

Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Mycoplasma pneumoniae* en niños menores de 12 años

Seroprevalence of anti-*Mycoplasma pneumoniae* antibodies in otherwise healthy children

Gabriela Sanluis Fenelli^a, María José Chiolo^b, Fernando Adrián Torres^a, Jeanette Balbaryski^c, Paula Dominguez^a, María Fabiana Ossorio^a, María José Rial^d, Fernando Ferrero^e

^aDocencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina

^bDepartamento de Cirugía, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina

^cDivisión Inmunología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina

^dDivisión Laboratorio Central, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina

^eDepartamento de Medicina, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina

Recibido: 24 de octubre de 2019; Aceptado: 09 de marzo de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* puede presentarse en niños, tanto con manifestaciones pulmonares como extrapulmonares. La mismas han sido documentadas en numerosos estudios, utilizando pruebas de laboratorio específicas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio agrega información sobre la presencia de anticuerpos contra *Mycoplasma pneumoniae* en niños, por lo demás sanos, desde edades tempranas, mostrando que esta infección no es exclusiva de adolescentes o adultos jóvenes.

Resumen

La infección por *Mycoplasma pneumoniae* (*Mypn*) podría estar ocurriendo a edades más tempranas, debido a fenómenos sociales como concurrencia a centros de cuidado diurno en forma más frecuente y precoz. Objetivo: estimar la prevalencia de anticuerpos anti-*Mypn* en niños de 0-12 años, y explorar si la edad, asistencia a centro de cuidados diurnos/escuela, hacinamiento o convivencia con niños incrementan el riesgo de seropositividad. **Pacientes y Método:** Estudio transversal incluyendo niños de 0-12 años de edad que requirieron extracciones de sangre para control, por lo demás sanos. En todos los casos se consignaron las variables mencionadas y se determinó IgG anti-*Mypn* mediante enzimoanálisis. Se evaluó la asociación entre predictores y seropositividad en un modelo de regresión logística. **Resultados:** Se incluyeron 232 pacientes (edad promedio 56,4 ± 40,0 meses).

Palabras clave:

Infección respiratoria aguda;
mycoplasma pneumoniae;
neumonía;
prevalencia;
serología; niños

El 56,9% concurría a centro de cuidado diurno/escuela, 63,8% convivían con menores de 12 años y 15,9% presentaban hacinamiento. El 14,6% presentaba anticuerpos anti-*Mypn*. Los niños seropositivos no mostraron diferencias significativas con aquellos seronegativos en relación a edad ($63,1 \pm 40,7$ vs. $55,4 \pm 41,3$ meses), escolaridad (64,7% vs 55,5%), hacinamiento (14,7% vs 14,9%), ni convivencia con menores (64,7% vs 63,6%). La edad tampoco se mostró como predictor independiente de seropositividad en el modelo multivariado. **Conclusión:** La prevalencia de anticuerpos anti-*Mypn* fue 14,6%. La edad no fue predictor de seropositividad.

Abstract

Mycoplasma pneumoniae (*Mypn*) infection could be occurring at an earlier age due to social phenomena such as attending daycare centers more frequently and earlier than decades ago. **Objective:** to estimate the prevalence of anti-*Mypn* antibodies in children aged 0-12 years, and to explore whether age, attendance to daycare center/school, overcrowding or the presence of children aged below 12 years in the households increase the risk of seropositivity. **Patients and Method:** Cross-sectional study including healthy children aged 0-12 years which required blood draws for routine laboratory tests. In all cases, the aforementioned variables were recorded and anti-*Mypn* IgG was determined by enzyme immunoassay. The association between predictors and seropositivity was assessed in a logistic regression model. **Results:** We included 232 patients (average age 56.4 ± 40.0 months). 56.9% attended a daycare center/school, 63.8% co-habited with children under 12 years old, and 15.9% lived in overcrowded households. The prevalence of anti-*Mypn* antibodies was 14.6%. There were no significant differences between seropositive and seronegative children regarding age (63.1 ± 40.7 vs. 55.4 ± 41.3 months), school/day-care attendance (64.7% vs. 55.5%), overcrowding (14.7% vs. 14.9%), or co-habiting with children (64.7% vs. 63.6%). Age was not an independent predictor of seropositivity in the multivariate model. **Conclusion:** The prevalence of anti-*Mypn* antibodies in children was 14.6% and age was not a predictor of seropositivity.

Keywords:

Acute respiratory infection;
Mycoplasma pneumoniae;
pneumonia;
prevalence;
serology; child

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas son causa prevalente de morbimortalidad en la infancia¹, siendo *Mycoplasma pneumoniae* (*Mypn*) uno de los patógenos involucrados frecuentemente en estos cuadros². El *Mycoplasma pneumoniae* puede ser responsable de neumonía³, inclusive muy severa⁴.

Los datos de prevalencia de la infección por *Mycoplasma pneumoniae* son variables y pueden verse influidos no solo por la epidemiología local sino por el método utilizado para identificar la infección. De esta manera, se ha reportado la presencia de anticuerpos IgG en 50% de los menores de 12 años y al menos 80% de los adultos⁵. En Barakaldo, España, se ha reportado que dicha prevalencia en niños de 1-5 años es 37,5%⁶. En Diyarbakir, Turquía, es 10%⁷ y en Buenos Aires alcanza 6,9% en menores de 5 años⁸.

Si bien durante muchos años se consideró a la infección por *Mycoplasma pneumoniae* como propia del escolar, adolescente y/o adulto joven, evidencia posterior indica que la misma podría ocurrir a edades más tempranas. Esto podría estar relacionado con cambios sociales, como la concurrencia a centros de cuidado diurno con más frecuencia y a edades más tempranas⁹.

Aunque los esquemas de tratamiento vigentes en

nuestro medio se muestran adecuados para enfrentar el problema de la neumonía adquirida en la comunidad¹⁰⁻¹², es necesario vigilar cambios epidemiológicos que podrían hacer necesario reevaluar los mismos.

Además, en la Ciudad de Buenos Aires se cuenta con datos previos de nuestra institución^{8,13} que permiten una comparación objetiva en la tasa de seroprevalencia de anticuerpos anti-*Mypn* a lo largo de 25 años, aportando valiosa información para monitorear la epidemiología de este microorganismo.

Por tanto los objetivos de este trabajo son estimar la prevalencia de anticuerpos anti-*Mypn* en niños de 0 a 12 años de edad, y explorar si la edad, la asistencia a un centro de cuidados diurnos/escuela, el hacinamiento o la convivencia con niños menores de 12 años de edad incrementan el riesgo de ser seropositivo para *Mycoplasma pneumoniae*.

Pacientes y Método

Estudio transversal, incluyendo niños de 0 a 12 años de edad, por lo demás sanos, que requerían extracciones de sangre para estudios prequirúrgicos de cirugía programada en el Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde" en el período del estudio, y cuya

madre, padre o tutor legal otorgó consentimiento informado para participar en el estudio (y asentimiento del niño, en los casos que aplica). Se excluyeron los niños con procesos infecciosos agudos, cualquier patología crónica o aguda conocida, o alteraciones de la inmunidad previamente conocidas.

Se contactó en forma consecutiva a todos los pacientes de la sala de espera del servicio de extracciones del hospital, identificando aquellos con rutina prequirúrgica para cirugías programadas (hernias inguinales, hipertrofia amigdalina, fimosis, criptorquidia, etc.). Se invitó a participar al responsable de cada niño, obteniendo el consentimiento correspondiente. Se realizó una entrevista dirigida por uno de los investigadores al cuidador con el objeto de registrar la información sobre las variables en estudio. El reclutamiento se desarrolló entre 23/08/2018 y 27/02/2019, hasta alcanzar el tamaño muestral calculado.

Variables

Se establecieron las siguientes variables:

- **Variable de predicción:** Edad, expresada en meses (calculada con la fecha de nacimiento y fecha de extracción). En el modelo de regresión logística se consideró la variable de forma dicotómica (< 5 años y \geq 5 años).
- **Variable de resultado principal:** Serología (IgG) para *Mycoplasma pneumoniae* (se consideró como “positiva” o “negativa” de acuerdo al valor de corte –“cut-off”– expresado en el apartado correspondiente a la prueba diagnóstica).
- **Variables a controlar:**
 - Asistencia a centro de cuidado diurno/escuela (se consideró como tal, asistencia de 4 horas diarias durante al menos 3 veces por semana, en los últimos 2 meses).
 - Hacinamiento (se consideró como tal, más de 3 convivientes por habitación distinta de baño y cocina).
 - Convivencia con niños menores de 12 años (se consignó la presencia de convivientes de esa franja etaria).

Procedimiento de laboratorio

Se obtuvo al menos 1,5 mL de sangre por venopunción a partir de la muestra necesaria para los estudios prequirúrgicos solicitados. El suero resultante se fraccionó en dos alícuotas, siendo una de ellas de al menos 0,3 mL. Las muestras fueron almacenadas a -20°C hasta su procesamiento.

La determinación de anticuerpos anti-*Mypn* (IgG) se efectuó por medio de enzimoanálisis (EIA), empleándose el equipo de Vircell S.L. (Granada, España).

La determinación de anticuerpos IgG anti-*Mypn*

utilizada fue una determinación inmunoenzimática de anticuerpos específicos contra *Mypn* basada en la técnica de ELISA (Enzym Linked Immunosorbent Assay). La densidad óptica (DO) se midió con un lector de ELISA a 450 nm, junto con la medición bicromática a una longitud de onda de referencia de 620 nm. Cada ensayo utiliza un control positivo, uno negativo y un cut-off. Las DO de los controles deben estar en los siguientes rangos: control positivo $> 0,9$; control negativo $< 0,5$; cut off $> 0,55$ y $< 1,5$ (caso contrario se desecha la prueba). Índice de anticuerpos = (DO de la muestra/media de DO del suero cut off) $\times 10$: < 9 negativo; 9 - 11 dudoso; > 11 positivo. Referencia del kit: G1002. El fabricante reporta una sensibilidad del 98% y una especificidad del 97%. (http://peramed.com/peramed/docs/G1002_EN.pdf).

De acuerdo a lo establecido en el protocolo, se informaron los resultados de la serología a los pacientes que lo solicitaron, cuando estuvieron disponibles.

Determinación del tamaño muestral

Se determinó en base a la prevalencia de anticuerpos anti-*Mypn* (IgG) conocida, para 2 rangos etarios diferentes. Se tomaron los datos de un trabajo anterior, donde se observó que la prevalencia de seropositividad es diferente para los mayores y menores de 5 años de edad (7% y 20%, respectivamente)¹⁰. Dada la enorme variabilidad que existe en la literatura sobre el tema, se consideró un límite de confianza entre 12% y 27%, respectivamente. A los fines del presente cálculo se tuvo en cuenta un número aproximado de 1.000 pacientes potencialmente enrolables que asisten anualmente al servicio de cirugía (datos de los últimos 3 años), con una distribución etaria de 65% menores y 35% mayores de 5 años. De esta manera, con un nivel de confianza de 95%, se requieren 121 sujetos de 0-4 años y 92 de 5-12 años. Asumiendo la posibilidad de hasta un 5% de sueros no evaluables, se decidió incorporar 130 y 100 sujetos, respectivamente.

Consideraciones Éticas

El estudio se guió por las normas de buenas prácticas clínicas, lo establecido en la Declaración de Helsinki y la normativa del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires vigente. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Docencia e Investigación del Hospital y el proyecto fue registrado en el Consejo de Investigaciones en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los responsables de los pacientes para participar en el estudio (además, en los mayores de 7 años se solicitó asentimiento) y se garantizó la confidencialidad de la identidad de los sujetos, de acuerdo a los procedimientos establecidos en el protocolo.

Procesamiento estadístico

Se determinó la prevalencia de seropositividad para *Mycoplasma pneumoniae* para toda la población y para cada grupo etario (con sus IC 95%). Para explorar los posibles factores asociados a seropositividad para *Mycoplasma pneumoniae* se utilizó la prueba de Chi Cuadrado para variables categóricas y la prueba t Student para muestras independientes para variables continuas (previa verificación de ajuste a normalidad por la prueba de Kolmogorov Smirnov). Se valoró la edad (mayores y menores de 5 años) como predictor de seropositividad por medio de regresión logística, en un modelo que incluyó asistencia a centro de cuidado diurno/escuela, hacinamiento y convivientes menores como variables de control. Se consideró un nivel de significación $< 0,05$. Además, se evaluó, por medio de curva ROC (incluyendo el cálculo de área bajo la curva -auc- y su IC 95%), si existía un mejor punto de corte de edad para predecir seropositividad. El procesamiento de datos se realizó con IBM SPSS Statistics 20.0.

Resultados

Se incluyeron 232 pacientes (129 < 5 años y 103 ≥ 5 años), con edad promedio $56,4 \pm 40,0$ meses. Ciento treinta y dos pacientes concurrían a centro de cuidado diurno/escuela (56,9%), 148 convivían con menores de 12 años (63,8%) y 37 pacientes presentaban hacinamiento (15,9%). El 14,6% (IC 95%: 10,6-19,7) mostró anticuerpos anti-*Mypn* (IgG) (tabla 1).

El 14,6% (IC 95%: 10,6-19,7) mostró anticuerpos anti-*Mypn* (IgG) (tabla 1).

Al estratificar por grupos de edad se verificó que la proporción de seropositivos en el grupo menor de 5 años era 13,9%, y en ≥ 5 años era 15,5% (OR: 1,1 IC95% 0,5-2,3; $p = 0,8$). Este punto de corte de la edad para identificar seropositividad presentó sensibilidad de 47,1% (IC95% 30,1-64,6), especificidad de 56,1% (IC95% 48,8-63,1), valor predictivo positivo de 15,3% (IC95% 9,4-24,3), valor predictivo negativo de 86,1% (IC95% 78,5-91,3), razón de verosimilitud positiva 1,1 (IC95% 0,7-1,5) y razón de verosimilitud negativa 0,9 (IC95% 0,6-1,3).

Los niños seropositivos no mostraron diferencias significativas con los seronegativos en relación a edad media ($63,1 \pm 40,7$ vs. $55,4 \pm 41,3$ meses; $p = 0,5$), escolaridad (64,7% vs. 55,5%; $p = 0,3$), hacinamiento (14,7% vs 14,9%; $p = 0,5$), ni convivencia con menores de 12 años (64,7% vs 63,6%; $p = 0,5$).

Al efectuar el análisis multivariado, controlando por asistencia a centro de cuidado diurno/escuela, convivientes menores de 12 años y hacinamiento, la mayor edad tampoco se mostró como predictor independiente de seropositividad para *Mycoplasma pneumoniae* (tabla 2).

Se efectuó análisis de curva ROC para evaluar si existía un mejor punto de corte de edad para predecir seropositividad para *Mycoplasma pneumoniae*. La curva ROC evidenció muy baja capacidad predictiva (aucROC = 0,53; IC95% 0,4-0,6).

Tabla 1. Características de la población en que se realizó la pesquisa de anticuerpos IgG para *Mycoplasma pneumoniae*

| | Ig G Mypn Positivo (n = 34) | Ig G Mypn Negativo (n = 198) | p |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----|
| Edad (meses) | 63,1 \pm 40,7 | 55,4 \pm 41,3 | NS |
| Escolaridad (%) | 64,7 | 55,5 | NS |
| Hacinamiento (%) | 14,7 | 14,9 | NS |
| Conviviente < 12 años de edad (%) | 64,7 | 63,6 | NS |

Tabla 2. Análisis multivariado de la asociación entre los predictores establecidos y seropositividad para *Mycoplasma pneumoniae*

| | Significación | OR | IC 95% | |
|--------------------------------|---------------|-----|----------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| Asistencia a guardería/escuela | 0,2 | 1,7 | 0,6 | 4,7 |
| Hacinamiento | 0,6 | 0,7 | 0,2 | 2,3 |
| Conviviente < 12 años de edad | 0,4 | 1,1 | 0,7 | 1,7 |
| Edad | 0,6 | 0,7 | 0,3 | 2,1 |
| Constante | 0,001 | 0,1 | | |

Discusión

El *Mycoplasma pneumoniae* es causa frecuente de infecciones respiratorias en la infancia, por lo que es esperable que un número considerable de niños por lo demás sanos presenten anticuerpos específicos (IgG). En nuestro estudio, la prevalencia de anticuerpos anti-*Mypn* en niños de 0 a 12 años fue 14,6%. Existe relativamente poca información sobre la seroprevalencia de anticuerpos anti-*Mypn* en niños sanos. El valor observado en nuestro estudio es similar al reportado por Lezcano y cols. en Buenos Aires (12,4%) en 2008⁸ y a lo referido por Tuuminen y cols. en Finlandia, quien reportó una prevalencia de 13 a 19% en menores de 4 años¹⁴.

En un trabajo anterior referimos que la seroprevalencia se incrementó significativamente con la edad, hecho que no pudimos corroborar en este estudio. En ese trabajo encontramos que 6,9% de los menores de 5 años y 24,7% de los mayores de esa edad tenían anticuerpos anti-*Mypn*, siendo la diferencia estadísticamente significativa⁸. En el estudio actual, la edad promedio no mostró diferencia entre seropositivos y seronegativos, como tampoco lo hizo la proporción de seropositivos entre los dos estratos etarios estudiados (0-4 y 5-12 años). Se sugirió que esto puede explicarse porque actualmente la seroconversión ocurre a edades más tempranas, como resultado de cambios sociales difíciles de objetivar^{9,15}. Nosotros evaluamos tres variables relacionadas a este fenómeno (asistencia a centros de cuidado diurno/escuela, convivientes menores de 12 años de edad y hacinamiento), sin poder verificar el cambio. Más aún, la proporción de sujetos que concurrían a centros de cuidado diurno/escuela en el grupo menor de 5 años fue similar entre este estudio y lo referido por Lezcano y cols. (56,9% y 57,6%, respectivamente); algo semejante se observó en relación a convivientes menores de 12 años de edad (63,8% y 70,1%) y a la presencia de hacinamiento (15,9% y 27,3%)⁸. Esto es consistente con lo referido en un estudio llevado a cabo en Chile, que encontró que en un período de 10 años (2003-2014) la seropositividad para *Mycoplasma pneumoniae* (IgM, probablemente secundaria a infección aguda por el microorganismo) en menores de 5 años se incrementó de 8,6% a 30% y que este cambio fue particularmente manifiesto en el grupo de 2-5 años (33%)¹⁶. También podría tratarse que un incremento en la resistencia a los macrólidos por parte del *Mycoplasma pneumoniae* facilite su circulación, involucrando población de menor edad¹⁷, pero no existen reportes locales que avalen esta opción.

El tema es relevante porque existen reportes que indican que la infección por *Mycoplasma pneumoniae* se ha incrementado y, aunque la edad más frecuentemente referida para la neumonía por *Mycoplasma pneumo-*

niae se encuentra en el rango de 6 a 10 años, casi el 15% de las neumonías en menores de 3 años podrían deberse a este microorganismo¹⁸. Un reporte de Vietnam encontró que más del 50% de las neumonías por *Mycoplasma pneumoniae* pueden ocurrir en menores de 5 años¹⁹.

Nuestro estudio tiene la limitación de no haber sido desarrollado con base poblacional, sin embargo, la diversidad de pacientes que habitualmente se asisten en la institución²⁰ probablemente refleje, al menos, la población del Área Metropolitana Buenos Aires, donde reside aproximadamente un tercio de la población del país²¹.

Podría sospecharse que el cálculo del tamaño muestral haya impuesto algún tipo de sesgo al asumir como punto de corte de seropositividad la edad de 5 años. Sin embargo, en una experiencia anterior utilizando la misma metodología diagnóstica habíamos encontrado que dicho hito constituía un predictor firme de seropositividad⁸. Más aún, la diferencia entre ambos grupos en la prevalencia observada en nuestro estudio es tan pequeña, que de mantenerse las mismas proporciones encontradas no sería suficiente con cuadruplicar la muestra para encontrar una diferencia estadísticamente significativa, demostrando que la falta de significación no se debe a un problema de potencia.

A pesar de las potenciales limitaciones, este estudio brinda datos actualizados sobre un aspecto del comportamiento del *Mycoplasma pneumoniae* en la región, confirmando los valores de seroprevalencia en la infancia. Aunque es conveniente ser prudente al evaluar los resultados, es imprescindible continuar con la vigilancia, para permitir apreciar adecuadamente las modificaciones observadas con mayor precisión y vigilar cambios epidemiológicos que podrían hacer necesario reevaluar los esquemas de tratamiento antimicrobianos actualmente vigentes para la neumonía adquirida en la comunidad²².

En conclusión, en nuestro estudio, la prevalencia de anticuerpos anti-*Mypn* en niños de 0 a 12 años fue 14,6%. No pudimos demostrar que la edad se comportara como predictor de la misma. Es posible que la edad de seroconversión sea menor que la observada en décadas anteriores.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran

que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Trabajo parcialmente financiado por un subsidio del Consejo de Investigaciones en Salud (MS-GCABA)

Agradecimientos

Al personal técnico de extracciones del Laboratorio Central, por su colaboración en la obtención de las muestras.

Referencias

- GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1133-61.
- Bhuiyan MU, Snelling TL, West R, et al. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: a case-control study. *Thorax*. 2019; 74(3):261-9.
- Kutty PK, Jain S, Taylor TH, et al. *Mycoplasma pneumoniae* among children hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(1):5-12.
- Moynihan KM, Barlow A, Nourse C, et al. Severe *Mycoplasma pneumoniae* infection in children admitted to Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37(12):e336-8.
- Nir-paz R, Michael-Gayego A, Ron M, Block C. Evaluation of eight commercial tests for *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in the absence of acute infection. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(7): 685-8.
- Pocheville I, Angulo Barrera P, Ortiz Andrés A, et al. Espectro clínico-epidemiológico de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* en un hospital infantil. *An Esp Pediatr*. 1998; 48:127-131.
- Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, et al. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* in children in Diyarbakir, the south-east of Turkey. *Pediatr Int*. 2002;44(5):510-2.
- 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.
- Lind K, Benzoni M, Jensen J, Clyde W. A seroepidemiological study of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Denmark over the 50-years period 1946-1995. *Eur J Epidemiol*. 1997;13:581-6.
- Sociedad Argentina de Pediatría, Comité de Neumonología. Infección respiratoria aguda baja en menores de 2 años. Recomendaciones para su manejo. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(4):373-4.
- Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Guía clínica infección respiratoria aguda baja de manejo ambulatorio en menores de 5 años. 2013. Disponible en <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341244a9e04001011f0113b9.pdf>. Visitado el 17/09/2019.
- Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-76.
- Ferrero F, Ossorio MF. Prevalencia de anticuerpos anti-*Mycoplasma pneumoniae* en pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 1995; 66(3):167-168.
- Tuuminen T, Varjo S, Ingman H, Weber T, Oksi J, Viljanen M. Prevalence of Chlamydia pneumoniae and *Mycoplasma pneumoniae* immunoglobulin G and A antibodies in a healthy Finnish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000; 7(5):734-8.
- Rastawicki W, Kałuzewski S, Jagielski M, Gierczyński R. Changes in the epidemiological pattern of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Poland. *Eur J Epidemiol* 2003;18(12):1163-4.
- Carcey J, Garcia P, Padilla O, Castro-Rodriguez JA. Increased prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* serological positivity in Chilean young children. *Allergol Immunopathol*. (Madr) 2016;44(5):467-71.
- Pereyre S, Goret J, Bébéar C. *Mycoplasma pneumoniae*: Current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol*. 2016;7:974.
- Gao LW, Yin J, Hu YH, et al. The epidemiology of paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in North China: 2006 to 2016. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e192.
- Huong Ple T, Hien PT, Lan NT, Binh TQ, Tuan DM, Anh DD. First report on prevalence and risk factors of severe atypical pneumonia in Vietnamese children aged 1-15 years. *BMC Public Health*. 2014;14:1304.
- Godoy KN. Por qué eligen Casa Cuna los padres de los niños que no residen en su área de influencia. *Rev Pediatr Elizalde*. 2014;5(2):72-6.
- Observatorio Metropolitano. Área Metropolitana Buenos Aires. Datos. Disponible en: <http://www.observatoriooamba.org/planes-y-proyectos/amba#datos>. Visitado el 02 de septiembre de 2019.
- Nascimento-Carvalho AC, Ruuskanen O, Nascimento-Carvalho CM. Comparison of the frequency of bacterial and viral infections among children with community-acquired pneumonia hospitalized across distinct severity categories: a prospective cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2016;16:105.