

# Fisiopatología de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*

## PATHOPHYSIOLOGY OF *Mycoplasma pneumoniae* INFECTIONS

JIMMY CARREAZO PARIASCA\*

### RESUMEN

Los micoplasmas son los más pequeños microorganismos de vida libre conocidos, carecen de pared celular y pueden crecer en medios libres de células. Su biología molecular es intrigante debido a un genoma inusualmente pequeño y una economía genética que requiere una dependencia estricta del huésped para su nutrición y refugio. La interacción de muchos micoplasmas patógenos con células eucarióticas se lleva a cabo a través de organelas periféricas especializadas, compuestas por una red de proteínas interactivas, *adhesinas*, y proteínas accesorias de adherencia. Esta revisión resalta la estructura, inmunología y patogénesis de *M. pneumoniae*, así como la evidencia reciente acerca de su probable capacidad invasiva celular.

*Palabras clave:* *Mycoplasma pneumoniae*, patogénesis, adhesina.

### ABSTRACT

Mycoplasmas are the smallest known free-living microorganisms, lacking cell wall, and can grow on cell-free media. Their molecular biology is intriguing because of an unusual small genome and a genetic economy that requires a strict dependence on the host for nutrients and refuge. The interaction of many of the pathogenic mycoplasmas with eukaryotic cells is achieved by extraordinary specialized tip organelles composed of a network of interactive proteins, designated adhesins, and adherence-accessory proteins. This review highlights the structure, immunology and pathogenesis of *M. pneumoniae*, and the recent evidence about their likely cellular invasive ability.

*Key words:* *Mycoplasma pneumoniae*, pathogenesis, adhesin.

### INTRODUCCIÓN

Ningún otro grupo de procariotas como los micoplasmas ha estado tan sujeto a controversia con el fin de establecer una función patogénica clara. Los conceptos erróneos acerca del rol de estos microorganismos en la patogénesis pueden atribuirse a sus artimañas biológicas y/o a las deficiencias existentes en el entendimiento de sus potenciales de virulencia.

Del género *Mycoplasma*, *M. pneumoniae* constituye una causa frecuente de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, siendo responsable del 10-40% de las neumonías extrahospitalarias en niños (1). Es intención de esta revisión proveer la evidencia más reciente acerca de la biología y patogénesis de este germen.

### HISTORIA

El primer micoplasma fue aislado en 1898 por Nocard y Roux en animales con pleuroneumonía bovina contagiosa. Dos años después, Dujardin y Beaumetz describieron las características morfológicas de sus colonias con aspecto de “huevo frito” (2). En 1944, Eaton describió un agente que superaba los filtros virológicos y causaba áreas focales de neumonía cuando era inoculado en varias especies de roedores. Se pensó por aproximadamente dos décadas que era un virus, recibiendo la denominación de “agente Eaton”. La evidencia que este agente era un micoplasma provino de diferentes investigadores; Clyde evidenció su crecimiento en cultivos tisulares; Goodburn y Marmion observaron que el “agente Eaton” era igual al germen causante de la pleuroneumonía bovina; y finalmente en 1962, Chanock fue el

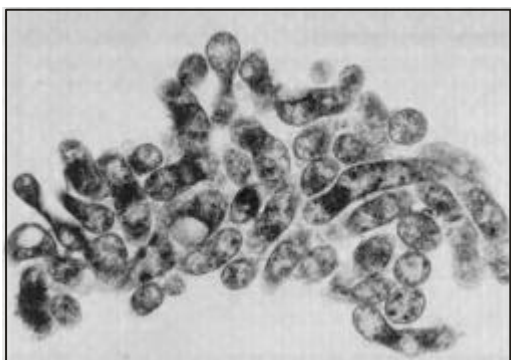
---

\* Médico Serumista. Centro Poblado Menor Panchia - Cajamarca.

primero en lograr el crecimiento del organismo en medios artificiales libres de células y demostrar que producía la mayoría de los casos de neumonía atípica primaria en reclutas militares (3). El microorganismo fue denominado *Mycoplasma pneumoniae*.

## DESCRIPCIÓN DEL ORGANISMO

Los micoplasmas son los más pequeños microorganismos de vida libre, se diferencian de los virus por su capacidad para crecer en medios libres de células, multiplicándose por fisión binaria (4), y son distintos de las bacterias por carecer de pared celular; sin embargo, poseen una membrana celular de tres capas que contiene esteroides -sustancias no halladas en bacterias ni virus- que le confiere soporte estructural (Figura 1). Son capaces de sobrevivir sin pared celular debido a que viven en un medio osmóticamente estable: el huésped animal, así como por su ensamblaje proteico. Debido a su pequeño tamaño (150 a 250 nm) y membrana deformable, son capaces de pasar a través de filtros con poros que retienen bacterias. Se pensó por un tiempo que los micoplasmas eran formas L bacterianas (bacterias con pared celular defectuosa); sin embargo estas formas L carecen de esteroides en su membrana y bajo ciertas condiciones pueden revertir a sus formas originales con pared celular. Estudios de



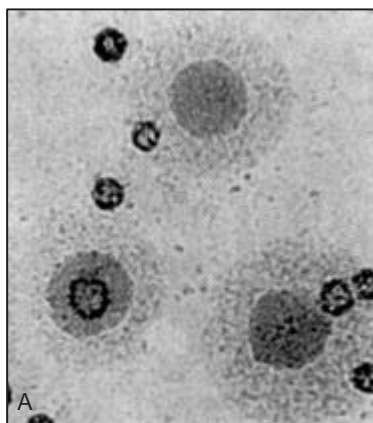
**Figura 1.** Microfotografía electrónica de *M. pneumoniae*. La célula carece de pared celular y esta rodeada de una membrana citoplasmática de estructura trilaminar (5).

homología de ADN no han podido demostrar alguna relación significativa entre los micoplasmas y bacterias conocidas (3).

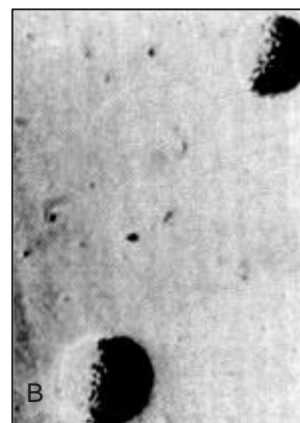
La mayoría de los micoplasmas son anaerobios facultativos; su energía la obtienen principalmente a través del metabolismo de carbohidratos. Algunos micoplasmas no fermentadores como *M. hominis* derivan su energía del metabolismo de los aminoácidos (arginina) y el *Ureaplasma* utiliza el metabolismo de la urea. La mayoría de micoplasmas crecen en agar formando colonias con una zona central densa y una zona periférica menos densa, observándose una colonia con aspecto de “huevo frito” (Figura 2) (6). Los micoplasmas producen altos niveles de enzimas degradativas (nucleasas, proteasas) y buscan los nutrientes requeridos en otras células, generalmente eucarióticas.

El *M. pneumoniae* comparte la mayoría de características descritas para esta familia de organismos. Sin embargo, a diferencia de muchos micoplasmas humanos, crece bien en medios aeróbicos y fermenta glucosa como su principal fuente de energía. Este organismo es también relativamente único por su capacidad de lisar eritrocitos incorporados en el agar de crecimiento a través de la elaboración de peróxido de hidrógeno. El *M. pneumoniae* es un microorganismo abastonado (de aproximadamente 10x200 nm) y presenta en un extremo una organela responsable de la unión del organismo a las membranas celulares. La proteína principal de esta organela: *adhesina* (P1) ha sido purificada y se ha sugerido que este péptido podría servir como antígeno para una vacuna; esta proteína podría conferirle también su afinidad por el epitelio respiratorio (3).

El *M. pneumoniae* se divide por fisión binaria con un tiempo de duplicación mayor a 6 horas. Este prolongado tiempo de duplicación hace que su cultivo sea un proceso lento (de 5 a 20 días) comparado con otras bacterias. Las colonias de *M. pneumoniae* difieren en morfología con otros micoplasmas. No poseen el halo exterior y crecen densamente en forma de mora (Figura 3). Debido a que carecen de pared celular, los



**Figura 2.** Microfotografía de colonias de *M. salivarium* con típica formación en "huevo frito".



**Figura 3.** Microfotografía *M. pneumoniae* formando colonias con "aspecto de mora".

micoplasmas -incluyendo *M. pneumoniae*- no son afectados por los antibióticos betalactámicos y no son visibles con la tinción Gram.

### **ESTRUCTURA GENÓMICA Y EVOLUCIÓN**

El tamaño de su genoma y la composición de sus bases constituyen propiedades inusuales de los micoplasmas. Proporcionalmente a su tamaño, las especies de mycoplasma tienen genomas que van de 600 a 2300 kb. El *M. pneumoniae* posee un genoma de 816 kb. El pequeño tamaño de su genoma impone requerimientos nutricionales complejos, así como la dependencia de fuentes externas de precursores biosintéticos tales como aminoácidos, nucleótidos, ácidos grasos y esteroides. Los micoplasmas evolucionaron a través del tiempo a partir de bacterias gram-positivas con genomas promedio de 2500-2700 kb (6).

La composición de las bases del ácido desoxirribonucleico (ADN) micoplásmico es también excepcional. Poseen un bajo contenido de dominios guanina-citosina, a semejanza de sus ancestrales bacterias gram positivas. Presentan además diferencias en la composición de sus codones, resaltando el uso del codón TGA para codificar el triptófano a una frecuencia 10 veces mayor a la usual (7).

Debido a la limitada capacidad de codificación de su genoma, los micoplasmas carecen de muchas vías enzimáticas características de la mayoría de bacterias; no poseen por ejemplo el mecanismo para la síntesis de novo de las purinas, un ciclo funcional del ácido tricarbóxico, ni un sistema de transporte de electrones mediado por citocromo.

Por otro lado, la regulación de las propiedades estructurales y funcionales de las adhesinas micoplásmicas parece llevarse a cabo a través de eventos recombinantes, lo que podría burlar la respuesta inmune del huésped. De esta manera, la diversidad genética de la adhesina junto con el estado inmune de la población, podrían explicar los patrones epidemiológicos de *M. pneumoniae* reportados a lo largo de los años (8).

Los micoplasmas evolucionaron de bacterias; específicamente a partir de una rama del árbol filogenético que contenía bacterias gram-positivas con ADN bajo en contenido guanina-citosina (6). Comparten entonces un ancestro común con los bacilos, clostridios, enterococos, lactobacilos, estafilococos y estreptococos; de este modo las señales de expresión génica y muchos otros aspectos de la biología molecular del mycoplasma serían similares a los de aquellas bacterias gram-positivas.

## TAXONOMÍA

Los micoplasmas están taxonómicamente separados de otras bacterias, habiendo sido asignados a su propia clase, *Mollicutes* (*mollis*, suave; *cutis*, piel), la cual posee tres familias principales: *Mycoplasmataceae*, que abarca los organismos que infectan y colonizan humanos y animales; *Spironoplasmataceae*, los micoplasmas vegetales; y *Acholeplasmataceae*, la mayoría de los cuales son aislados de aves. Una cuarta familia, *Anaeroplasmataceae*, está conformada por anaerobios estrictos que han sido aislados de ganado y aves, siendo desconocida su capacidad de infectar al ser humano. La familia *Mycoplasmataceae* está compuesta por seis géneros reconocidos, dos de los cuales son responsables de infección humana: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*; el género *Mycoplasma* tiene al menos 13 especies que infectan al humano (9). Los ureaplasmas fueron originalmente denominados micoplasmas de cepas T (“tiny” : diminutas) por el tamaño de las colonias que formaban en agar (Tabla 1).

## TRANSMISIÓN

La infección por *M. pneumoniae* se transmite por medio de secreciones respiratorias infectadas y el germen llega al árbol respiratorio a través de pequeñas gotas aerosolizadas procedentes de un contacto cercano (9). De manera opuesta a lo que ocurre en la mayoría de infecciones respiratorias virales, clínicamente manifiestas 1 a 3 días post infección, los micoplasmas tienen un periodo de incubación de aproximadamente 2 a 3 semanas (10).

## PATOLOGÍA

Debido a la baja severidad y mortalidad de la neumonía por *Mycoplasma*, existe relativamente poca información acerca de sus hallazgos patológicos. Enfermedades tales como la drepanocitosis o la hipogammaglobulinemia predisponen a un incremento en su severidad y mortalidad; por lo tanto, algunos de los datos patológicos podrían estar influenciados por la presencia de condiciones subyacentes.

En muestras de biopsia pulmonar, se ha evidenciado que la inflamación compromete fundamentalmente traquea, bronquiolos y tejido peribronquial; hay gran cantidad de exudado purulento con abundantes polimorfonucleares en la luz del árbol respiratorio y presencia de cambios metaplásicos en el revestimiento bronquial. En modelos animales inoculados con *Mycoplasma pneumoniae* inicialmente se produce una parálisis ciliar, seguida de su destrucción y posterior descamación total del epitelio ciliado hacia la luz (11).

En circunstancias específicas, la distinta citopatología se correlaciona con las especies infectantes de *Mycoplasma*, el número de micoplasmas adherentes, la duración del periodo de incubación, la inducción de citoquinas proinflamatorias, así como la edad y estado inmune del paciente (1).

## INMUNOLOGÍA

Los micoplasmas estimulan activamente varios componentes del sistema inmune, actuando como activadores policlonales de células B y células T e induciendo varias citoquinas, incluyendo el factor estimulante de las colonias granulocito-macrófago e interferón. En el curso de la infección micoplásmica se producen varios tipos de anticuerpos, algunos de los cuales tienen función neutralizante; sin embargo, otros parecen ser autoanticuerpos que incluyen aglutininas contra pulmón, cerebro y músculo liso, que podrían explicar en parte el compromiso sistémico. Las autoaglutininas mejor estudiadas son las isohemaglutininas frías, capaces de aglutinar eritrocitos a 4°C (1).

El *M. pneumoniae* podría estimular un proceso inmunopatológico en los pulmones, que probablemente involucre daño epitelial y cause disfunción ciliar mediante la generación de IgE específica o citoquinas inflamatorias. Los resultados de estudios in vitro han demostrado que cuando una línea celular humana es infectada por *M. pneumoniae* se libera un grupo de interleuquinas (IL), principalmente tipo 2. En un modelo murino, la infección respiratoria por *M. pneumoniae* fue asociada con

**Tabla 1.** Propiedades de los mollicutes representativos.  
Dybvid, 1996.

Organismo	Tamaño del genoma (kb)	Hábitat	Grupo filogenético
<i>Acholeplasma</i>			
<i>laidlawii</i>	1600	Animales	Acholeplasma
<i>oculi</i>	1600	Animales	Acholeplasma
<i>Anaeroplasma spp.</i>	1600	Animales	Acholeplasma
<i>Asteroleplasma</i>			
<i>anaerobium</i>	1700	Cerdo	Asteroleplasma
<i>Entomoplasma</i>			
<i>ellyphniae</i>	900	Insectos	Mycoides
<i>Mesoplasma</i>			
<i>florum</i>	1600	Plantas, Insectos	Mycoides
<i>lactucae</i>	900	¿Plantas?	Mycoides
<i>Mycoplasma</i>			
<i>arthritidis</i>	840	Roedores	Hominis
<i>bovis</i>	1100	Vaca	Fermentans
<i>capricolum</i>	1100	Cabra	Mycoides
<i>fermentans</i>	1160	Humano	Fermentans
<i>flocculare</i>	1200	Cerdo	Hyorhinae
<i>gallisepticum</i>	1000	Aves	Pneumoniae
<i>genitalium</i>	580	Humano	Pneumoniae
<i>hominis</i>	700	Humano	Hominis
<i>hyopneumoniae</i>	1100	Cerdo	Hyorhinae
<i>hyorhinae</i>	820	Cerdo	Hyorhinae
<i>iowae</i>	1300	Aves	Pneumoniae
<i>mobile</i>	780	Peces	Hyorhinae
<i>mycoides</i>	1300	Vaca, Cabra	Mycoides
<i>pneumoniae</i>	816	Humano	Pneumoniae
<i>pulmonis</i>	950	Roedores	Fermentans
<i>salivarium</i>	900	Humano	Hominis
<i>Spiroplasma</i>			
<i>citri</i>	1400-1800	Plantas, Insectos	Spiroplasma
<i>Ureaplasma</i>			
<i>urealyticum</i>	800-900	Humano	Pneumoniae

hiperreactividad bronquial y supresión de interferón  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ). En otro modelo similar, especies vivas y muertas de *M. pneumoniae* generaron en el tracto respiratorio citoquinas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral $\gamma$ ), citoquinas tipo 1 (IFN $\gamma$ ) y tipo 2 (IL-6) y quimoquinas  $\gamma$  (IL-8) y  $\gamma$  (proteína inflamatoria tipo 1a del macrófago) (<sup>2</sup>). En modelos humanos, los niveles de IL-2 e IL-4, así como la relación IL-4/IFN $\gamma$  en lavado bronquioalveolar fueron significativamente mayores en niños con infección por *M. pneumoniae* que en los controles, lo que sugiere un predominio de la

respuesta mediada por citoquinas semejantes a las tipo 2 (<sup>3</sup>).

Existe también evidencia clínica y experimental que sugiere que la respuesta inmune individual a *M. pneumoniae* podría variar, y que la severidad de la enfermedad podría estar relacionada al grado de respuesta. El nivel de inmunidad mediada por células del huésped podría alterar entonces el patrón patológico de la enfermedad: a más vigorosa la respuesta inmune mediada por células y citoquinas, más severo el daño tisular. La inmunidad del huésped

probablemente no bloquee de manera efectiva la adherencia celular del mycoplasma, lo que explicaría en parte las altas tasas de reinfección observadas en los pacientes.

Las adhesinas presentan una extensa homología de secuencia con las proteínas estructurales de mamíferos, este mimetismo molecular explicaría la posibilidad de los micoplasmas de provocar eventos autoinmunes. Los micoplasmas podrían servir como mitógenos de células B y células T e inducir enfermedad autoinmune a través de la activación de células T autoreactivas o células B policlonales. Se ha demostrado además que un superantígeno derivado del *Mycoplasma arthritidis* -patógeno de roedores- induce manifestaciones crónicas de enfermedad y artritis, sugiriéndose que puedan existir en micoplasmas de origen humano moléculas semejantes al superantígeno capaces de provocar patología autoinmune y otras inflamatorias (7).

## **PATOGENESIS**

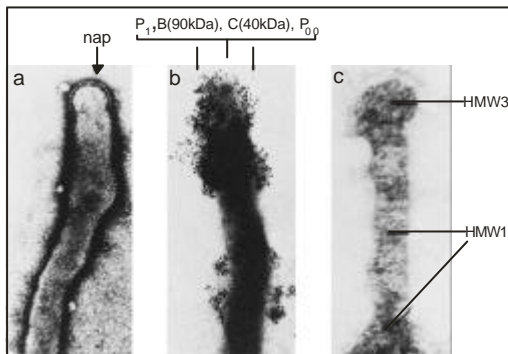
Muchos micoplasmas patogénicos desarrollan organelas periféricas polares prominentes y especializadas que median su unión a las células objetivo del huésped. Estas estructuras periféricas son complejas, compuestas de una red de proteínas interactivas-denominadas adhesinas- y de proteínas accesorias de adherencia (Figura 4) (14). Estas últimas cooperan estructural y funcionalmente para movilizar y concentrar las adhesinas en la organela permitiendo la colonización micoplásmica de membranas mucosas y de la superficie de células eucarióticas. Parece que la citoadherencia es el paso inicial en el proceso de virulencia de los micoplasmas patogénicos; esta interacción se realizaría a través de los glucolípidos sialoconjugados y sulfatados de las células mucosas (Figura 5).

El *M. pneumoniae* presenta gran afinidad por el epitelio respiratorio, se adhiere a la base de las células epiteliales ciliadas, actúa localmente causando destrucción tisular y parece producir la mayoría de sus cambios fisiológicos y citolíticos mientras permanece en el extracelular.

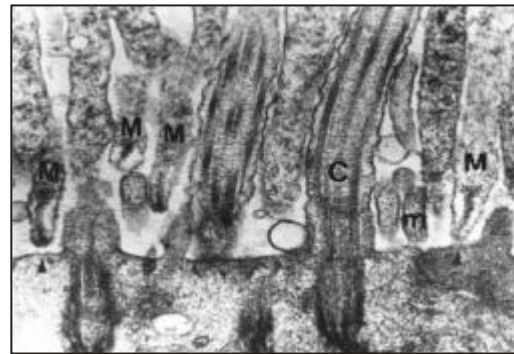
Elabora productos citotóxicos como peróxido de hidrógeno y anión superóxido, y su acumulación es la probable causa de la toxicidad celular. La parálisis de los cilios respiratorios, otra consecuencia de la infección por *M. pneumoniae*, podría explicar la tos irritante que frecuentemente persiste por días o semanas después de la recuperación de la enfermedad aguda (9).

Otras propiedades biológicas de los micoplasmas que han sido implicados como determinantes de virulencia son: 1) competencia por el consumo de nutrientes o precursores biosintéticos, lo que altera la función y mantenimiento del huésped; 2) existencia de capas o estructuras de material pseudocapsular y superficie densa en electrones, que incrementa la integridad de la superficie micoplásmica y le confiere propiedades inmunoregulatoras; 3) variación antigénica y de fase de alta frecuencia, que determina la diversidad de superficie y posiblemente evite las defensas inmunes del huésped; 4) secreción o introducción de enzimas micoplásmicas, como fosfolipasas, ATPasas, hemolisinas, proteasas y nucleasas en el ambiente celular del huésped, que conduce a una alteración tisular localizada, así como desorganización y aberraciones cromosómicas; y 5) alojamiento intracelular, que a través del secuestro de micoplasmas, establece estados crónicos o latentes, y evade mecanismos inmunes micoplasmicidas y farmacoterapias selectivas. En base a sus múltiples actividades biológicas, se ha planteado la posible actividad de los micoplasmas como cofactores de enfermedad en artritis, neoplasias, SIDA, etc (7).

En el pasado, la imposibilidad de aislar *M. pneumoniae* por cultivo de especímenes clínicos no respiratorios condujo a la conclusión que el organismo no llegaba al epitelio del tracto respiratorio; se postulaba entonces que las complicaciones extrapulmonares eran el resultado de reacciones inmunes cruzadas o causadas por una toxina no identificada. A través del uso de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) se ha identificado al *M. pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo y suero, corroborándose su diseminación. Los efectos de la reacción cruzada de anticuerpos se mantienen como el



**Figura 4.** a) Microfotografía electrónica de la organela periférica polar especializada de *M. pneumoniae*, b) aglomeramiento de las proteínas relacionadas a citoadherencia en el extremo de la organela, y c) patrón estructural semejante a citoesqueleto, con distintos filamentos vesiculares. Baseman, 1997.



**Figura 5.** Microfotografía electrónica de anillo traqueal de hámster infectado con *M. pneumoniae*. Nótese la orientación de los micoplasmas, a través de sus organelas periféricas especializadas, que les permite una asociación cercana con el epitelio respiratorio (M, micoplasma; m, microvilli; C, cilio). Baseman, 1997.

mecanismo propuesto para la hemólisis y las manifestaciones cutáneas (9).

## NUEVAS PERSPECTIVAS

El *M. pneumoniae* clásicamente ha sido considerado un organismo extracelular. Sin embargo, la dilucidación de su estructura genómica sugiere fuertemente que podría haber estado sujeto a un proceso de evolución genética reductiva, característico de bacterias intracelulares. Estudios recientes en *Mycoplasma pneumoniae* ofrecen evidencia preliminar de su probable capacidad invasiva celular así como nuevas luces sobre su potencial patogénico en la infección del huésped (15).

El tamaño del genoma de *Mycoplasma pneumoniae* (816 kb) sugiere que su forma de vida es probablemente más cercana a los parásitos celulares obligados que a los organismos de vida libre. La reducción del número de genes claramente expresa la dependencia de un genoma huésped; además, la pérdida de secuencias de codificación ha sido considerada como consecuencia de una estadía intracelular prolongada. La especie más cercana al *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, es un reconocido patógeno intracelular facultativo y constituye el

organismo autorreplicativo más pequeño (580 kb), cuya totalidad de genes están contenidos en el genoma de *M. pneumoniae*; esto último sugiere que *M. genitalium* podría ser el resultado de una reducción posterior del genoma de aquél. Además, *M. pneumoniae* muestra resistencia antibiótica de manera muy infrecuente, tal como los parásitos intracelulares obligados; la naturaleza intracelular reduciría la habilidad de adquirir genes de resistencia mediante transferencia horizontal. En resumen, existen características fisiológicas básicas de *M. pneumoniae* que sugieren fuertemente una forma de vida intracelular (14).

Se sabe que *M. penetrans* invade las células de mamíferos ligándose selectivamente a la fibronectina del huésped y estimulando la reestructuración de los componentes del citoesqueleto del mismo, como los microfilamentos de actina y microtúbulos; en contraste, hasta la actualidad nada se conoce acerca del proceso por el cual *M. pneumoniae* ingresa al citoplasma del huésped. Por otro lado, es bien conocida la habilidad *in vitro* de *M. pneumoniae* de inducir estrés oxidativo y daño de la membrana celular del huésped.

La literatura médica siempre ha considerado al *M. pneumoniae* como un organismo

extracelular, basada en su cultivo en medios libres de células y la dificultad para determinar su localización intracelular en el epitelio respiratorio. No obstante, los medios de cultivo para *M. pneumoniae* son altamente complejos, y se requieren aminoácidos, nucleótidos y otros factores de crecimiento para su multiplicación. El conocimiento convencional sugiere que estos factores de crecimiento podrían estar disponibles en la superficie celular, favoreciéndose su consumo a través de íntimas interacciones entre el mycoplasma y la membrana celular del huésped, mediada por la organela terminal específica. Ante la difícil obtención de muchos de estos nutrientes fuera de las células (particularmente en competencia con otros organismos que colonizan la mucosa nasofaríngea) no se puede descartar la adquisición directa de nutrientes del interior de la célula.

Por consiguiente, la evidencia obtenida en estudios recientes <sup>(15-17)</sup> sugiere que el concepto general de *M. pneumoniae* como patógeno extracelular de vida libre debe ser revisado. La patogenicidad de *M. pneumoniae* podría ser ejemplo de un proceso adaptativo que comprende pérdida génica. Desde luego, la evasión a las respuestas inmunológicas del huésped podría ser un beneficio inmediato de su comportamiento intracelular. A largo plazo, la intracelularidad podría explicar el común hallazgo de detección prolongada de *M. pneumoniae* en secreciones del tracto respiratorio aún después de la terapia exitosa, y podría contribuir a la permanencia del microorganismo en tejidos no respiratorios. La probable localización intracelular de *M. pneumoniae* durante el proceso infeccioso podría ser considerada como un excelente ejemplo de la emergencia de nuevas habilidades patogénicas durante la coevolución microorganismo-huésped a largo plazo; en efecto, estas capacidades patogénicas probablemente han emergido simultáneamente como causa y consecuencia de un proceso de evolución genética reductiva.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferwerda A, Moll HA, De Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Eur J Pediatr* 2001;160:483-91.
2. Delgadillo M. Infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Estudio en 46 pacientes pediátricos en el hospital La Victoria (Bogotá). *PEDIATRIA*, Volumen 33 N° 1 (1998). [http://www.encolombia.com/infeccion\\_pediatria33-1.htm](http://www.encolombia.com/infeccion_pediatria33-1.htm) (Consulta: 20 enero 2004).
3. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Editors. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. Churchill Livingstone 2000.
4. Hammerschlag MR. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Op Infect Dis* 2001;14:181-6.
5. Howard K. *Mycoplasma pneumoniae*: the mystery bug. Microbial Pathogenesis BI 330 A. Middlebury Collage. Created on February 12, 1999. <http://s99.middlebury.edu/BI330A/projects/Howard/Mpneumoniae.html> (Consulta: 22 enero 2004).
6. Dybvig K, Voelker LL. Molecular biology of mycoplasmas. *Annu Rev Microbiol* 1996;50:25-57.
7. Baseman JB, Tully JG. Mycoplasmas: Sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety. *Emerg Infect Dis* 1997;3:21-32.
8. Woese CR. Bacterial evolution. *Microbiol Rev* 1987; 51:221-71.
9. Weiner LB, McMillan JA. *Mycoplasma pneumoniae*. En: Long S, Prckering L, Prober C, ed. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed, Elsevier.Orlando, Florida. 2003;1005-10.
10. File TM, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect Dis Clin of North Am* 1998;3:569-92.
11. Gutierrez Saravia E. Neumonía por Mycoplasma. En: Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño, 3era ed, Editorial Panamericana 1998;283-92.
12. Principi N, Esposito S. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in paediatric patients. *Curr Op Infect Dis* 2002;15:295-300.
13. Koh YY, Park Y, Lee HJ, Kim CK. Levels of interleukin-2, interferón  $\gamma$ , and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatrics* 2001;107:e39.
14. Baseman JB, Reddy SP, Dallo SF. Interplay between mycoplasma surface proteins, airway cells, and the protean manifestations of mycoplasma-mediated human infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:S137-44.
15. Meseguer MA, Álvarez A, Rejas MT, Sánchez C, Pérez-Díaz JC, Baquero F. *Mycoplasma pneumoniae*: a reduced-genome intracellular bacterial pathogen. *Infect Genet Evol* 2003;3:47-55.
16. Dallo, SF, Baseman, JB. Intracellular DNA replication and long-term survival of pathogenic mycoplasmas. *Microb Pathog* 2000;29:301-9.
17. Winner F, Rosengarten R, Citti C. In vitro cell invasion of *Mycoplasma gallisepticum*. *Infect Immun* 2000;68:4238-44.

Correspondencia:  
Dr. Jimmy Carreazo Pariasca  
E-mail: jcmh97@hotmail.com