Prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes pediátricos con exacerbación aguda del asma

Prevalence of Mycoplasma pneumoniae infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation

Dr. Elías Kassisse^a, Dr. Hecmary García^b, Dr. Linair Prada^b, Dr. Ixora Salazar^b y Dr. Jorge Kassisse^c

RESUMEN

Introducción. El *Mycoplasma pneumoniae* puede estar implicado en la exacerbación refractaria del asma,

Objetivo. Establecer la prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes con exacerbación aguda del asma.

Material y método. Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, caso-control, en pacientes mayores de 2 años y menores de 12. Se determinaron anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) para *M. pneumoniae* por serología por técnica de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA en sus siglas en inglés), utilizando el kit NovaLisa® NovaTec. Se consideró prueba positiva a valores ≥ 11 NTU (NovaTec unidades). El análisis estadístico fue análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) y chi cuadrado con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Resultados. Se estudiaron 180 niños, 130 correspondieron al grupo de niños asmáticos y 50, al grupo control. La IgM específica fue positiva en 60 pacientes, que correspondió al 46,15% de niños asmáticos ($p < 0,001$). La gravedad de la exacerbación estuvo relacionada directamente con los niveles de IgM ($p < 0,001$). La tasa de hospitalización fue de 75%, asociada de forma significativa con los niveles de IgM específica ($p < 0,001$).

Conclusión. Nuestros datos sugieren que en los niños con asma aguda, tienen alta prevalencia (46%) de infección por *Mycoplasma pneumoniae* y estrecha relación entre la exacerbación aguda grave del asma y la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Estos resultados podrían tener implicaciones terapéuticas orientadas hacia la utilización de antibióticos específicos contra este microorganismo atípico.

Palabras clave: asma aguda, exacerbación, *Mycoplasma pneumoniae*.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.179>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.179>

- a. Hospital "Dr. Santos Aníbal Dominici", Carúpano.
- b. Posgrado de Puericultura y Pediatría, Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná.
- c. Hospital tipo I "Dr. Alberto Musa Yibirin", El Pilar. Estado Sucre, Venezuela

Correspondencia:
Dr. Elías Kassisse:
ekassisse@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 20-12-2016
Aceptado: 10-10-2017

INTRODUCCIÓN

La relación entre las infecciones respiratorias en el desarrollo o en la agudización del asma, tanto en niños como en adultos, ha sido bien establecida. Muchos de estos episodios son atribuidos, fundamentalmente, a enfermedades virales.¹⁻³

Al contrario de los virus, la relación existente con las infecciones respiratorias atípicas no ha sido totalmente establecida y es tema de investigación, no solo en la exacerbación, sino también en el desarrollo, la persistencia y la gravedad del asma.⁴⁻⁷

Por una parte, la infección aguda o previa por *M. pneumoniae* (MP) se detecta, con mayor frecuencia, en niños y adultos con asma que en los pacientes sin asma. Por otra, el MP puede estar implicado en las exacerbaciones del asma refractaria, y su no reconocimiento incrementa la morbilidad y, potencialmente, la fatalidad.⁸

El objetivo del presente estudio fue el de establecer la prevalencia de la infección por MP en pacientes con exacerbación aguda del asma.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, caso-control, en el área de emergencia pediátrica del Servicio Autónomo Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, Estado Sucre, Venezuela, desde febrero de 2015 hasta julio de 2016.

De manera consecutiva, fueron incluidos aquellos pacientes > de

Cómo citar: Kassisse E, García H, Prada L, et al. Prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* en pacientes pediátricos con exacerbación aguda del asma. Arch Argent Pediatr 2018;116(3):179-185.

2 años y < de 12 años que consultaron por exacerbación asmática.

Se consideraron como individuos asmáticos aquellos en quienes se había realizado el diagnóstico médico previo de asma o aquellos que habían experimentado, por lo menos, más de tres exacerbaciones y que habían mejorado con el uso de broncodilatadores.

Fueron excluidos aquellos niños con enfermedades cardíacas, renales o inmunológicas, así como hematológicas concomitantes, y también si habían recibido macrólidos en las últimas 4 semanas.

La exacerbación del asma fue definida si el paciente presentaba uno o la combinación de los siguientes signos y síntomas: episodio rápido o progresivo de tos, dificultad respiratoria, sibilancias o dolor torácico.

Los individuos considerados como controles fueron niños > 2 años y < de 12 años sanos, asintomáticos respiratorios, no asmáticos y que no habían recibido macrólidos en, por lo menos, las últimas 4 semanas. Estos fueron seleccionados de la consulta pediátrica del Hospital.

El estudio fue evaluado y aprobado por la Comisión de Estudios de Posgrado del Hospital, quien reconoció los aspectos éticos ajustados a la Declaración de Helsinki.

A todos los participantes objeto del estudio se les solicitó que firmaran el consentimiento informado.

La gravedad de la exacerbación asmática fue medida utilizando la escala de Wood-Downes modificada por Ferrés, la cual poseía 6 parámetros. Se consideró asma aguda leve cuando el puntaje fue < de 3 puntos; entre 4 y 7 puntos, asma aguda moderada; y > 7 puntos, exacerbación grave.⁹

Se consideró como crisis de inicio súbito aquella que se presentó dentro de las tres primeras horas de consulta y, como de presentación tardía, la de mayor tiempo.

Los investigadores no tuvieron injerencia en las decisiones terapéuticas con respecto a estos niños.

Se utilizó una ficha de reporte del caso especialmente diseñada para la recolección de los datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

La estratificación socioeconómica de la población en estudio se determinó aplicando la escala de Graffar-Méndez, en la que el estrato I representaba el mayor y los IV/V, los de menor nivel y, por lo tanto, menor condición socioeconómica.¹⁰

Tanto a los pacientes como a los controles se les tomó una muestra de 2 cc de sangre de una vena superficial de la región del antebrazo para el estudio serológico de anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) para MP. Se analizaron las muestras por medio de la determinación inmunoenzimática cualitativa de anticuerpos específicos contra MP por técnica del ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*; ELISA, por sus siglas en inglés) utilizando el kit Nova Lisa®, NovaTec Immundiagnostica GmbH. Se consideraron una prueba positiva valores ≥ 11 NTU (NovaTec unidades) en una determinación única, según las especificaciones del fabricante, con una sensibilidad y especificidad del 95%.

La variable primaria objeto del estudio fueron los niveles de IgM específica y su relación con la gravedad de la exacerbación y, como variable secundaria, la tasa de hospitalización.

El análisis estadístico se realizó por medio de la prueba de chi cuadrado para determinar la significación de la relación entre las variables categóricas y la positividad de la prueba IgM específica.

El análisis de varianza de una vía (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) fue utilizado para establecer la relación entre los niveles de IgM específica y la presencia de fiebre, gravedad de la exacerbación, tiempo de diagnosticada el asma, tiempo de inicio de la crisis y la hospitalización. Cuando se encontraron diferencias, el análisis fue seguido de la aplicación de una prueba de Student-Newman-Keuls (SNK) al 95%.

La significación estadística se consideró una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 180 individuos, 130 correspondieron al grupo de niños asmáticos y 50, al grupo control. La edad promedio ($\pm$ desvío estándar –DE–) fue de $4,9 \pm 1,2$ años. El 53% correspondieron al sexo femenino. El 97% se ubicaron en los estratos III-IV de Graffar –87 (48,3%), 88 (48,9%), respectivamente–. El nivel sérico de IgM específica fue de $8,66 \pm 5,77$ NTU.

Las características generales de la población de niños asmáticos con exacerbación aguda y el grupo control se resumen en la *Tabla 1*. No se observaron diferencias entre la edad promedio ($\pm$ DE) y la distribución por sexo. El 92% de los del grupo control y el 99% de los niños asmáticos se ubicaron en los estratos III y

IV. Los niveles de IgM específica fueron mucho más elevados en el grupo de asmáticos que en el grupo control ($10,79 \pm 5,406$ vs. $3,11 \pm 1,262$ NTU, respectivamente).

Las características de los 130 niños asmáticos evaluados se pueden observar en la *Tabla 2*.

La IgM específica fue positiva en 60 pacientes, es decir, una prevalencia del 46%. Se observó mayor prevalencia en los niños de 2-6 años (37,69%) en comparación con los niños > de 6 años (8,46%); sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre la positividad de la IgM específica y la edad ($\chi^2 = 0,00$, no significativo -NS-; $\chi^2_{(1; 0,05)} = 3,841$ con corrección de Yates).

El ANOVA y el análisis *a posteriori* (SNK al 95%) señalaron que existían diferencias altamente significativas entre la condición de asmático con respecto al grupo control ($p < 0,001$). Los niños asmáticos presentaron niveles de IgM específica mucho más elevados (*Figura 1*).

Los niños asmáticos que, durante el curso de la exacerbación, presentaron fiebre y tos tuvieron niveles de IgM más elevados con significación estadística ($p = 0,0000$ tanto para fiebre como para tos).

Del ANOVA y el SNK 95%, se pudo observar la relación existente entre la gravedad de la exacerbación y los niveles de IgM específica; los

TABLA 1. Características generales de la población estudiada

Variables*	Todos los individuos (n= 180)	Controles (n= 50)	Asmáticos (n= 130)
Edad (años)	$4,9 \pm 1,92$ (2-12)	$4,6 \pm 1,65$ (3-10)	$5,0 \pm 2,01$ (2-12)
Sexo (M/F)	84/96	24/26	60/70
Graffar [#]			
II	4 (2,2)	3 (6,00)	1 (0,7)
III	87 (48,3)	20 (40,0)	67 (51,5)
IV	88 (48,9)	24 (48,0)	62 (47,7)
V	1 (0,6)	1 (2,00)	-
IgM (NTU)**	$8,66 \pm 5,77$ (1,0-25,2)	$3,11 \pm 1,26$ (1,0-6,0)	$10,79 \pm 5,406$ (1,4-25,2)

* Los datos de edad e IgM son presentados como medias, desviación estándar y rangos, n(%).

[#] Corresponden a los niveles socioeconómicos. ** NTU: NovaTec unidades.

M: masculino; F: femenino; IgM: inmunoglobulina M.

TABLA 2. Características de los pacientes con exacerbación aguda

Variables*	Todos los individuos	Grupos de edad	
	2-12 años (n= 130)	2-6 años (n= 106)	7-12 años (n= 24)
Fiebre (sí/no)	20/110 (15,38/84,62)	16/90 (12,31/69,23)	4/20 (3,08/15,38)
Tos (sí/no)	51/79 (39,23/60,77)	36/70 (27,69/53,85)	15/9 (11,54/6,92)
Gravedad			
Leve	26 (20,00)	22 (16,92)	4 (3,08)
Moderada	98 (75,38)	79 (60,77)	19 (14,62)
Grave	6 (4,62)	5 (3,85)	1 (0,77)
IgM (NTU)**	$10,79 \pm 5,406$ (1,4-25,2)	$10,84 \pm 5,312$ (1,4-25,2)	$10,58 \pm 5,919$ (2,4-22,2)
Positivo	60 (46,15)	49 (37,69)	11 (8,46)
Negativo	70 (53,85)	57 (43,85)	13 (10,0)
Tiempo de diagnóstico			
< 1 año	13 (10,00)	6 (4,62)	7 (5,38)
2 años	73 (56,15)	65 (50,00)	8 (6,15)
≥ 3 años	44 (33,85)	35 (26,92)	9 (6,92)
Inicio de la crisis			
≤ 3 horas	87 (66,92)	70 (53,85)	17 (13,08)
≥ 3 horas	43 (33,85)	36 (27,69)	7 (5,38)
Ingreso			
Sí	97 (74,62)	80 (61,54)	17 (13,08)
No	33 (25,38)	26 (20,00)	7 (5,38)

* Los datos son presentados como medias, desviación estándar y rangos, n(%).

** NTU: NovaTec unidades.

pacientes con asma aguda grave tuvieron los mayores niveles ($p=0,0000$) (Tabla 3).

El 76% de los niños evaluados tenían diagnóstico de asmáticos hacía menos de 2 años. El ANOVA no demostró significación estadística entre el tiempo de diagnóstico y los niveles séricos de IgM específica ($p=0,3430$).

La presentación de la crisis (súbita vs. tardía), así como la tasa de hospitalización, guardó relación con los niveles de IgM específica. La relación existente entre IgM específica y las

variables descritas anteriormente pueden verse resumidas en la Tabla 3.

Del análisis de las variables categóricas por medio de chi cuadrado, no se encontró relación estadística entre la positividad y la edad, pero sí se encontraron diferencias para la distribución por sexo, pues la positividad fue mayor en el sexo femenino. También se encontró significancia estadística según la distribución por el método de Graffar. Estos análisis se evidencian en la Tabla 4.

FIGURA 1. Niveles de inmunoglobulina M. Comparación entre los pacientes asmáticos y los controles

* Nivel de significancia estadística $p < 0,001$. NTU (NovaTec unidades). IgM: inmunoglobulina M.

TABLA 3. Variables que demostraron significancia estadística en relación con el nivel de inmunoglobulina M específica

Variables	N	Niveles de IgM específica (NTU)*	P**
Control	50	3,1	0,0000*
Asmáticos	130	10,79	
Fiebre			
No	110	10,01	0,0001*
Sí	20	15,03	
Tos			
No	79	8,34	0,0000*
Sí	51	14,58	
Gravedad			
Leve	26	6,08	0,0000*
Moderada	98	11,41	
Grave	06	21,12	
Inicio de la crisis			
< 3 horas	87	12,94	0,0000*
> 3 horas	43	6,43	
Ingreso			
No	33	5,91	0,0000*
Sí	97	12,45	

* Promedio de IgM. ** Altamente significativo, $p < 0,001$. NTU (NovaTec unidades). IgM: inmunoglobulina M.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se observó la asociación entre la infección aguda por MP y la gravedad de la exacerbación del asma.

La relación entre las infecciones respiratorias y el asma han sido descritas tanto en niños como en adultos.^{11,12}

En un estudio de revisión, Metz y col. concluyeron que estos agentes estaban involucrados tanto en las exacerbaciones como en el asma crónica, por lo que estos microorganismos podían modificar la gravedad de la enfermedad, pese a que no fue totalmente establecido su rol causal en el desarrollo del asma.¹³

Biscardi y col., observaron que la infección por MP estuvo relacionada con la iniciación y la recurrencia de las exacerbaciones de los niños asmáticos; sin embargo, no lograron establecer una clara relación y el papel que la colonización por MP pudo haber tenido.¹⁴

La prevalencia encontrada en el presente estudio se consideró elevada (46%), por debajo del reporte de Wood y col. del 64% y muy por encima de otros reportes, que iban desde 3% a 20%.^{13,15-17}

Otro hallazgo importante de nuestro estudio fue la asociación altamente significativa entre la gravedad del asma y la infección por MP, ya que la prevalencia fue mucho mayor en los de mayor gravedad comparados con las exacerbaciones moderadas o los controles.

No todos los estudios coinciden en señalar la asociación entre gravedad de la exacerbación y niveles de IgM para MP. Por ejemplo, en el estudio de Duenas y col., no encontraron diferencias significativas al comparar la gravedad de la exacerbación con el resultado positivo para MP.¹⁸

En un estudio prospectivo caso-control sobre 82 pacientes, Iramain y col. demostraron la

asociación positiva entre la infección por MP y la gravedad de la exacerbación, y concluyeron que la infección por MP tenía un papel importante en el desarrollo del asma aguda grave.¹⁹

De la misma forma, en la evaluación prospectiva de 58 pacientes con exacerbación aguda, encontraron, de forma significativa, que los niveles de IgM específica fueron mucho más elevados en los pacientes con exacerbaciones graves tanto para MP como para *Chlamydomphila pneumoniae*.²⁰

Los estudios que han relacionado la presencia de MP en las exacerbaciones agudas con el riesgo de hospitalización también son contradictorios.

Duenas y col., no encontraron diferencias entre el riesgo de hospitalización y los días de hospitalización con la positividad para MP; la tasa de hospitalización fue del 24,5%.¹⁸

En el estudio de Lieberman y col., evaluaron el riesgo de hospitalización entre varios agentes atípicos y concluyeron que solo los infectados por MP tuvieron verdaderamente el mayor riesgo.¹¹

Otro estudio encontró que los niños infectados por MP o *Chlamydomphila pneumoniae* no tratados con macrólidos presentaron mayor recurrencia y tasas de admisiones que los tratados con macrólidos.²¹

Los resultados de nuestra investigación permitieron establecer que la tasa de hospitalización fue mayor en aquellos niños con niveles de IgM elevada.

El MP es un microorganismo diminuto que se propaga de persona a persona a través de gotas de secreciones respiratorias que se dispersan en el aire por medio de la tos y necesita de un contacto cercano para su adecuada transmisión. Algunos individuos pueden seguir contagiando durante largos períodos a pesar de mantenerse asintomáticos.²²

TABLA 4. Análisis de las variables categóricas en relación con la positividad o negatividad de la inmunoglobulina M específica

Variables	Resultado de la IgM específica		P
	Positiva	Negativa	
Edad			
2-6 años	49 (37,69)	57 (43,85)	NS
7-12 años	11 (8,46)	13 (10,00)	
Sexo			
Masculino	20 (15,38)	40 (30,77)	1
Femenino	40 (30,77)	30 (23,08)	
Graffar			
II	-	1 (0,77)	2
III	22 (16,92)	45 (34,62)	
IV	38 (29,23)	24 (18,46)	

NS: no significativo. 1. $X^2 = 6,44$; $X^2_{(1; 0,05)} = 3,841$ con corrección de Yates. 2. $X^2 = 11,35$ $X^2_{(2; 0,01)} = 9,210$.

IgM: inmunoglobulina M.

La clasificación de la condición socioeconómica de la población estudiada sugiere, con significancia estadística, la asociación entre pobreza, hacinamiento y positividad de la IgM. No se encuentran estudios que relacionen esta variable durante la exacerbación aguda del asma, tal como se realizó en la presente investigación.

Un estudio de seroprevalencia para MP, al evaluar la variable hacinamiento, no encontró relación con la seropositividad.²³

El nivel socioeconómico de las dos poblaciones (asmáticos vs. controles) fue exactamente igual, por lo que, aunado al factor social-económico, debe existir, en la población de asmáticos, algún factor adicional y esto podría ser tener mayor nivel de portadores asintomáticos que incrementarían el riesgo.

Se ha señalado que la infección crónica por MP aumenta la incidencia de asma y esta está relacionada con el mal control de la enfermedad. Igualmente, se ha citado la relación existente entre los pacientes atópicos que sufren infección por MP; esta combinación puede contribuir tanto en el desarrollo precoz del asma como su mantenimiento en la vida adulta.^{24,25}

Los pacientes con asma de diagnóstico reciente (< 1 año de diagnosticada) o en los cuales el diagnóstico fue hace más tiempo (> 3 años de diagnosticada) no mostraron diferencias.

Un elemento importante de nuestros resultados es la asociación significativa entre el tiempo de iniciada la exacerbación y la presencia de MP. No se encontró ningún estudio que relacionara la presencia de IgM específica para MP con la crisis de inicio súbito y, al contrario de lo señalado, en que las infecciones se relacionaban con inicio lento, el hallazgo podría sugerir la posibilidad de un fenotipo mixto, en el que habría broncoespasmo predominante seguido de inflamación grave y potencialmente persistente.

Se sabe que, durante el curso de la infección aguda por MP, se pueden liberar toxinas y producirse un síndrome tóxico conocido como síndrome de dificultad respiratoria adquirido en la comunidad (community-acquired respiratory distress syndrome; CARDS, por sus siglas en inglés), que condiciona el daño epitelial y la activación de la respuesta inmunológica. La hiperreactividad bronquial en pacientes con infecciones por MP puede ser observada aun en los pacientes no atópicos. La inflamación grave en los estadios iniciales de la infección implica que esta última es un factor en el desarrollo de la exacerbación aguda.²⁶⁻²⁸

Dentro de las limitaciones del diseño del estudio, se puede señalar no haber sido multicéntrico, que hubiera podido ampliar el tamaño de la muestra, y no haber podido investigar otras etiologías infecciosas como causantes de la exacerbación. Por ello, no se puede generalizar la prevalencia. Se deben realizar otros estudios en grupos poblacionales mayores para evaluar la microbiología y cómo repercute la utilidad de los antibióticos específicos en la exacerbación aguda del asma en la infancia.

En conclusión, los datos sugieren, en primer lugar, una alta prevalencia de la enfermedad por MP en la muestra de niños con exacerbación asmática y, en segundo lugar, la relación entre la exacerbación aguda grave del asma y la infección por MP. Esto podría tener implicaciones terapéuticas hacia la utilización de antibióticos específicos contra este microorganismo atípico durante el desarrollo de una exacerbación grave. ■

REFERENCIAS

1. Liao H, Yang Z, Yang C, et al. Impact of viral infection on acute exacerbation of asthma in out-patient clinics: a prospective study. *J Thorac Dis* 2016;8(3):505-12.
2. Papadopoulos N, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA2LEN-DARE* systematic review. *Allergy* 2011;66(4):458-68.
3. Tan WC, Xiang X, Qiu D, et al. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003;115(4):272-7.
4. Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest* 2007;132(6):1962-6.
5. Hong SJ. The role of *Mycoplasma pneumoniae* infection in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4(2):59-61.
6. Darveaux JJ, Lemanske RF Jr. Infection-related asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):658-63.
7. Friedlander AL, Albert RK. Chronic macrolide therapy in inflammatory airways diseases. *Chest* 2010;138(5):1202-12.
8. MacDowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25(1):45-66.
9. Bonillo Perales A, Romero González J, Picazo Angelín B, et al. Valor pronóstico y precisión de los indicadores de crisis asmática severa. *An Esp Pediatr* 1997;47(6):606-10.
10. Méndez Castellano H. Proyecto Venezuela: Estudio nacional de crecimiento y desarrollo humano de la República de Venezuela. Caracas: Ministerio de la Secretaría; 1996.
11. Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):406-10.
12. Johnston S, Martin R. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(9):1078-89.
13. Metz G, Kraft M. Effects of atypical infections with *Mycoplasma* and *Chlamydia* on asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(4):375-85.
14. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1341-6.

15. Wood PR, Hill VL, Burks ML, et al. *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute and refractory Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110(5):328-34.
16. Freymuth F, Vabret A, Brouard J, et al. Detection of viral, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children. *J Clin Virol* 1999;13(3):131-9.
17. Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, et al. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(6):619-25.
18. Duenas Meza E, Jaramillo CA, Correa E, et al. Virus and *Mycoplasma pneumoniae* prevalence in a selected pediatric population with acute asthma exacerbation. *J Asthma* 2016;53(3):253-60.
19. Iramain R, De Jesús R, Spitters C, et al. *Chlamydia pneumoniae*, and *mycoplasma pneumoniae*: Are they related to severe asthma in childhood? *J Asthma* 2016;53(6):618-21.
20. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, et al. Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respir Res* 2008;9:48.
21. Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000;16(6):1142-6.
22. Wang K, Chalker V, Bermingham A, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and respiratory virus infections in children with persistent cough in England: a retrospective analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1047-51.
23. Lezcano A, Balbaryski J, Torres F, et al. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Mycoplasma pneumoniae*: evaluación en niños menores de 12 años. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(1):6-10.
24. Specjalski K, Jassem E. *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* infections, and asthma control. *Allergy Asthma Proc* 2011;32(2):9-17.
25. Cho Y, Ryu S, Choi M, et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J Asthma* 2014;51(4):373-9.
26. Medina J, Coalson J, Brooks E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin exacerbates ovalbumin-induced asthma-like inflammation in BALB/c mice. *PLoS One* 2014;9(7):e102613.
27. Medina J, Coalson J, Brooks E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46(6):815-22.
28. Yano T, Ichikawa Y, Komatu S, et al. Association of *Mycoplasma pneumoniae* antigen with initial onset of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(5):1348-53.

Archivos hace 75 años

El texto completo se encuentra disponible en la versión electrónica de este número.