>	1 m	Overall	49	49	88	114	<.001
Esposito et al (2005), study B <sup>d</sup>	6 m	Recurrent	26	45	61	109	.86
Bradley et al (2007)	10–17 d	Clinical	59	66	15	18	.44

<sup>a</sup> Numbers often extrapolated by the review authors.

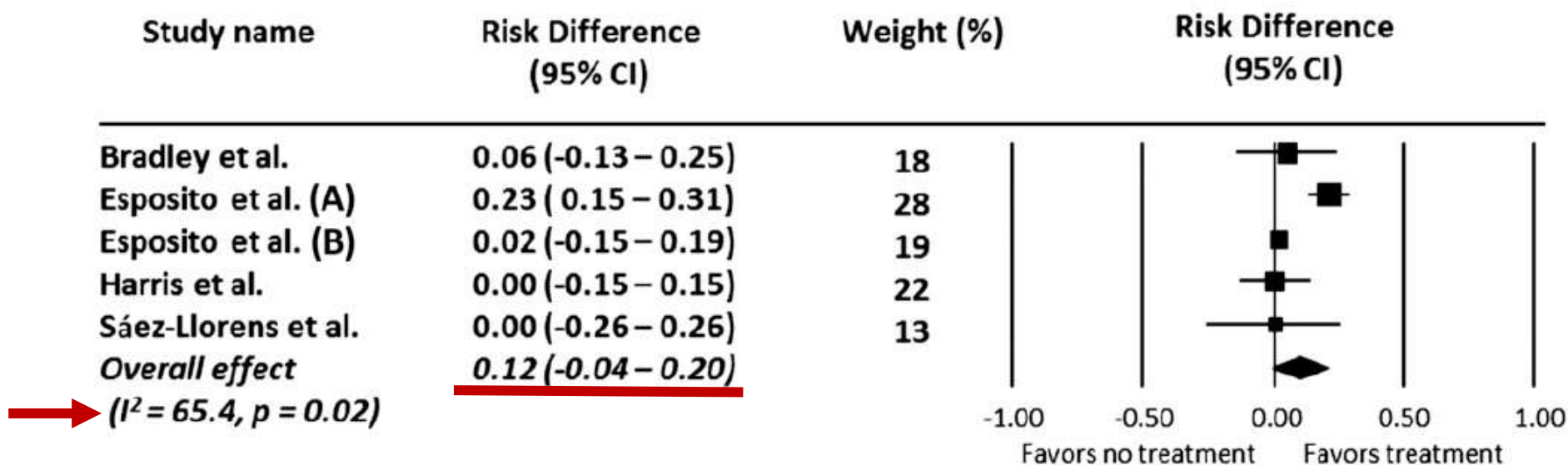
<sup>b</sup> Includes P values calculated by the review authors.

<sup>c</sup> Results are mean ± SD.

<sup>d</sup> Worst-case scenario with all 27 *C. pneumoniae* patients placed in the treatment improved group and then excluded.

# Treatment of Mycoplasma Pneumonia: A Systematic Review

## Resultados



**FIGURE 2**

Meta-analysis of randomized trials comparing spectrum and nonspectrum treatment of *M. pneumoniae* in children. Studies were weighted by size and degree of heterogeneity. The overall effect (diamond) represents the pooled risk differences of the 5 studies. The confidence interval crosses 0.00, suggesting a lack of statistical significance.

# Limitaciones

---

- Inclusión de estudios con sesgos sustanciales y conflictos de intereses
- Imposibilidad de extraer datos de todos los estudios
- Evaluación subjetiva del efecto
- Inconsistencia de los métodos diagnósticos

# Conclusiones

---

- Existe evidencia insuficiente para recomendar o refutar el uso de antibióticos en neumonía por mycoplasma
- Se requieren estudios que evalúen el impacto de los antibióticos en la salud, desarrollo de resistencia antimicrobiana y costos del tratamiento de niños con Neumonía por Mycoplasma