



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS

POSGRADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

**“Evaluación del perfil de resistencia a antibióticos de
Mycoplasma y *Ureaplasma spp.* en muestras de pacientes del
estado de Sinaloa”**

TESIS

QUE PRESENTA

ING. SHIRLEY MARIANA VALDEZ FÉLIX

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO(A) EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

DIRECTOR(ES)

DR. SERGIO ALONSO DURÁN PÉREZ

DR. JOSÉ GUADALUPE RENDÓN MALDONADO

CULIACÁN DE ROSALES, SINALOA, MÉXICO A NOVIEMBRE DE 2024.



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



DEDICATORIA

A mi familia, por su amor incondicional, apoyo inquebrantable y por ser mi fuente de fortaleza durante este camino académico.

A mis amigos, por acompañarme en cada paso de este viaje, por los momentos de risas, apoyo y por ser mi red de confianza.

A mis mentores, por compartir su sabiduría, por su paciencia y por guiarme en este proceso, siempre brindándome su valioso consejo.

A mis padres, por ser mi inspiración diaria, por mostrarme que no hay sueños imposibles y que con esfuerzo todo es alcanzable.

A mis abuelos, por su ejemplo de vida, por enseñarme a ser fuerte y perseverante, y por inspirarme a seguir aprendiendo cada día.

A mi abuelita Rafaela Jiménez, quien, aunque ya no está conmigo, sigue presente en cada uno de mis logros. Gracias por ser luz en los momentos más oscuros.

Me dedico este trabajo como un recordatorio de que con esfuerzo y pasión se pueden alcanzar metas que parecían imposibles. A la persona que era cuando comencé este camino, a la que fui durante el proceso, y a la que soy hoy. Cada paso me ha hecho más fuerte y sabia.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mis profesores y tutores, en especial los Dr. José Guadalupe Rendon Maldonado, el Dr. Sergio Alonso Durán Pérez, también el Dr. Rogelio Lagarde y la Dra. Samantha Benítez, por su invaluable guía y apoyo a lo largo de esta investigación, por su dedicación y compromiso en mi formación académica. Sus consejos y enseñanzas fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A mi familia, por su amor incondicional y por creer en mí en todo momento. A mis padres, José Valdez y Livier Félix, y mis abuelos Javier Félix y Livier Vizcarra, quienes con su apoyo constante hicieron posible que alcanzara este logro. Este trabajo es también suyo. También quiero dedicar este esfuerzo a mis hermanas, Vierly y Sheily por ser mi mayor fuente de motivación y fortaleza. Sin su apoyo y confianza, no hubiera sido posible llegar hasta aquí. Y a mi pareja, por ser un gran pilar de apoyo, por entender las largas horas de trabajo y por motivarme a seguir adelante en los momentos difíciles.

Agradezco a todas las personas que, de una u otra forma, contribuyeron a la realización de esta tesis. A mis compañeros de estudio Efrén, Thania, Carolina, Fernando y Valeria quienes se convirtieron en mis amigos, algunos incluso en familia al brindarme un lugar en su casa y mesa al ser la única foránea de la generación, por su apoyo incondicional y por recordarme siempre la importancia del equilibrio entre el esfuerzo y el bienestar.

Extiendo mi gratitud al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por brindarme los recursos y el ambiente propicio para el desarrollo de mi investigación. Esta tesis es un reflejo del compromiso que he adquirido con la excelencia académica de nuestra institución.

A Dios, fuente de toda sabiduría y conocimiento, gracias por iluminar mi camino y brindarme la fortaleza en cada paso de este largo recorrido. Mi gratitud eterna por tu constante presencia en mi vida.

ÍNDICE GENERAL

	Página
ACTA DE REVISIÓN DE TESIS DE POSGRADO	3
ÍNDICE DE FIGURAS	9
ÍNDICE DE CUADROS	11
I.....RESUMEN	15
II. ABSTRACT	16
III. INTRODUCCIÓN	17
3.1. Infecciones de Transmisión Sexual (ITS)	17
3.2. Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) por <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	18
3.3. <i>Mycoplasma</i>	18
3.4. <i>Ureaplasma</i>	21
3.5. Sensibilidad de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> ante antibióticos	22
IV. MARCO TEORICO	24
4.1. <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	24
4.3. División celular en <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	29
4.3.1. Regulación del proceso de división celular	31
4.4. Epidemiología	33
4.5. Patogénesis	35
4.6. Síndromes clínicos	38
4.7. <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> como patógenos humanos	40
4.7.1. Historia clínica	40
4.7.2. Mecanismo de infección y evasión del sistema inmune	41
4.7.3. Factores de virulencia	42
4.7.4. Adhesión y motilidad	42
4.8. ITS por <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	44
4.8.1. Uretritis	44
4.8.2. Cervicitis	45
4.8.3. Vulvitis	46
4.8.4. Enfermedad pélvica inflamatoria	46

4.8.5. Salpingitis	47
4.8.6. Endometritis	47
4.8.7. Aborto.....	48
4.8.8. Fiebre puerperal.....	48
4.8.9. Infección periprostésica	49
4.8.10. Artritis séptica.....	49
4.8.11. Ventriculitis asociadas a drenaje extraventricular.....	49
4.8.12. Absceso pélvico	50
4.8.13. Vaginosis bacteriana.....	50
4.8.15. Meningitis neonatal	50
4.9. Incidencia	51
4.10. Resistencia a antibióticos.....	52
4.10.1. Resistencia a antibióticos de elección	52
4.10.1.1. Resistencia intrínseca	52
4.10.1.2. Resistencia adquirida	53
4.10.2. Mecanismo de resistencia	54
4.10.2.1. Mecanismos de resistencia a quinolonas.....	54
4.10.2.2. Mecanismos de resistencia por mutaciones cromosómicas.....	55
4.10.2.3. Mecanismos de resistencia por reducción de las concentraciones intacitoplasmáticas	55
4.10.2.4. Mecanismos de resistencia por genes de resistencia mediados por plásmidos	56
4.11. Antecedentes.....	57
V. JUSTIFICACIÓN.....	60
VI. HIPÓTESIS	61
VII. OBJETIVOS.....	62
7.1. Objetivo general	62
Relacionar las especies <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> con los perfiles de resistencia a antibióticos	62
7.2. Objetivos específicos	62

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS	63
8.1. Diseño experimental	63
8.1.1. Criterios de inclusión	63
8.2. Extracción de ADN	63
8.3. PCR para la identificación de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	64
8.4. Análisis estadístico	65
IX. RESULTADOS	67
9.1. Determinación de la infección por <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	67
9.2. Determinación de la infección individual por <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	71
9.3. Determinación de las coinfecciones por <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	73
9.4. Perfil de resistencia a antibióticos	77
9.5- Relación de las especies presentes en la región de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> con los perfiles de resistencia a antibióticos.	87
X. DISCUSIÓN.....	116
9.1. Determinación de la infección por <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	116
9.2. Determinación de la infección individual por <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	117
9.3. Determinación de las coinfecciones por <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i>	117
9.4. Perfil de resistencia a antibióticos	118
XI. CONCLUSIONES	119
XII. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO	120
XIII. BIBLIOGRAFÍA	121
XIV. ANEXOS	137
XV. SIGLAS Y ABREVIACIONES.....	138

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Fotomicrografía electrónica de transmisión de <i>Mycoplasma</i>	20
2	Esquema representativo del operón de división celular de <i>M. genitalium</i>	32
3	Amplificación de muestras con infecciones por <i>M. hominis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>U. urealyticum</i> y <i>U. parvum</i>	68
4	Incidencia de las especies de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> en muestras clínicas del estado de Sinaloa.....	70
5	Incidencia individual de las especies de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> en muestras clínicas del estado de Sinaloa.....	72
6	Incidencia de las coinfecciones encontradas en muestras clínicas del estado de Sinaloa.....	76
7	Perfil de resistencia a antibióticos correspondientes a los de tipo macrólidos.....	80
8	Perfil de resistencia a antibióticos correspondientes a los de tipo estreptogramina.....	81
9	Perfil de resistencia a antibióticos correspondientes a los de tipo tetraciclina.....	82

10	Perfil de resistencia a antibióticos correspondientes a los de tipo fluoroquinolonas.....	83
11	Número de antibióticos a los que se presenta sensibilidad, agrupados por conjuntos de tres antibióticos.....	84
12	Número de antibióticos a los que se presenta resistencia intermedia, agrupados por conjuntos de tres antibióticos.....	85
13	Número de antibióticos a los que se presenta resistencia, agrupados por conjuntos de tres antibióticos.....	86

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Página
1 Enfermedades causadas por <i>M. pneumoniae</i> , y algunas de las enfermedades causadas por <i>M. hominis</i> , <i>M. genitalium</i> y <i>U. urealyticum</i>	25
2 Características distintivas de <i>Mollicutes</i>	26
3 Primers para la determinación de especies de <i>Mycoplasma</i> y/o <i>Ureplasmas</i> de las muestras a analizar.....	66
4 Incidencia de las especies de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> en muestras clínicas del estado de Sinaloa.....	69
5 Incidencia individual de las especies de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> en muestras clínicas del estado de Sinaloa.....	71
6 Incidencia en las coinfecciones de cada una de las especies de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> en muestras clínicas del estado de Sinaloa.....	74
7 Incidencia de las coinfecciones encontradas en muestras clínicas del estado de Sinaloa.....	75
8 Perfil de resistencia antibióticos.....	79
9 Modelo de regresión logística acorde a los antibióticos que presentan relación estadísticamente significativa y cuales no presentan esta relación.....	88

10	Modelo de regresión logística para claritromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.....	89
11	Razón de momios de claritromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	90
12	Modelo de regresión logística para josamicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.....	91
13	Razón de momios de josamicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	92
14	Modelo de regresión logística para azitromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.....	93
15	Razón de momios de azitromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	94
16	Modelo de regresión logística para eritromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.....	96
17	Razón de momios de eritromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	97
18	Modelo de regresión logística para ciprofloxacino, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.....	98
19	Razón de momios de ciprofloxacino, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	99
20	Modelo de regresión logística para ofloxacino, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.....	100

21	Razón de momios de ofloxacino, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	101
22	Modelo de regresión logística para las coinfecciones con ofloxacino.....	103
23	Razón de momios de las coinfecciones con ofloxacino, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	104
24	Modelo de regresión logística para las coinfecciones con doxiciclina.....	105
25	Razón de momios de las coinfecciones con doxiciclina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	106
26	Modelo de regresión logística para las coinfecciones con azitromicina.....	107
27	Razón de momios de las coinfecciones con azitromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	108
28	Razón de momios de las coinfecciones con pristinamicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	109
29	Modelo de regresión logística para las coinfecciones con eritromicina.....	110
30	Razón de momios de las coinfecciones con eritromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	111
31	Modelo de regresión logística para las coinfecciones con ciprofloxacino.....	112

32	Razón de momios de las coinfecciones con ciprofloxacino, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	113
33	Modelo de regresión logística para las coinfecciones con claritromicina.....	114
34	Razón de momios de las coinfecciones con claritromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.....	115

I. RESUMEN

Las especies del género *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, pertenecientes a la clase *Mollicutes*, son las bacterias más pequeñas que se conocen hasta la fecha. La ausencia de pared celular, un genoma pequeño y una capacidad biosintética limitada pueden explicar su estilo de vida saprófito, la sensibilidad a los factores ambientales y la resistencia a los antimicrobianos; *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* y *Mycoplasma hominis* que están asociadas con infecciones en el tracto genital tanto de hombres como mujeres. Este proyecto tiene como objetivo relacionar las especies *Mycoplasma* y *Ureaplasma* con los perfiles de resistencia a antibióticos. En este estudio se analizaron cuatro especies de *Mollicutes*, específicamente *U. parvum*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* y *M. hominis*, para su identificación mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), en las muestras de exudados cérvico-vaginales en mujeres y uretrales en hombres, posteriormente, se llevó a cabo el perfil de resistencia a antibióticos utilizando un kit *Mycoplasma IST 3* de bioMérieux, donde fueron analizados 9 antibióticos, con los resultados obtenidos se realizaron los análisis estadísticos correspondientes. Los resultados arrojaron que el microorganismo identificado con mayor frecuencia fue *U. urealyticum* con un 80.59% y la coinfección más frecuente fue de *U. urealyticum* con *U. parvum* siendo de 59.13%. Hay un mayor número de cepas de *Ureaplasma* que presentan resistencia a los antibióticos comparado con *Mycoplasma*. Se presentó una elevada resistencia a fluoroquinolonas, específicamente a ciprofloxacino y ofloxacino; y mayor susceptibilidad a antibióticos de tetraciclina, que fueron doxiciclina y tetraciclina. Con lo cual se concluyó que existe una tendencia a una relación estadísticamente significativa con la resistencia a antibióticos de la de coinfección de *M. hominis* – *U. urealyticum*.

(**Palabras clave:** *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, resistencia a antibióticos, especies patógenas).

II. ABSTRACT

The species of the *Mycoplasma* and *Ureaplasma* genus, belonging to the class *Mollicutes*, are the smallest bacteria known to date. The absence of a cell wall, a small genome, and limited biosynthetic capacity may explain their saprophytic lifestyle, sensitivity to environmental factors, and resistance to antimicrobials. *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, and *Mycoplasma hominis* are associated with infections in the genital tract of both men and women. This project aims to relate *Mycoplasma* and *Ureaplasma* species to antibiotic resistance profiles. In this study, four species of *Mollicutes* were analyzed, focusing on *U. parvum*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*, and *M. hominis* for identification through Polymerase Chain Reaction (PCR) in cervico-vaginal exudate samples. Subsequently, the antibiotic resistance profile was determined using a Mycoplasma IST 3 kit from bioMérieux, where nine antibiotics were analyzed. Based on the obtained results, statistical analyses were carried out, which showed that the microorganism with the highest frequency was *Ureaplasma urealyticum* with 80.59%, and the most common co-infection frequency was between *U. urealyticum* and *U. parvum*, at 59.13%. There is a higher number of *Ureaplasma* strains presenting resistance to antibiotics compared to *Mycoplasma*. A high resistance to fluoroquinolones, specifically ciprofloxacin and ofloxacin, was observed, as well as greater susceptibility to tetracycline antibiotics, namely doxycycline and tetracycline. It was concluded that there is a statistically significant relationship between antibiotic resistance and co-infection by *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*.

(Keywords: *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *antibiotic resistance*, *pathogenic species*).

III. INTRODUCCIÓN

3.1. Infecciones de Transmisión Sexual (ITS).

Sabemos que existen más de 30 bacterias, parásitos y virus diferentes que se transmiten por medio de contacto sexual. Según las actuales estimaciones de la OMS, cerca de 38 millones de personas sexualmente activas de entre 15 a 49 años, en las Américas, poseen una Infección de Transmisión Sexual (ITS) fácilmente curable, como clamidia, gonorrea, sífilis y/o tricomoniasis (Munain, 2019). Las ITS pueden llegar a tener significativas consecuencias para la salud, teniendo síntomas en los genitales, algunas complicaciones durante el embarazo, infertilidad, incremento en la probabilidad de contraer VIH y también efectos psicosociales (Munain, 2019).

A nivel mundial, los esfuerzos de parar la epidemia de ITS están regidos por la Estrategia Mundial de la Salud del Sector de Salud de las ITS, 2017-2022, que brinda objetivos, acciones prioritarias y metas. Mientras que, hablando regionalmente, el Plan de Acción para la Prevención y el Control del VIH y de las ITS 2017-2022 respalda una respuesta acelerada, dirigida, más eficaz, renovadora y sostenible por los países de las Américas, guiando el camino hacia el objetivo de finalizar las epidemias de SIDA y de las ITS reconocidas como problemas de salud pública para 2030 (Tirado M., 2022).

Diversos centros de atención de salud de países en desarrollo no poseen el equipo y el personal capacitado que son esenciales para el diagnóstico etiológico de las ITS por medio del empleo de pruebas de laboratorio para lograr identificar el agente etiológico de infecciones (López P. A., *et al*, 2015); Sin embargo, como método de respaldo en los lugares en los que no se tenga disposición de laboratorio, ni de pruebas para diagnóstico, se debe promover un método que tiene como base el manejo sindrómico de las personas afectadas con ITS (López P. A., *et al*, 2015).

En el método de conducción sindrómico, el tratamiento posible y eficaz para las personas con infecciones de transmisión sexual tiene fundamento en el uso de diagramas de flujo por algoritmos, para los síndromes de infecciones (López P. A., *et al*, 2015). Los diagramas formulan el diagnóstico de los usuales síndromes de ITS, que actualmente

brindan tratamientos que son apropiados para las características de cada país y recomiendan la administración acorde a las parejas sexuales (López P. A., *et al*, 2015). Estos diagramas están basados preferentemente en los datos etiológicos locales y de sensibilidad a los antimicrobianos; En caso de no haberlos, deberán seguirse las recomendaciones de tratamiento de la OMS (López P. A., *et al*, 2015).

3.2. Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

Hay infecciones tales como la uretritis, la cervicitis y la faringitis que son transmitidas por medio de contacto sexual pero que también pueden ser ocasionadas con más frecuencia por *Chlamydia*s y con menor probabilidad a *Mycoplasma* y algunas especies de *Ureaplasma* (Pendás, B., *et al.*, 2013). De igual manera estas últimas pueden ocasionar vulvitis, salpingitis, uretritis, enfermedad pélvica inflamatoria, aborto, endometritis, fiebre puerperal, septicemias (Pendás, B., *et al.*, 2013).

Algunos microorganismos, en ocasiones suelen causar cervicitis no gonocócica por contacto sexual en mujeres, y uretritis, proctitis y faringitis en ambos sexos, donde están incluidos los microorganismos de interés para este estudio, que son *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. genitalium* y *M. hominis*, que es el agente causal de infecciones urogenitales en las mujeres, pero no en los hombres, y los especies del último género mencionado pueden causar infecciones que no son transmitidas sexualmente (Pendás, B., *et al.*, 2013).

3.3. *Mycoplasma*

Los *Mycoplasma* son bacterias que carecen de pared celular y se conocen más de 100 especies de estas. Pertenecen a la clase *Mollicutes*, contienen genomas pequeños y tienen un contenido del 18-40% de GC (Waites, K. B., *et al.*, 2001). Debido a la carencia de pared celular, no presentan sensibilidad a los antibióticos que funcionan mediante el bloqueo de la síntesis de la pared celular, tales como la penicilina y otros antibióticos betalactámicos (Waites, K. B., *et al.*, 2001).

El ADN de *Mycoplasma* oscila entre 580 y 1380 kbp. Varias especies son patógenas para los seres humanos, incluido *M. pneumoniae*, el agente causal de la neumonía atípica

grave y otras enfermedades respiratorias, y se cree que está asociado con la enfermedad pélvica inflamatoria (Waites, K. B., *et al.*, 2001). Algunos causan o contribuyen a ciertos tipos de cáncer, que se cree que puede estar relacionado con las concentraciones de colesterol asociados a con el riesgo de contraer ciertos tipos de cáncer (Razin, S., *et al.*, 2010). El colesterol es esencial para que las especies de *Mycoplasma* se reproduzcan, y también otros géneros de la misma especie, la temperatura óptima para la reproducción suele ser la de su huésped, como 37°C en humanos (Razin, S., *et al.*, 2010).

El análisis del ARN ribosómico 16S indicó claramente que el filo *Mollusca*, incluido *Mycoplasma*, estaba estrechamente relacionado con *Lactobacilli* o *Clostridium* del filo *Firmicutes* (Razin, S., *et al.*, 2010). *Mycoplasma* se encuentra con frecuencia en los laboratorios de investigación como contaminante de cultivos celulares. La contaminación ocurre a través del portador o debido a medios contaminados (Razin, S., *et al.*, 2010). Las células de *Mycoplasma* suelen tener un tamaño inferior a 1 µm, lo que las hace difíciles de detectar con microscopía convencional (Razin, S., *et al.*, 2010).

Se detecta más comúnmente mediante la tinción con colorante de Hoechst, que aparece como puntos irregulares en el citoplasma de las células infectadas (Judlin, P., 2003). Puede causar variaciones celulares, como variaciones en el metabolismo y el desarrollo celular, y las infecciones de gravedad logran destruir las líneas celulares (Judlin, P., 2003).

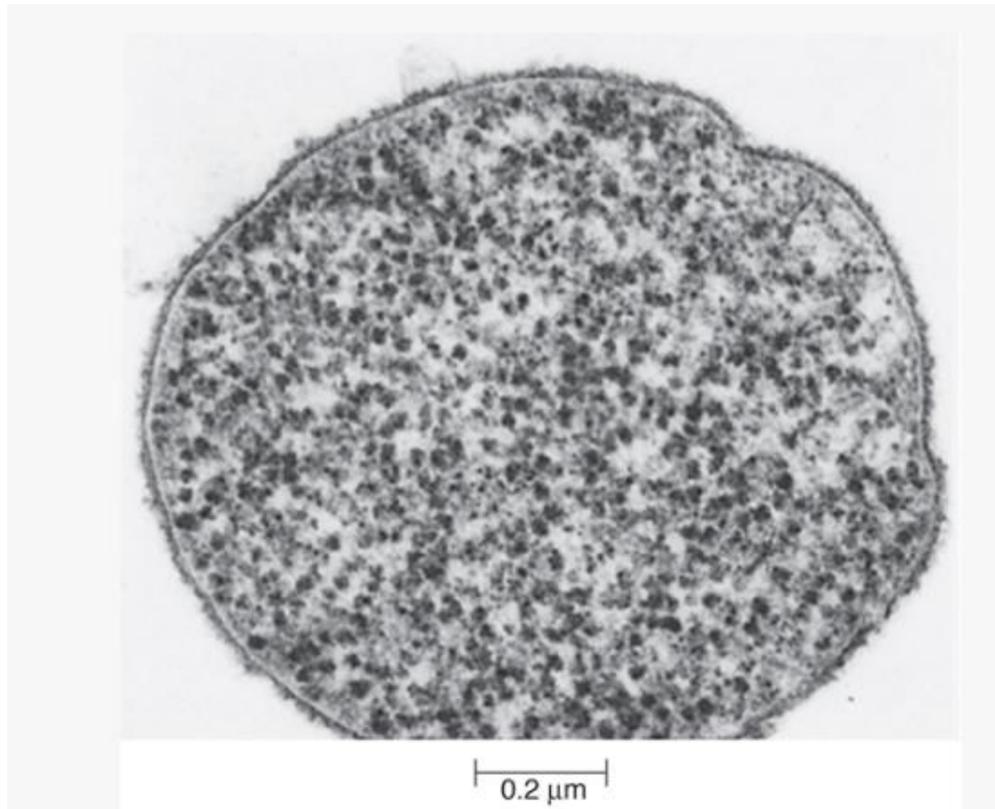


Figura 1. Fotomicrografía electrónica de transmisión de *Mycoplasma*. Puede observarse la ausencia de pared celular, lo que es una característica que distingue a, estas bacterias, también podemos ver el tamaño de la célula que es en extremo pequeño, aproximadamente de 0.2 μm de diámetro lo que concuerda con el tamaño típico de *Mycoplasma*. La fotomicroscopia también muestra una distribución granular interna, que representa el citoplasma y otras estructuras intracelulares, esta representación granular es frecuente en micrografías electrónicas de *Mycoplasma* por la población densa de ribosomas y carencia de organelos grandes. Fuente: Kenneth J. Ryan, C. George Ray, Sherris. Microbiología médica, 6e, 2010.

Estos microorganismos presentan características morfológicas, metabólicas y moleculares muy específicas; su importancia ha despertado el interés en el estudio de las enfermedades humanas, ya que se asocian a enfermedades agudas y crónicas, en algunos casos pueden ser mortales, en la práctica clínica diaria (Judlin, P., 2003). Su propagación en huéspedes es variada y ocurre en peces, reptiles, aves, mamíferos y humanos (Ljubin-Sternak, S., *et al.*, 2014). En estos últimos se han aislado de varios sitios anatómicos, tanto en individuos con distintas patologías como en individuos sanos (Ljubin-Sternak, S., *et al.*, 2014). Se ha observado en las vías respiratorias y genitourinarias, en complicaciones neurológicas y en la sangre. Ha recibido la mayor atención por su posible papel como cofactor en la progresión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Ljubin-Sternak, S., *et al.*, 2014).

3.4. *Ureaplasma*

Ureaplasma es el más prevalente de las bacterias en las ITS, aislado del tracto urogenital de hombres y mujeres. Hay 14 serotipos conocidos de *U. urealyticum*, divididos en dos especies biológicas: *U. parvum* y *U. urealyticum*. Además de las infecciones del tracto reproductivo y la infertilidad, *U. urealyticum* se ha asociado con resultados adversos del embarazo y trastornos neonatales como la enfermedad pulmonar crónica y la retinopatía del prematuro (Patel, M. A., *et al.*, 2010). La infección produce citocinas en el líquido amniótico que desencadenan un parto prematuro (Urdaneta, J., *et al.*, 2013). También se han informado infecciones genitales a tasas crecientes en pacientes infectados por el VIH, por lo que *Ureaplasma* puede ser un "cofactor" candidato en la patogenia del SIDA (Urdaneta, J., *et al.*, 2013).

La infección por bacteria *U. urealyticum* se confina a superficies mucosas del tracto urogenital inferior. Puede causar uretritis e infertilidad, en el caso de los hombres puede provocar alteraciones en la movilidad del espermatozoide y en las mujeres embarazadas causa daños al feto e incluso abortos, mientras que, en personas inmunodeprimidas, incluyendo a recién nacidos prematuros, puede causar infecciones invasivas de diferentes sistemas de órganos, como huesos, articulaciones y el sistema nervioso central (Gdoura, R., *et al.*, 2007).

Ureaplasma es una bacteria que se encuentra naturalmente en el tracto urinario y reproductivo de hombres y mujeres (Dhawan, B., *et al.*, 2012). Aunque no siempre se considera una ITS, si la colonia de *U. urealyticum* crece demasiado, puede causar irritación, malestar y puede aumentar el riesgo de infección con otras ITS (Dhawan, B., *et al.*, 2012). La infección se propaga esencialmente mediante el sexo vaginal o anal sin usar protección. *U. urealyticum* suele ser asintomático en las primeras etapas de la infección. (Dhawan, B., *et al.*, 2012); Sin embargo, cuando se presentan los síntomas, los hombres y las mujeres pueden experimentarlos de manera diferente (Dhawan, B., *et al.*, 2012).

En las mujeres, los síntomas incluyen inflamación de la uretra, dolor al orinar, secreción vaginal acuosa anormal, enrojecimiento e hinchazón alrededor de la vagina, mal olor vaginal y dolor en la parte inferior del abdomen (Gdoura, R., *et al.*, 2007). En los hombres, la sintomatología incluye malestar al orinar, inflamación de la uretra, secreción anormal y enrojecimiento e hinchazón alrededor del pene. Una infección por *Ureaplasma* que no es tratada incrementa el riesgo de desarrollar otros problemas de salud, como cálculos renales, parto prematuro y enfermedades respiratorias neonatales, y aumenta la probabilidad de contraer otras ITS, incluido el VIH (Dhawan, B., *et al.*, 2012).

3.5. Sensibilidad de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* ante antibióticos

M. hominis y *U. urealyticum* son agentes causales de uretritis no gonocócica (NUG), prostatitis, vaginosis bacteriana, endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria e infertilidad (Martínez, R. S., *et al.*, 2006). También pueden estar asociados con infecciones puerperales, infecciones del sistema nervioso y respiratorio neonatal y bajo peso al nacer (Martínez, R. S., *et al.*, 2006). Actualmente, los antimicrobianos más utilizados para el tratamiento de estas infecciones son los macrólidos, las tetraciclinas y las fluoroquinolonas, que presentan diferentes patrones de resistencia en distintas regiones geográficas (Martínez, R. S., *et al.*, 2006).

Según literatura, para *M. hominis*, los antibióticos con mayor porcentaje de resistencia son azitromicina, eritromicina y claritromicina; los de mayor sensibilidad, josamicina, pristinamicina y doxiclina (Fagundo-Sierra, R., *et al.*, 2006). Para *U.*

urealyticum se encontraron mayores porcentajes resistencia a ciprofloxacina y ofloxacina siendo más sensible a claritromicina, doxiciclina, josamicina y pristinamicina, mientras que los cultivos que presentan aislamientos mixtos mostraron un alto porcentaje de resistencia a 9 antibióticos, que fueron eritromicina, azitromicina, claritromicina, tetraciclina, doxiciclina, ciprofloxacina, ofloxacina, josamicina y pristinamicina (Fagundo-Sierra, R., *et al.*, 2006).

No hubo cambios significativos en el patrón de resistencia en el período estudiado, excepto en el período de 2004 a 2005 para *U. urealyticum* en el que incrementó la resistencia un 100% para doxiciclina; un 157% para claritromicina; un 300% para josamicina y un 333% para pristinamicina (Fagundo-Sierra, R., *et al.*, 2006).

IV. MARCO TEORICO

4.1. *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

La familia *Mycoplasma* contiene dos géneros que infectan a los humanos: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Hay muchos tipos de *Mycoplasma*, pero hay solo cuatro patógenos humanos reconocidos: *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium* y *U. urealyticum*. Aunque se han aislado muchas otras especies de humanos, su papel en la enfermedad no ha sido bien establecido, aunque se plantea en el cuadro 1, las enfermedades que pueden estar relacionadas (Waites, K., *et al.*, 2004).

La microbiota vaginal humana contiene una variedad de especies de bacterias y hongos, incluidos miembros de la clase *Mollicutes*, orden *Mycoplasma* (*Mycoplasma* y *U. urealyticum*, aunque el nombre "*Mycoplasma*" en ocasiones se usa para referirse a "*Ureaplasma urealyticum*") (Donders, G., *et al.*, 2002). Su presencia en la vagina puede distinguirse de manera cualitativa o cuantitativa y su posible potencial patógeno están afectados por la edad, las hormonas, la actividad sexual y el embarazo (Donders, G., *et al.*, 2002). Por lo que cada uno de estos factores, junto con el papel de estos microorganismos en la vaginosis bacteriana (VB) y algunas de las consecuencias de la VB deben estar monitoreados para tener control y poder prevenir estas enfermedades (Donders, G., *et al.*, 2002).

En contraste, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. parvum* y *U. urealyticum* son motivo de preocupación debido a su frecuencia y sus efectos en los tractos reproductivos masculinos y femeninos (Waites, K., *et al.*, 2005).

Cuadro 1. Enfermedades causadas por *M. pneumoniae*, y algunas de las enfermedades causadas por *M. hominis*, *M. genitalium* y *U. urealyticum*.

Organismo	Enfermedad
<i>M. pneumoniae</i>	Enfermedad respiratoria del tracto superior, traqueo bronquitis, pulmonía atípica
<i>M. hominis</i>	Píelo nefritis, enfermedad inflamatoria pélvica, fiebre del post parto (puerperal)
<i>M. genitalium</i>	Uretritis no gonocócica
<i>U. urealyticum</i>	Uretritis no gonocócica

(Adaptada de: Murray, *et al.*, Microbiología Médica 3ª. edición, Cuadro 42-1).

Cuadro 2. Características distintivas de *Mollicutes*.

CARACTERÍSTICAS	MOLLICUTES	OTRAS BACTERIAS
PARED CELULAR	<i>Ausante</i>	<i>Presente</i>
MEMBRANA	<i>Rica en colesterol</i>	<i>Sin colesterol</i>
TAMAÑO DEL GENOMA	<i>580-2-220 kb</i>	<i>1.050>10.000 kb</i>
CONTENIDO DE G+C	<i>23-40 mol%</i>	<i>25-75 mol%</i>
NÚMERO DE OPERONES DE RNA	<i>1 o 2 (3 en mesoplasma lactucae)</i>	<i>1-10</i>
TAMAÑO DE 5S RNA	<i>104-113 nt</i>	<i>>114 nt</i>
NÚMERO DE GENES DE TRNS	<i>30 (M.capricolum), (M. pneumoniae)</i>	<i>84 (Bacillus subtilis),86 (E. coli)</i>
USO DEL CODÓN UGA	<i>Trp en Mycoplasma, Ureaplasma, Spiroplasma y Mesoplasma</i>	<i>Stop</i>
RNA POLIMERASA	<i>Resistente a rifampistina</i>	<i>Sensible a riftamicina</i>

(Adaptada de: Donders, G., et al., 2002).

4.2. Taxonomía y filogenia

Estos microorganismos son bacterias de división *Firmicutes*, las cuales pertenecen a la clase *Mollicutes* (Wilson, M., *et al.*, 1976). Por interés nos centraremos en la orden *Mycoplasmatales*, y en la familia *Mycoplasmataceae*, poniendo énfasis en el género *Mycoplasma*, donde aquí son relevantes algunas especies, de las que destacan *M. hominis*, *M. genitalium* y *U. urealyticum* (Wilson, M., *et al.*, 1976).

El primer reporte del aislamiento de *M. hominis*, en seres humanos fue en 1937, y el organismo se recuperó aparentemente en cultivo puro de un absceso de Bartholin (Wilson, M., *et al.*, 1976). Fueron necesarios 18 años para proponer una taxonomía y una nomenclatura para este gran *Mycoplasma* productor de colonias y metabolizador de arginina. Se cultivaron colonias de aproximadamente 200 μm de diámetro y caracterizadas por una apariencia de "huevo frito" en medio SP4 suplementado con extracto de levadura (10%) y suero de caballo (20%), que puede ser más sensible (Wilson, M., *et al.*, 1976).

U. urealyticum, los microorganismos que producen colonias muy pequeñas (7-15 μm) después de la recuperación de hombres con uretritis no gonocócica (UNG) primaria y recurrente fueron informados por primera vez por Shepard en 1954 y se les denominó cepas T (microcolonia T) (Shepard, M., 1954). Cepas posteriores T. *Mycoplasma* o T. *Mycoplasma* (Waites, K., *et al.*, 2005). Más tarde se descubrió que eran únicos entre los *Mycoplasma* de origen humano en su metabolismo de la urea, lo que provocó la idea de que deberían tener un nuevo nombre de género y especie, *U. urealyticum*, perteneciente al orden *Mycoplasma* (Shepard, M., 1954). Comúnmente, el término "*Ureaplasma*" ha ganado reconocimiento por su uso. *U. urealyticum* se divide en dos especies (Purcell, R., *et al.*, 1966).

M. genitalium, un *Mycoplasma* morfológica e inmunológicamente relacionado en parte con *M. pneumoniae*, fue aislado por cultivo del tracto genital de tres de 13 hombres con UNG aguda en 1981 (Purcell, R., *et al.*, 1966). Una década más tarde, la posterior incapacidad para detectar estos organismos en cultivo fue superada por el uso de la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Huang, B., *et al.*, 2014). Esto permitió que el estudio proporcionara evidencia concluyente de que *M. genitalium* era una causa de UNG en hombres y permitió su detección en mujeres (Huang, B., *et al.*, 2014). Las primeras indicaciones basadas en la serología de que *M. genitalium* podría ser importante en el tracto reproductivo femenino fueron seguidas por alguna evidencia de patogenicidad en el cuello uterino y en otros lugares (Averbach, S., *et al.*, 2013).

Hace más de 50 años, se encontró 3 cepas de *M. hominis* que eran indistinguibles de la cepa tipo (PG21) en el ensayo de fijación del complemento, pero no idénticas a la cepa tipo en el ensayo de difusión en gel (DC63) (Averbach, S., *et al.*, 2013). Una de estas 3 cepas, la cepa DC63 aislada de un paciente con neumonía, provocó faringitis no febril cuando se administró a voluntarios varones adultos (Averbach, S., *et al.*, 2013). Además, utilizando una prueba de aglutinación, notaron que siete cepas, aunque relacionadas, respondieron de manera diferente entre sí y con la cepa PG21 (Yoon, B., *et al.*, 1998). Más importante aún, las observaciones documentaron una heterogeneidad fenotípica y genotípica significativa entre las cepas, lo que, por otro lado, sugirió que las diferentes capacidades de las 5 cepas para unirse a las células humanas podrían estar relacionadas con la virulencia patogénica de estas cepas (Yoon, B., *et al.*, 1998). Especies de *Mycoplasma*, como *M. pneumoniae* de origen murino (Gauthier, D., *et al.*, 1994).

Recientemente, se documentaron diferencias genéticas entre la cepa PG21 y la cepa encontrada en madres prematuras (Yoon, B., *et al.*, 1998); sin embargo, a pesar de estas observaciones, la idea de que la diversidad de cepas de *M. hominis* puede influir en la patogenicidad en el tracto reproductivo humano ha recibido poca atención (Taylor-Robinson, D., 2007).

U. urealyticum, por su parte, cuenta con un total de 14 serotipos diferentes. Posteriormente, al examinar sus perfiles proteicos mediante electroforesis en gel de poliacrilamida unidimensional y análisis bidimensional, estos serotipos pudieron dividirse en dos grupos distintos, A y B (Taylor-Robinson, D., 2007). El apoyo adicional para esta división proviene de estudios genéticos que utilizan patrones de homología de ADN y

endonucleasas de restricción (Taylor-Robinson, D., 2007). Se descubrió que los organismos del grupo A que comprenden los serotipos 1, 3, 6 y 14 tienen tamaños de genoma más pequeños que los del grupo B y finalmente se les asignó un nuevo nombre de especie, *U. parvum* (Sobel, J. D., 1994). Los otros 10 serotipos todavía componen *U. urealyticum* (Sobel, J. D., 1994). De interés posterior fue la observación de que *U. urealyticum* estaba significativamente más asociado con UNG masculino que con *U. parvum* (Sobel, J. D., 1994).

M. genitalium, la variación de secuencia en el gen *MgPa* de *M. genitalium* es común y, según el conjunto de cebadores, podría explicar por qué algunas cepas no se detectaron en algunos ensayos de PCR (Murray, P., *et al.*, 2017). Los ensayos dirigidos al ARNr 16S deberían ser menos susceptibles a este problema. Las pruebas son importantes dada la frecuente presencia de resistencia a los antibióticos, especialmente a los macrólidos (Murray, P., *et al.*, 2017).

4.3. División celular en *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

En la mayoría de las bacterias, la citocinesis la llevan a cabo complejos macromoleculares llamados divisomas (Errington *et al.*, 2003; Goehring y Beckwith, 2005; Harry *et al.*, 2006). La formación de divisomas se inicia por la polimerización de la proteína FtsZ en el medio de las células parentales. FtsZ es una proteína citoplasmática compuesta por dos dominios globulares (Harry *et al.*, 2006). A pesar de la baja similitud de secuencia, la estructura terciaria de FtsZ se parece mucho a la tubulina (Erickson, 1998).

Los estudios *in vitro* de la actividad de FtsZ han demostrado que esta proteína se agrega en varias estructuras, como protofilamentos encadenados, bucles, túbulos y láminas, según las condiciones utilizadas (Bramhill y Thompson, 1994; Popp *et al.*, 2009). Los estudios de *C. crescentus* utilizando microscopía crioelectrónica han demostrado que la proteína forma una estructura llamada "7 bucles" que consta de una gran cantidad de protofilamentos cortos superpuestos, en lugar de bucles continuos como se pensaba anteriormente (Li *et al.*, 2007). Existe un patrón temporal que regula la posición de las diferentes proteínas que componen el cuerpo escindido (Goehring y Beckwith, 2005). Las

proteínas de escisión se dividen en dos grupos distintos según el momento de su llegada durante la formación del bucle Z. El primer grupo incluye FtsZ, FtsA y ZipA que llegan al punto de división simultáneamente y se ha encontrado que son interdependientes (Addinall *et al.*, 2005; Boer *et al.*, 1988).

La proteína ZipA solo está presente en bacterias estrechamente relacionadas con *E. coli*, aunque algunas bacterias Gram-positivas tienen una proteína similar llamada EzrA que puede cumplir una función similar (Hale & Boer, 1997; Levin *et al.*, 1999). Algunas bacterias y cloroplastos que carecen de ZipA y FtsA poseen una proteína con un dominio de ADN asociado con un dominio transmembrana que une los filamentos de FtsZ a la membrana (Vitha *et al.*, 2003).

El segundo grupo incluye las proteínas FtsK, FtsQ, FtsL, FtsB, FtsW, FtsI y FtsN. La posición de estas proteínas depende del primer grupo, que llegan más o menos simultáneamente para formar el "anillo Z" y su contracción (Levin *et al.*, 1999). La contracción del anillo produce dos células hijas idénticas, cada una de la mitad del tamaño de la célula madre (Aarsman *et al.*, 2005).

FtsZ, una proteína muy conservada, ha demostrado recientemente que es un nuevo objetivo para los antibióticos, ya que los inhibidores específicos de FtsZ protegen contra dosis letales de *S. aureus* en un modelo de infección en ratones (Aarsman *et al.*, 2005). La secuenciación del genoma de bacterias y arqueas reveló la alta conservación de esta proteína, lo que respalda la idea de que FtsZ es esencial para la división celular (Aarsman *et al.*, 2005). Pero hay diferentes grupos de bacterias, incluidos *Chlamydia* y *Pneumococci*, así como *Ureaplasma* y *Mobilis*, para los cuales no se ha identificado el gen que codifica la proteína FtsZ (Haydon *et al.*, 2008).

En el caso de *Chlamydia*, se han descrito una serie de genes que intervienen en la síntesis de peptidoglicano, implicados en la división de este microorganismo (Brown & Rockey, 2000). Sin embargo, no está claro cómo se selecciona el sitio de formación del septo y cómo se recluta toda la maquinaria de formación del septo en ausencia de FtsZ (Brown & Rockey, 2000).

4.3.1. Regulación del proceso de división celular

La regulación de la división celular se da a dos niveles: regulación espacial y regulación de los componentes del "anillo Z" (Lutkenhaus, 2007). En *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli*, la posición exacta del progenitor central "Z-loop" está regulada por dos sistemas distintos, pero parcialmente superpuestos y el sistema Min (Lutkenhaus, 2007; Rothfield *et al.*, 2005).

En condiciones normales, la regulación estérica en *E. coli* la proporciona el sistema Min, que inhibe el ensamblaje de "anillos Z" en los polos, evitando así la generación de pequeñas células anucleadas (Ward, *et al.*, 1985). El sistema se basa en un gradiente de concentración simétrico de las proteínas MinC y MinD, que actúan como reguladores negativos de la formación de "Z-loop" (Raskin, *et al.*, 1999). Los cambios en la concentración de proteína MinCD en el gradiente están regulados por la proteína MinE (Hu, *et al.*, 1999; Raskin, *et al.*, 1997; Raskin, *et al.*, 1999).

Un segundo mecanismo de regulación negativa, denominado "sistema de cierre de nucleoide" (NOC), está marcado por la proteína Noc en *Bacillus subtilis* y la proteína SimA en *E. coli* (Wu, *et al.*, 2004). Estas proteínas interactúan con el ADN y evitan la formación de tabiques hasta que los nucleoides se secretan adecuadamente (Bernhardt, *et al.*, 2005). Este sistema es eficaz tanto en bacterias Gram-negativas como en Gram-positivas y es especialmente importante en células que carecen del sistema Min o con replicación o segregación de nucleoide deteriorada (Wu, *et al.*, 2004).

Finalmente, otra capa de regulación la proporcionan una serie de proteínas accesorias como MeiZ en *Bacillus subtilis* o SulA en *E. coli*, que controlan el ensamblaje de FtsZ, promoviendo o impidiendo su polimerización para formar el "Z-loop" (Wu, *et al.*, 2004).

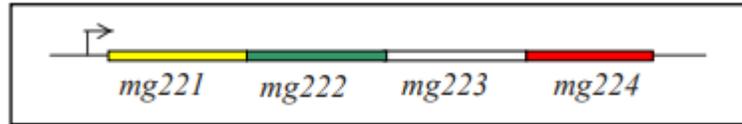


Figura 2. Esquema representativo del operón de división celular de *M. genitalium*. La flecha al principio indica la dirección de transcripción de los genes. Cada uno de estos genes, con los códigos "mg221", "mg222", "mg223" y "mg224", está representado por un bloque de color, que corresponde a diferentes regiones funcionales de su genoma.

4.4. Epidemiología

La infección de *Mollicutes* en el útero es muy rara a menos que se haya producido la ruptura de las membranas (Lee, Y., *et al.*, 1977). Cuando ocurre la colonización con *M. genitalium*, más comúnmente con *M. hominis* y/o *U. urealyticum*, generalmente se debe al contacto cervical y vaginal durante el parto, los bebés nacidos por cesárea son colonizados con mucha menos frecuencia (Lee, Y., *et al.*, 1977). *U. urealyticum* se ha aislado de los genitales de hasta un tercio de las niñas y de una proporción menor de *M. hominis* (Romero, P., *et al.*, 2014). Estos *Mollicutes* genitales se aislaron con menos frecuencia del tracto urogenital de niños pequeños (Romero, P., *et al.*, 2014). Por supuesto, los números de colonización de bebés variarán, dependiendo de la proporción de embarazos colonizados en una población determinada (Romero, P., *et al.*, 2014). Dado que se ha detectado *M. genitalium* en el endometrio, el cuello uterino y la vagina de adultos, los recién nacidos también corren el riesgo de infectarse con esta especie (Lee, Y., *et al.*, 1977). Sin embargo, la transmisión vertical de madre a hijo parece ser rara (Lee, Y., *et al.*, 1977).

La colonización neonatal con *M. hominis* y *U. urealyticum* tiende a no persistir. La recuperación del tracto genital o de la orina en niños prepúberes es rara (Pipingas, A., *et al.*, 2007). Sin embargo, *U. urealyticum* se encuentra en aproximadamente una de cada cinco niñas prepuberales y en una proporción ligeramente menor de niñas prepuberales (Pipingas, A., *et al.*, 2007). Los números registrados por abuso sexual infantil son mucho más altos, más cerca del 50% y más del 30%, pero, por lo tanto, no proporcionan evidencia absoluta de abuso (Pipingas, A., *et al.*, 2007).

Después de la pubertad, la colonización con *M. hominis* y *U. urealyticum* ocurre a través del contacto sexual y aumenta con el número de parejas sexuales. Los individuos sexualmente maduros sin contacto sexual rara vez son colonizados (Pipingas, A., *et al.*, 2007). Una mayor proporción de hembras que de machos están colonizados, lo que sugiere una mayor sensibilidad de las mujeres. Además, los hombres y las mujeres se colonizaron con mayor frecuencia con *U. urealyticum* en comparación con *M. hominis* (Pipingas, A., *et al.*, 2007).

Los organismos *M. hominis* pueden detectarse en el cuello uterino o la vagina de mujeres asintomáticas sexualmente maduras en el 20 % al 50 % de las mujeres, *U. urealyticum* en el 40 % al 80 % de las mujeres, y en el 0 % al 5 % de ellas se detectó *M. genitalium* en las mujeres (Pippingas, A., *et al.*, 2007). Cabe señalar que la colonización vaginal de primates no humanos por *M. genitalium* y otros *Mycoplasma* genitales se logró independientemente de la administración de hormonas. La glándula periuretral de Skene y la glándula vestibular de Bartholin tienen conductos cerca del orificio vaginal (Møller, B., *et al.*, 1984).

La infección de estos podría hacer que un frotis vaginal sea falsamente positivo. Sin embargo, aunque teóricamente es posible, no hay evidencia de que los *Mycoplasma* en consideración hayan causado tal infección (Møller, B., *et al.*, 1984). Por el contrario, la infección del endocérnix y del tracto genital más allá por *M. hominis*, *Ureaplasma* y *M. genitalium* inevitablemente habrá requerido el paso de estos microorganismos a través de la vagina y probablemente su presencia continuada por la filtración hacia atrás del líquido infectado del cuello uterino (Møller, B., *et al.*, 1984). Por lo tanto, un hisopado vaginal positivo para el organismo no implica necesariamente inflamación de la vagina (Møller, B., *et al.*, 1984).

En mujeres adultas, no hay evidencia de que *M. hominis*, *U. urealyticum* o *M. genitalium* causen inflamación del epitelio escamoso estratificado de la vagina, aunque la capacidad de *M. genitalium* para infectar las células vaginales *in vitro* y, en la balanopostitis, las células de la piel presentan una interesante, por lo que sigue siendo una interrogante si este *Mycoplasma* puede causar vaginitis en el cuerpo (Taylor-Robinson, D., *et al.*, 1981).

Antes de la pubertad, se tiene una mayor probabilidad de que se dañe el revestimiento mucoso del cubo vaginal, aunque las posibilidades de que esto suceda (p. ej., a través de las relaciones sexuales) son mucho menores (Fichorova, R., *et al.*, 2017). Aunque se ha informado que *M. hominis* y *U. urealyticum* están asociados con la vulvovaginitis prepuberal, muy probablemente debido al abuso sexual; consulte la sección anterior], no está claro si existe una relación causal (Fichorova, R., *et al.*, 2017).

En los adultos se ha señalado la importancia de las bacterias aerobias, que en ocasiones pueden provocar inflamación vaginal (Dienes, L., *et al.*, 1937). Parece poco probable que *M. genitalium* esté involucrado en dicha inflamación, ya que tienden a favorecer las condiciones anaeróbicas, al menos en cultivo (Dienes, L., *et al.*, 1937). También parece poco probable que desempeñen algún papel en la vaginitis inflamatoria descamativa dominada por cocos Gram positivos (Dienes, L., *et al.*, 1937).

En esta condición, la microbiota normal dominada por *Lactobacillus* de mujeres sanas es reemplazada por una microbiota con poca o ninguna presencia de *Lactobacilli*, pero con una gran cantidad de organismos de muchas especies bacterianas dominadas por el cuerpo de bacilos cocos Gram-negativos. Muchas de estas especies, incluidas *M. hominis* y *U. urealyticum*, también están presentes en pequeñas cantidades en mujeres sanas (Tully, J., *et al.*, 1977).

4.5. Patogénesis

La vaginosis bacteriana (VB) ocurre en hasta el 20% de las mujeres embarazadas no embarazadas y por lo demás sanas (Tully, J., *et al.*, 1977). En comparación con las mujeres sin VB, *M. hominis* se encontró en la vagina no solo con mayor frecuencia sino también en mayor número (hasta 10 000 veces) en mujeres con VB (Tully, J., *et al.*, 1977). Además, según la definición de Ison y Hay, una gran cantidad de organismos *M. hominis* se detectaron durante la etapa final del desarrollo de la VB, es decir, cuando la flora es de grado III, correspondiente a las etapas 6 a 10, según la literatura, visible en frotis vaginales teñidos con Gram. Curiosamente, a pesar de la resistencia del *Mycoplasma* al metronidazol, este antibiótico suele ser eficaz en el tratamiento de la VB y en la eliminación de *M. hominis* (Tully, J., *et al.*, 1977). Esto sugiere que *M. hominis* prospera en entornos creados por otras bacterias, posiblemente de forma sinérgica con *G. vaginalis*, y que cuando se erradican esta y otras bacterias, *M. hominis* también puede erradicarse como parte de una biopelícula (Tully, J., *et al.*, 1977).

El papel del *Ureaplasma* en el desarrollo de la VB no está claro. Están menos asociados con la afección que *M. hominis*, aunque ocurren con una frecuencia y un número ligeramente mayores en mujeres con VB que en mujeres sin la enfermedad

(Robertson, J. A., *et al.*, 2002). Dado que *M. hominis* y *U. urealyticum*, así como una gran cantidad de otras bacterias, se encuentran en la VB, es difícil juzgar la contribución, si la hay, de los *Mollicutes* al desarrollo, los síntomas y las secuelas de la VB (Robertson, J. A., *et al.*, 2002). Por supuesto, la VB puede desarrollarse sin *M. genitalium*, no son estrictamente necesarios (Robertson, J. A., *et al.*, 2002).

Se discute la evidencia de una asociación de *M. genitalium* con VB, pero en cualquier caso probablemente se comporte de manera más independiente que *M. hominis* (Taylor-Robinson, D., *et al.*, 1980). En tres estudios, no hubo evidencia de que *M. genitalium* desempeñara algún papel en la VB, mientras que, en un cuarto estudio, la presencia de *M. genitalium* se asoció de forma independiente con la VB y fue más común en mujeres con VB que en mujeres (Zhang, N., *et al.*, 2014). Los que no tienen condiciones. Obviamente, esto no significa necesariamente que haya una relación causal, y eso es algo que debe abordarse (Zhang, N., *et al.*, 2014).

La importancia de las anomalías de la microbiota vaginal en el trabajo de parto prematuro espontáneo (SPTL) y el trabajo de parto prematuro (PTB) es indiscutible (Zhang, N., *et al.*, 2014). La anomalía estuvo dominada por la VB, y los resultados de varios estudios mostraron que las mujeres con VB diagnosticada tenían una probabilidad significativamente mayor de tener PTB o aborto espontáneo tardío (McCormack, W., *et al.*, 1972). En este caso, la microbiota vaginal normal dominada por *Lactobacilli* fue reemplazada por una microbiota en la que varias bacterias estaban presentes en abundancia, como se describió anteriormente (Taylor-Robinson, D., *et al.*, 2011).

En un estudio, una puntuación de Nugent alta (≥ 8), pero no un cultivo de *Mollicutes* genitales positivo, se consideró un factor de riesgo para SPTL y PTB (McCormack, W., *et al.*, 1972), sin embargo, no se proporcionaron datos cuantitativos, lo cual es importante porque una gran cantidad de organismos puede ser más importante que una pequeña cantidad (Palmer, H., *et al.*, 1991).

Esta idea surge de los resultados de otro estudio en el que se detectaron grandes cantidades de organismos *M. hominis* ($\geq 10^5$ unidades de cambio de color) en el 18 %

de las mujeres que dieron a luz entre las 26 y las 34 semanas de edad, pero no hubo mujeres que dieran a luz electivamente a la misma edad gestacional por indicaciones materno-fetales ($p < 0,05$) (Lis, R., *et al.*, 2015). Por lo tanto, se puede especular que este *Mycoplasma* en sí mismo podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de SPTL y PTB, pero sería más inteligente creer que su papel debe considerarse en el contexto de muchas otras bacterias que son un componente de BV (Taylor-Robinson, D., *et al.*, 1963).

Intuitivamente, parece irracional pensar que *M. hominis* no es patógena en absoluto, pero es justo decir que cuando se considera cada bacteria individualmente, su contribución no es tan clara como la de otras especies bacterianas (McCormack, W., *et al.*, 1972). La presencia de organismos *M. hominis* en grandes cantidades en ausencia de VB es poco común y, por lo tanto, es poco probable que, por sí solos, tenga un efecto pequeño en el resultado inmediato del embarazo (Mufson, M., *et al.*, 1965).

Parece plausible que *Ureaplasma* desempeñe un papel en la inducción de SPTL a través de la participación parcial de BV, pero la tarea de separar las partes que puedan tener de las de otras bacterias es enorme (Lis, R., *et al.*, 2015). El cuestionamiento sigue siendo, ¿si *Ureaplasma* fuera del entorno de la VB produce resultados adversos en el embarazo? Curiosamente, la mayoría de los primeros investigadores, esencialmente antes del concepto de VB, no pudieron vincular la colonización del tracto genital inferior con *U. urealyticum* y el aborto espontáneo (Shepard, M., *et al.*, 1974).

También es importante mencionar que, en algunos estudios, estos organismos se aislaron con más frecuencia de bebés abortados, nacidos muertos o prematuros en comparación con bebés abortados o nacidos a término (Lis, R., *et al.*, 2015). La capacidad de aislamiento no se debió enteramente a la contaminación de la superficie, ya que en algunos casos se aislaron organismos de pulmones, cerebros, corazones y vísceras fetales y neonatales (Hammerschlag, M., *et al.*, 1978). Recientemente, se informó que las mujeres con *U. urealyticum* detectado en el cuello uterino/la vagina tenía más probabilidades que otras mujeres de tener partos prematuros, siendo un factor importante una gran cantidad de *U. urealyticum* en la vagina en lugar de una pequeña (Lin, J., 1980).

Además, la presencia de *Ureaplasma spp.* en la placenta, se considera un factor de riesgo independiente de corioamnionitis en partos antes de las 32 semanas de gestación. Sin embargo, encontrar *U. urealyticum* en el líquido amniótico puede ser más importante que encontrar *U. urealyticum* en la vagina o el cuello uterino (Luki, N., *et al.*, 1998). Un grupo de investigadores no pudo confirmar este concepto en la predicción de PTB, pero otros dos grupos encontraron una asociación significativa entre *U. urealyticum* y SPTL (Lis, R., *et al.*, 2015). Además, las asociaciones de infección por *Ureaplasma* y *corioamnionitis* con resultados adversos se observaron incluso cuando se consideró en el análisis la duración de la ruptura de la membrana (Allen-Daniels, M., *et al.*, 2015).

Además, la etiología fue difícil de abordar en muchos estudios porque no se evaluó el papel de otros microorganismos, especialmente los que ocurren en la VB; sin embargo, se excluyó la VB y se analizaron las mujeres que aparentemente solo estaban infectadas con *U. urealyticum*, pero no *U. parvum*, predomina en mujeres con abortos espontáneos y partos prematuros (Barile, M., *et al.*, 1983). En otro estudio, la diversidad de especies de *U. parvum* en el líquido amniótico no se asoció con diferentes resultados del embarazo, mientras que en otro estudio se encontró que *U. parvum* era importante (Allen-Daniels, M., *et al.*, 2015). Por lo tanto, en base a información limitada y contradictoria, sería imprudente suponer que *U. urealyticum* es patógena mientras que *U. parvum* no lo es, o viceversa. Es necesario abordar la cuestión de qué *Ureaplasma* es más importante (Izumikawa, K., *et al.*, 1987).

4.6. Síndromes clínicos

Hace más de cuarenta años se reportó que mujeres colonizadas con *U. urealyticum* y con antecedentes de abortos recurrentes lograban embarazos exitosos luego del tratamiento antibiótico (Taylor-Robinson, D., *et al.*, 1981). Sin embargo, postular sobre esta base que la infección por *U. urealyticum* es la causa de la falla reproductiva parece muy desaconsejable porque no se controló ninguna otra bacteria en las muestras, los ensayos de tratamiento no fueron controlados en gran medida y el número de individuos estudiados fue raro (Foy, H., *et al.*, 1970). Se ha buscado *M. genitalium* en múltiples estudios de PTB, pero desafortunadamente, no se buscó la VB en busca de una

asociación significativa con PTB. Para o no mencionado. Por lo tanto, sería imprudente hacer predicciones sobre el papel de *M. genitalium* en PTB en este momento (Taylor-Robinson, D., *et al.*, 1981).

La función de *M. genitalium* en las infecciones que ocurren antes o durante el nacimiento, como la conjuntivitis neonatal y la enfermedad broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica), está fuera del alcance de esta discusión, aunque esta última se revisó en detalle en otra parte (Taylor-Robinson, D. 1996). Cuestiones que justifican una mayor discusión porque son fundamentales para establecer la etiología microbiana y, a menudo, parecen pasarse por alto: 1) La necesidad de más de una evaluación microbiológica dentro de un período de tiempo determinado. El muestreo en un solo punto de tiempo puede conducir a conclusiones erróneas sobre el estado de la enfermedad y los microbios asociados (Waites, K., *et al.*, 2009).

Este punto de vista se ejemplifica con cambios en el patrón del microbioma vaginal a lo largo del ciclo menstrual, signos de VB y la desaparición gradual de *G. vaginalis* y *M. hominis* durante el embarazo, posiblemente debido a cambios hormonales, 2) pide que los estudios microbiológicos se basen en evaluación cuantitativa microbiana en lugar de evaluación cualitativa (Ma, L., *et al.*, 2010). Si bien el hallazgo de algunas gonorreas llama la atención de inmediato, la presencia de un pequeño número de organismos *M. hominis* o *T. vaginalis* no lo es necesariamente, por supuesto, teniendo en cuenta que "pequeño" puede convertirse en "grande". Durante períodos cortos de tiempo, hacerlo puede reflejar un potencial patógeno (Ma, L., *et al.*, 2010).

Cabe señalar que la mayor parte de la información presentada anteriormente es anterior al concepto del microbioma vaginal. Sin embargo, la información reciente no parece invalidar los primeros datos, especialmente si los primeros datos fueron cuantitativos (Klein, J., *et al.*, 2969). Sin embargo, no hay duda de que la información de un examen completo del microbioma vaginal utilizando ensayos de ARNr 16S y las últimas tecnologías de secuenciación deberían conducir a una mayor comprensión del microbioma aparentemente frágil (Ma, L., *et al.*, 2010). El equilibrio entre la salud vaginal y la enfermedad. Además de la importancia de la cuantificación microbiana, la muestra

adecuada y el método de extracción de ADN también son críticos (Taylor-Robinson, D., 2014).

4.7. *Mycoplasma* y *Ureaplasma* como patógenos humanos

4.7.1. Historia clínica

M. genitalium se aisló por primera vez en 1981 de dos pacientes varones que presentaban síntomas de uretritis no gonocócica. Desde entonces, más de 20 estudios han demostrado un vínculo claro entre *M. genitalium* y la uretritis (Burgos *et al.*, 2006). También existe una clara correlación entre la infección por *M. genitalium* y enfermedades como la endometriosis, la salpingitis y la enfermedad pélvica inflamatoria en las mujeres (Burgos *et al.*, 2006). A menudo, estos efectos del tracto genitourinario están asociados con patógenos como *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *herpes simplex*, *T. vaginalis*, *U. urealyticum* y *E. coli* (Burgos *et al.*, 2006).

No obstante, los estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de *M. genitalium* es similar a la de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. Aunque *M. genitalium* es omnipresente en el tracto genitourinario, también se ha asociado con otras enfermedades autoinmunes fuera del sistema genitourinario, como uretritis y neumonía (Burgos *et al.*, 2006).

Estudios recientes han demostrado una asociación entre *Mycoplasma* y *Ureaplasma* y el virus del SIDA VIH-1, ya que los pacientes con niveles virales altos también tienen cargas bacterianas altas. Independientemente, este hecho puede revelar la capacidad oportunista de *Mycoplasma* en pacientes inmunocomprometidos (Dallo, *et al.*, 2000). Si bien las infecciones causadas por *Mycoplasma* y *Ureaplasma* pueden provocar la muerte por SIDA, la condición del tracto reproductivo femenino puede haber consecuencias graves que pueden conducir a la infertilidad a largo plazo (Dallo, *et al.*, 2000). Aunque el diagnóstico temprano de tales infecciones puede impedir consecuencias graves, lamentablemente, la mayoría de las infecciones causadas por *Mycoplasmas* y *Ureaplasmas* son asintomáticas y, por lo tanto, no se tratan (Dallo, *et al.*, 2000).

Además, las infecciones diagnosticadas por *Mycoplasma* y *Ureaplasma* no son evidentes, ya que *M. genitalium* es difícil de aislar y cultivar a partir de muestras clínicas, lo que limita la capacidad de realizar estudios de patogenicidad. Hasta el momento, solo se han aislado 20 cepas, de las cuales la primera fue G-37. Sin embargo, las técnicas de diagnóstico por PCR se han actualizado en los últimos años para descubrir estas infecciones (Ueno *et al.*, 2008). Esta técnica permite investigar las vías de distribución y transmisión de estas bacterias. Las infecciones causadas por *Mycoplasma* y *Ureaplasma* se tratan con antibióticos de amplio espectro, como tetraciclinas, macrólidos y quinolonas (Ueno *et al.*, 2008). Tal que *Mycoplasma* y *Ureaplasma* no tiene pared celular, es resistente a la penicilina y los antibióticos betalactámicos, y *M. genitalium* causa una infección crónica y persistente a pesar del tratamiento (Ueno *et al.*, 2008).

4.7.2. Mecanismo de infección y evasión del sistema inmune

La naturaleza crónica de la enfermedad causada por *Mycoplasma* y *Ureaplasma* se debe en gran parte a la capacidad del patógeno para internalizarse, replicarse y sobrevivir en las células huésped (Dallo, *et al.*, 2000). La adhesión de la célula huésped se considera el primer paso en la colonización de tejidos. Dicha adhesión está guiada por protuberancias en la membrana denominadas orgánulos terminales (TO), que son ricas en proteínas de adhesión celular (Baseman *et al.*, 1995). Una vez unido a la célula huésped, las bacterias penetran en el interior de la célula y se distribuyen por todo el citoplasma, la región perinuclear, una ubicación sorprendente en otras bacterias (Baseman *et al.*, 1995; Ueno *et al.*, 2008). Dado que muchos antibióticos no pueden atravesar las membranas celulares, esta localización intracelular confiere resistencia al tratamiento con antibióticos. Además, la residencia intracelular también ayuda a evadir el sistema inmunológico (Baseman *et al.*, 1995).

Las proteínas P140 y P110 son las principales determinantes de la respuesta inmunitaria frente a *M. genitalium* (Svenstrup *et al.*, 2006). Ambas proteínas están codificadas en el operón MgPa que consta de tres genes: mg/90, mg/91 y mg/92; mg/90 (o mgp4) codifica una proteína de función desconocida. Los códigos mg/91 (o mgpB) y mg/92 (o mgpC) para las proteínas P140 y P110 (Musatovova *et al.*, 2003). Dispersos

aleatoriamente por todo el genoma de *M. genitalium*, encontramos un total de nueve regiones no codificantes que contenían fragmentos de secuencia homólogos a los genes mg/9/ y mg/92. Estas regiones se denominan "repeticiones de MgPa" o "islas de MgPa" y comprenden el 4,7% del genoma total (Musatovova *et al.*, 2003).

Las "islas de MgPa" proporcionan a este microorganismo una fuente infinita de variación antigénica, ya que pueden recombinarse entre sí y con los genes del operón MgPa (Iverson-Cabral *et al.*, 2007; Ma *et al.*, 2007). Estas recombinaciones dan sitio a transiciones de estadio que activan o desactivan de estructura reversible o definitiva de la expresión de las adhesinas P110 y P140 (Burgos *et al.*, 2006). Las células a través de las proteínas P110 y P140 desfasadas pierden orgánulos terminales y, por lo tanto, no pueden adherirse a la célula huésped ni a ninguna otra superficie (Burgos *et al.*, 2006).

4.7.3. Factores de virulencia

Como mencionamos antes, *Mycoplasma* y *Ureaplasma* son bacterias que puede subsistir a largo plazo en las células huésped, lo que refleja una gran adaptación a un estilo de existencia parasitario (Ma *et al.*, 2007). La adhesión a las células huésped está dirigida por organelos terminales (TO) (Morrison-Plummer *et al.*, 1987). Además de estar involucrado en la adhesión, TO también juega un papel fundamental en el desplazamiento de *Mycoplasma* en superficies sólidas, este movimiento se llama "deslizamiento" o "gliding motility" (Morrison-Plummer *et al.*, 1987).

4.7.4. Adhesión y motilidad

La adhesión de la célula huésped es el primer paso en la infección antes de la colonización del tejido. En *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, OT juega un papel clave en este proceso. Una de las adhesinas OT más abundantes es una proteína de 140 kDa llamada P140 (también conocida como mgpB o MG191). Esta proteína presenta una alta reactividad cruzada serológica con PI, la principal adhesina de *M. pneumoniae* (Morrison-Plummer *et al.*, 1987). Además, los mutantes espontáneos deficientes en adhesión también carecen o manifiestan cantidades reducidas de P140. Ambos trabajos apoyan la idea de que la adhesina P140 es uno de los principales factores de virulencia en *Mycoplasma* y *Ureaplasma* (Morrison-Plummer *et al.*, 1987).

Las secreciones mucosas constituyen una importante barrera protectora para los tejidos subyacentes (Álvarez *et al.*, 2003). Sin embargo, la mayoría de las infecciones en humanos se originan a partir de las membranas mucosas, ya sean genitourinarias, respiratorias o gastrointestinales (Álvarez *et al.*, 2003). Es por ello que el mecanismo de adhesión de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* a las mucosas ha sido objeto de diversos estudios. Por ejemplo, se ha demostrado que *M. genitalium* utiliza la mucoadhesión y la locomoción (Álvarez *et al.*, 2003). Específicamente, estos estudios indicaron que *M. genitalium* puede adherirse a las mucinas, los principales componentes de las secreciones mucosas, a través de la gliceraldehído 3P deshidrogenasa (Álvarez *et al.*, 2003). Parte de esta proteína se localiza en la superficie del *Mycoplasma* y tiene dos funciones: una es bioquímica y la otra es como receptor de mucina (Álvarez *et al.*, 2003).

Asimismo, estudios sobre otros *Mycoplasma* y *Ureaplasma* han sugerido mecanismos alternativos relacionados con la adhesión a la matriz extracelular. Por lo tanto, el factor de elongación Tu (EF-Tu) y la subunidad β del piruvato deshidrogenasa de *M. pneumoniae* se unen a la fibronectina (Dallo *et al.*, 2002). Estos ejemplos reflejan la diversidad funcional de algunas proteínas de *Mycoplasma* y también pueden ser el resultado de su reducido número de genes (Jordan *et al.*, 2007). Otro paso importante en la transmisión y propagación de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, en el que OT también es imprescindible, es el movimiento. Se ha confirmado que los mutantes deficientes en motilidad de *M. pneumoniae* tienen dificultades para colonizar las células NHBE (Jordan *et al.*, 2007), lo que sugiere que este mecanismo juega un papel significativo en la patogenia de estos *Mycoplasma* (Jordan *et al.*, 2007).

Pero quizás lo más enigmático sea un movimiento conocido como "movimiento deslizante", que, como hemos revisado, implica el movimiento sobre superficies sólidas en ausencia de flagelos o estructuras similares (Hatchel, *et al.*, 2008). Este movimiento está presente en muchas bacterias, incluidos algunos *Mycoplasma*. Hasta el momento, se han identificado nueve especies de *Mycoplasma mobilis*. Entre ellos encontramos 7 especies en los grupos *M. pneumoniae*, *M. mobilis* y *M. pneumoniae* (Hatchel, *et al.*, 2008).

Actualmente coexisten dos modelos que intentan explicar el movimiento del *Mycoplasma* (Miyata, 2008). Los primeros modelos del tipo "ciempiés" son característicos de *M. mobilis*. Este *Mycoplasma* es el más rápido de todos los *Mycoplasma*, se mueve a 4 pums', y su mecanismo de deslizamiento es uno de los mejor documentados (Adan-Kubo *et al.*, 2006; Seto *et al.* 2005). El segundo patrón es el tipo "oruga", extendido a especies con TO como *M. pneumoniae* y *M. genitalium* (Miyata, 2008). En estos *Mycoplasma*, el polo celular donde reside TO guía constantemente la dirección del movimiento, apoyando la idea de que esta estructura es un motor que dirige el movimiento (Burgos *et al.* 2000). De todos modos, queda por descubrir la base molecular de cómo TO induce el movimiento de estos *Mycoplasma* (Miyata, 2008).

El extenso trabajo en nuestro laboratorio ahora nos ha permitido identificar las proteínas OT de *M. genitalium* involucradas en el 'deslizamiento' pero no en la adhesión (Pich, *et al.*, 2006). Las proteínas MG200 y MG386 son componentes esenciales del mecanismo de deslizamiento de *M. genitalium*, en el que también están involucradas o tradicionalmente asociadas con la citaderencia (Hasselbring *et al.*, 2006b, Pich *et al.*, 2008).

4.8. ITS por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

4.8.1. Uretritis

La UNG es una infección del tracto urinario (el conducto que va desde la vejiga a través del pene en los hombres o los labios en las mujeres a través del cual pasa la orina) y es causada por un patógeno que no es la gonorrea (Yuguero, *et al*, 2020). Esta infección puede ser causada por varios organismos diferentes, aunque la causa más común de UNG es una bacteria llamada clamidia, que es una infección de transmisión sexual (ITS) (Yuguero, *et al*, 2020).

La UNG ocurre con mayor frecuencia en los hombres porque el organismo que causa la infección se transmite sexualmente y rara vez infecta la uretra de la mujer durante el coito. Los hombres de 15 a 30 años que tienen múltiples parejas sexuales corren mayor riesgo de contraer el virus (Yuguero, *et al*, 2020).

La UNG ocurre con mayor frecuencia en los hombres porque el organismo que causa la infección se transmite sexualmente y rara vez infecta la uretra de la mujer durante el coito (Yuguero, *et al*, 2020). Los hombres de 15 a 30 años que tienen múltiples parejas sexuales corren mayor riesgo de contraer el virus. La UNG se transmite casi exclusivamente a través del contacto sexual entre el pene y la vagina o entre el pene y el recto (Yuguero, *et al*, 2020). Los síntomas de la UNG incluyen una sensación de ardor o escozor al orinar, ocasionalmente con una secreción (goteo) uretral ligera (generalmente transparente) (Yuguero, *et al*, 2020).

4.8.2. Cervicitis

La cervicitis es la inflamación del cuello uterino, el extremo inferior del útero que culmina en la vagina. Los posibles síntomas de la cervicitis incluyen sangrado entre períodos, dolor durante las relaciones sexuales o los exámenes pélvicos y flujo vaginal anormal (lusk, *et al*, 2008). Sin embargo, también es posible tener cervicitis sin ningún signo o síntoma. Por lo general, la cervicitis termina siendo la consecuencia de una ITS, que puede ser clamidia o gonorrea (lusk, *et al*, 2008). La cervicitis también puede ser causada por fuentes no infecciosas. El tratamiento efectivo para la cervicitis involucra atender la causa principal de la inflamación (lusk, *et al*, 2008).

La mayoría de las veces, la cervicitis no origina ningún signo o síntoma, por lo que no sabrá que la tiene hasta que su médico le haga un examen pélvico por otros motivos (lusk, *et al*, 2008). Si tiene signos y síntomas, pueden incluir flujo vaginal inusualmente cuantioso, micción habitual y lastimosa, relaciones sexuales dolorosas, sangrado entre períodos y sangrado vaginal poscoital no relacionado con la menstruación (lusk, *et al*, 2008). La mayoría de las veces, las infecciones bacterianas y virales que causan la cervicitis se transmiten sexualmente. La cervicitis puede ser causada por ITS comunes como la gonorrea, la clamidia, la tricomoniasis y el herpes genital (lusk, *et al*, 2008).

Para disminuir el peligro de adquirir cervicitis por una ITS, use el condón apropiado cada ocasión que tenga relaciones sexuales. Los condones son muy efectivos para evitar las ITS, como la gonorrea y la clamidia, que pueden causar cervicitis (lusk, *et al*, 2008). Sostener una relación a largo plazo en la que cada persona y su pareja no infectada se

comprometan a tener relaciones sexuales solo entre ellos puede reducir sus posibilidades de adquirir una ITS (Lusk, *et al*, 2008).

4.8.3. Vulvitis

La vulvitis es la inflamación de la vulva, el pliegue blando de piel en el exterior de la vagina. Es un síntoma que puede ser el resultado de diversas enfermedades. Pueden incluir infecciones, lesiones, alergias o irritantes. El diagnóstico y el tratamiento de esta afección pueden ser difíciles porque encontrar la causa exacta puede ser un desafío (Valcarce, *et al*, 2011).

La vulvitis puede ser causada por papel higiénico perfumado o manchado, jabones perfumados o baños de burbujas, shampoos o acondicionadores, detergentes para ropa, aerosoles vaginales, desodorantes y polvos, espermicidas, duchas vaginales, jacuzzi o agua de piscina (McKay, M., 1991). Causada por ropa interior hecha de materiales sintéticos sin un forro de algodón, el roce con los asientos de las bicicletas, el uso prolongado de un traje de baño mojado, la equitación, la infestación de piojos o ácaros púbicos (sarna), etc (McKay, M., 1991).

Cualquier mujer con ciertas alergias, sensibilidades, infecciones o condiciones puede desarrollar vulvitis. Las mujeres pueden tomarlo antes de la pubertad y después de la menopausia. Esto puede deberse a los bajos niveles de estrógeno (McKay, M., 1991).

4.8.4. Enfermedad pélvica inflamatoria

La afección inflamatoria pélvica es una infección de los órganos reproductores femeninos. Normalmente, ocurre cuando las bacterias de transmisión sexual viajan desde la vagina hasta el útero, las trompas de Falopio o los ovarios (Rodríguez, S. B., 2015). Los signos y síntomas de la enfermedad pélvica inflamatoria pueden ser ligeros (Rodríguez, S. B., 2015). Algunas mujeres no tienen signos, ni síntomas. Por lo tanto, existe la posibilidad de que no se percate que lo tiene hasta que presente problemas para engendrar o desarrolle dolor pélvico crónico (Rodríguez, S. B., 2015).

Los signos y síntomas de la afección pélvica inflamatoria pueden ser leves y difíciles de observar. Algunas mujeres no tienen signos ni síntomas. Los signos y síntomas más comunes de la enfermedad pélvica inflamatoria incluyen dolor de sutil a fuerte en la parte inferior del abdomen y la pelvis, flujo vaginal inusual o intenso que puede tener mal aroma, sangrado vaginal anormal, especialmente durante o después del coito, o mientras la menstruación ocurre, coito doloroso, fiebre, a veces con escalofríos, micción dolorosa o difícil, o micción habitual (Rodríguez, S. B., 2015).

4.8.5. Salpingitis

La salpingitis es un tipo de enfermedad inflamatoria pélvica (EPI) que implica la inflamación de las trompas de Falopio (Holmes, K. K., *et al*, 1980). Esta inflamación de las trompas de Falopio es una de las causas de la infertilidad de origen tubárico, aumentando las posibilidades de un embarazo ectópico, donde un embrión se implanta fuera del útero (Holmes, K. K., *et al*, 1980). Los síntomas de la salpingitis varían, pero la mayoría de los pacientes sintomáticos reportan dolor en la región pélvica. El tratamiento de la salpingitis se basa en el uso de antibióticos (Holmes, K. K., *et al*, 1980).

Una infección vaginal o el cuello uterino generalmente ocasiona salpingitis. Si dicha infección se irradia al útero (matriz), puede viajar a las trompas de Falopio. Las infecciones se pueden adquirir a través del sexo, como la clamidia o la gonorrea (Holmes, K. K., *et al*, 1980). La salpingitis aguda puede ser el resultado de un procedimiento médico o una cirugía, como el parto o la colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) (Holmes, K. K., *et al*, 1980). Sin embargo, esto es muy raro. La salpingitis tiende a ocurrir frecuentemente en mujeres jóvenes que son sexualmente activas. Pero puede ocurrirles a mujeres de todas las edades (Holmes, K. K., *et al*, 1980).

4.8.6. Endometritis

Es la inflamación o irritación del revestimiento del útero (endometrio). No es igual que la endometriosis. La endometritis es originada por una infección del útero. Esto puede ser causado por una mezcla de clamidia, gonorrea, tuberculosis o bacterias vaginales normales (Kitaya, K., *et al*, 2018). Es más factible que ocurra después de un aborto

espontáneo o un parto. También es más habitual después de un trabajo de parto prolongado o una cesárea (Kitaya, K., *et al*, 2018).

Los síntomas pueden incluir distensión abdominal, flujo o sangrado vaginal anormal, evacuaciones intestinales incómodas, incluido el estreñimiento, fiebre, malestar general, inquietud o malestar, dolor en la parte inferior del abdomen o en la zona pélvica (dolor uterino) (Kitaya, K., *et al*, 2018).

4.8.7. Aborto

La infección por *M. genitalium* durante el embarazo se asocia con parto prematuro y posiblemente aborto espontáneo e infección neonatal. Puede ocurrir simultáneamente con la infección por *C. trachomatis* u otras ITS, lo que dificulta discernir un efecto independiente de la infección por *M. genitalium* (Posse, T., *et al*. 2018).

La presencia de *M. genitalium* en la vagina de mujeres embarazadas es un factor de riesgo independiente para el parto prematuro espontáneo. El parto prematuro es la causa más común de morbilidad y mortalidad perinatal (Posse, T., *et al*. 2018). En los Estados Unidos, más del 12 % de los partos ocurren antes de las 37 semanas de gestación (Posse, T., *et al*. 2018). Las complicaciones de la prematuridad son responsables de más del 70% de las muertes neonatales normales y de una proporción significativa de la morbilidad infantil (Posse, T., *et al*. 2018). La infección por *M. genitalium* desencadena una respuesta inflamatoria y la liberación de citoquinas, si una persona se expone a este virus, aumenta su sensibilidad a la infección real por el VIH (Posse, T., *et al*. 2018).

4.8.8. Fiebre puerperal

La fiebre puerperal es una de esas infecciones causadas por bacterias que producen inflamación durante los primeros 15 días después del parto debido a cambios corporales o cirugía de cesárea (Fernández M., *et al*, 2007). Los síntomas son dolor pélvico, fiebre, leucorrea anormal, temperatura corporal elevada por encima de 38°C y episodios recurrentes que duran 24 horas o más de una semana (Fernández Molina, *et al*, 2007).

En general, las infecciones puerperales son el resultado del parto o de una atención posparto deficiente, pero pueden surgir complicaciones debido a que parte de la placenta permanece en el útero (Fernández Molina, *et al*, 2007). Por lo general, se deben a múltiples cateterismos realizados durante el trabajo de parto asociados con la epidural. Son causados por bacterias genitales como *S. aureus*, *E. coli* y ciertos *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Aparecen en los primeros días posparto (2-5 días) (Fernández Molina, *et al*, 2007).

4.8.9. Infección periprotésica

La infección periprotésica se definió como: dos cultivos periprotésicos de organismos fenotípicamente idénticos, fístula comunicante con la articulación, manifestación de criterios menores de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular elevada, recuento de glóbulos blancos (CGB) o leucocitos en líquido sinovial positivo papel de prueba de esterasa (++) , alto porcentaje de células polimorfonucleares (PMN) en líquido sinovial %, muestra de histología periprotésica positiva o cultivo positivo (Rufo, *et al*, 2021).

4.8.10. Artritis séptica

Es la inflamación de las articulaciones originada por una infección bacteriana o fúngica. La artritis séptica causada por la bacteria etiológica de la gonorrea tiene distintos síntomas y también se conoce como artritis gonocócica (Solís, M. F. B., 2018). La artritis séptica ocurre cuando las bacterias u otros patógenos diminutos viajan a través del torrente sanguíneo hacia las articulaciones. También puede suceder cuando las articulaciones se infectan claramente con microorganismos como consecuencia de una lesión o cirugía (Solís, M. F. B., 2018).

4.8.11. Ventriculitis asociadas a drenaje extraventricular

La ventriculitis posterior al drenaje ventricular externo es una complicación neuroquirúrgica relevante en la unidad de cuidados neurointensivos (Ulloque-Caamaño, *et al*, 2019). La ventriculitis, inflamación de la pared del ventrículo secundaria a una infección, es importante debido a que es de difícil diagnóstico y puede ser perturbada por patología que motivó el cateterismo, además de prolongar la estancia hospitalaria y, en

última instancia, incrementar los costos de atención médica (Ulloque-Caamaño, *et al*, 2019).

4.8.12. Absceso pélvico

La EIP puede causar que se forme un absceso (pus) en el tracto reproductivo. Comúnmente, los abscesos afectan las trompas de Falopio y los ovarios, pero también pueden suceder en el útero u otros órganos pélvicos (Ibarrola, M. *et al*, 2009).

Los abscesos pélvicos pueden ser originados por los mismos trastornos que los abscesos abdominales medios o las infecciones ginecológicas. Los síntomas incluyen dolor abdominal, diarrea por irritación intestinal y urgencia o polaquiuria por irritación de la vejiga (Ibarrola, M. *et al*, 2009).

4.8.13. Vaginosis bacteriana

La vaginosis bacteriana es una inflamación de la vagina originada por un crecimiento descomunal de bacterias naturales en la vagina, lo que altera el equilibrio natural. Las mujeres en edad fértil están más predispuestas a contraer vaginosis bacteriana, pero puede afectar a mujeres de cualquier edad (Martínez, W. M., 2013). Las razones no se entienden completamente, pero ciertas actividades, como tener relaciones sexuales sin protección o duchas vaginales frecuentes, incrementan el riesgo (Martínez, W. M., 2013).

Generalmente, la cantidad de bacterias no patógenas (como los lactobacilos) es mayor que la cantidad de bacterias patógenas (como las bacterias anaerobias) (Martínez, W. M., 2013). Ahora bien, si hay demasiadas bacterias anaeróbicas, pueden alterar el equilibrio natural de los microbios en la vagina y causar vaginosis bacteriana (Martínez, W. M., 2013).

4.8.15. Meningitis neonatal

La meningitis bacteriana neonatal es la inflamación de las meninges secundaria a la invasión bacteriana (Heath, P. T, *et al*, 2003). Los signos incluyen sepsis, irritación del sistema nervioso central, como pueden ser letargo, vómitos, irritabilidad, convulsiones, rigidez de nuca, fontanelas abultadas o tensas) y anomalías de los nervios craneales. El

diagnóstico es por punción lumbar. El tratamiento consiste en antibióticos (Heath, P. T, *et al*, 2003).

La meningitis bacteriana neonatal, especialmente cuando es causada por enterobacterias gram negativas, a menudo se asocia con ventriculitis (Heath, P. T, *et al*, 2003). Es probable que los organismos que causan meningitis con vasculitis grave, en particular *C. diversus*, *M. genitalium*, *U. urealitim* y *Cronobacter sakazakii* (antes llamada *Enterobacter sakazakii*), causen quistes y abscesos. Las bacterias *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli K1* y *Serratia* también pueden causar abscesos cerebrales (Heath, P. T, *et al*, 2003).

4.9. Incidencia

Los *Mollicutes* potencialmente patógenos más comúnmente aislados del tracto genital son *M. hominis*, *U. urealyticum* y *M. genitalium*, que se adquieren en adultos por transmisión sexual (Colin, 2012).

M. hominis y *U. urealyticum* son los más comúnmente aislados. Estas dos especies pueden estar presentes como flora comensal en el 40% de la población asintomática (Colin, 2012). En algunos casos, estos microbios pueden crecer demasiado y producir en las mujeres pérdida espontánea del embarazo, aborto séptico, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, infección intraamniótica, fiebre posparto; en mujeres no embarazadas pueden producir abscesos en glándulas, bartholinitis, vaginitis, cervicitis e infertilidad (Colin, 2012). Estos patógenos también pueden ser adquiridos por los recién nacidos a través de la transmisión vertical en el útero o al nacer, causando eventualmente neumonía neonatal, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar crónica y meningitis (Colin, 2012).

Un estudio de 2012 de Adriana Álvarez Colín mostró que la incidencia de *Mycoplasma* era del 62,7 %, entre las que destacaba *U. urealyticum* con una incidencia del 50,81 %, mientras que la de *M. hominis* era del 1,62 %. Esta relación se mantiene en la mayor parte del trabajo realizado por diferentes organismos a nivel nacional e internacional (Colin, 2012).

Debido a la alta incidencia de *Mycoplasma* y al conocimiento de la importancia médica de *U. urealyticum* y *M. hominis* en términos de posibles efectos negativos en mujeres embarazadas y no embarazadas y recién nacidos, se recomienda que sean considerados causantes de enfermedad en la práctica clínica, por factores o cofactores que explican la etiología de varias enfermedades (Colin, 2012).

Por otro lado, un estudio de Claudio M. Zotta y colaboradores en 2013 mostró que la tasa de infección de *U. urealyticum* fue del 51,9% y la de *M. hominis* fue del 25,6%. La tasa de detección de estos microorganismos en un mismo paciente fue del 30,2% (Zotta, *et al*, 2013).

En México, Alfredo Góngora Rodríguez y colaboradores, obtuvieron en 2015 un aumento del 15% en el diagnóstico de estos 2 organismos en el primer semestre de 2013 en comparación con 2012, y hubo una diferencia significativa en la morfología de los pacientes positivos ($P < 0.001$) a uno de dos agentes (Rodríguez, *et al*, 2015).

4.10. Resistencia a antibióticos

4.10.1. Resistencia a antibióticos de elección

4.10.1.1. Resistencia intrínseca

Se reconocen dos tipos de resistencia intrínseca en *Mycoplasma*. El primero es común a todas las especies de molliculobacterias porque son resistentes a los inhibidores de su síntesis por carecer de pared celular, como los β -lactámicos, los glucopéptidos, las fosfomicinas, las polimixinas y las sulfonamidas (Waites KB, 2014).

El segundo es específico de determinadas especies y afecta principalmente a grupos MLSK (Dégrange S, *et al.*, 2008). Por ejemplo, *M. pneumoniae* y *M. genitalium* son sensibles a los agentes antimicrobianos del grupo MLSK, pero se ha informado que la lincomicina es moderadamente activa (Waites KB, 2014). De manera similar, *U. urealyticum* es sensible a los macrólidos, cetólidos y estreptograminas, pero resistente a las lincosamidas (Waites KB, 2014).

4.10.1.2. Resistencia adquirida

Entre los diferentes mecanismos de resistencia adquirida documentados en bacterias, el único descrito en micoplasma es la modificación y protección del sitio de acción de los agentes antimicrobianos. Dicha resistencia está mediada por mutaciones cromosómicas y la adquisición de transposones (Bébéar, *et al*, 2005). Resistencia a tetraciclinas en *Ureaplasma spp*. Se ha descrito desde la década de 1980 y se sabe que está mediado por la presencia del gen tet(M), ubicado en el transposón conjugativo Tn 916, el único determinante de resistencia a antibióticos adquirido naturalmente descrito en *M. hominis* (Waites KB, 2014).

El gen tet(M) codifica la proteína Tet(M) que protege a los ribosomas de las tetraciclinas (Chopra, *et al*, 2001; Bébéar CM, *et al*, 2005; Dégrange S, *et al.*, 2008). El predominio de la resistencia adquirida a las tetraciclinas en *U. urealyticum*. Varía según la región geográfica y la exposición de la población a este antimicrobiano. Se han observado aumentos a lo largo de los años en países como Francia, China y Estados Unidos (Fernández J, *et al.*, 2016; Meygret A, *et al.*, 2018), mientras que en países centroafricanos su eficacia en el tratamiento de infecciones por *Ureaplasma spp*. (Chopra, *et al*, 2001)

Para *M. pneumoniae*, aunque hasta la fecha no se ha informado resistencia a las tetraciclinas, se ha logrado *in vitro* utilizando concentraciones subinhibitorias de doxiciclina y selección de aislados resistentes en los que se han demostrado mutaciones en el gen 16S rRNA. Estos están asociados con una menor sensibilidad a la tetraciclina, la doxiciclina y la minociclina con MIC por debajo de 2 µg/ml (Degrange S, *et al.*, 2008).

Resistencia de *U. urealyticum* a macrólidos. Se asocia principalmente con sustituciones de aminoácidos en las proteínas ribosómicas L4 y L22, pero también con mutaciones en una o ambas copias del ARNr 23S. Su frecuencia varía según la región geográfica (Pereyre S, *et al.*, 2007; Beeton ML *et al.*, 2009).

En *M. pneumoniae*, la resistencia a macrólidos también se ha asociado con mutaciones en dianas ribosómicas de antibióticos, como el rRNA 23S y las proteínas

ribosómicas L4 y L22 (Bébéar, *et al*, 2005). La transición A2058G en el dominio V del gen 23S rRNA fue la mutación más común, pero se encontraron otras sustituciones en las posiciones 2058 (A2058C, A2058T), 2059 (A2059G, A2059C), 2062 (A2062G) y 2611 (C2611G, C2611A). No se han descrito mutaciones en el dominio II del rRNA 23S. Mutaciones en regiones conservadas de proteínas ribosómicas L4 y L22 (Bébéar C *et al.*, 2011).

Para las fluoroquinolonas, la resistencia en *Ureaplasma* se debe a mutaciones en regiones conservadas de los genes *gyrA* y *gyrB* de la ADN girasa y los genes *parC* y *parE* de la topoisomerasa IV (Beeton ML, *et al.*, 2009). Por otro lado, en aislados clínicos de *M. pneumoniae* no se ha reportado hasta el momento dicha resistencia, aunque se ha logrado selección para la misma *in vitro* y se han demostrado mutaciones en regiones conservadas de los genes *gyrA*, *gyrB*, *parC* y *parE*, que se correlaciona con CIM de 32, 16 y 4 µg/ml para ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina, respectivamente (Beeton ML, *et al.*, 2009).

4.10.2. Mecanismo de resistencia

4.10.2.1. Mecanismos de resistencia a quinolonas

La resistencia a los antibióticos es una preocupación mundial; sin embargo, los datos sobre *Ureaplasma*, resistente a los antibióticos, en comparación con datos similares para otros microorganismos, el número de *M. hominis* es limitado. Hay 492 cepas de *U. urealyticum* (Beeton ML, *et al.*, 2009). Trece cepas de *M. hominis* obtenidas en Hangzhou, China en 2018, se analizaron para determinar la sensibilidad a la levofloxacina, la moxifloxacina, la eritromicina, la clindamicina y la doxiciclina mediante el método de microdilución en caldo, identificando mecanismos potenciales de resistencia a quinolonas y macrólidos (Meygret A, *et al.*, 2018).

Además, un modelo de unión de levofloxacino al complejo topoisomerasa IV en *U. urealyticum*, diseñado para estudiar mutaciones de resistencia a quinolonas, mostró que las tasas de resistencia de *U. urealyticum* a levofloxacino, moxifloxacino y eritromicina fueron 84,69%, 51,44% y 3,59% en *U. parvum*, y 82,43%, 62,16% y 5,40% en *U. urealyticum* (Beeton ML, *et al.*, 2009).

Las estructuras de dinámica molecular refinadas revelaron que las mutaciones asociadas con la resistencia a las quinolonas suprimieron la interacción y redujeron la afinidad por la ADN girasa o la topoisomerasa IV y las quinolonas (Bébéar C *et al.*, 2011). Se identificaron nuevas mutaciones S21A en la proteína L4 y G2654T y T2245C en el rRNA 23S y el gen *ermB* en *Ureaplasma spp* resistente a la eritromicina y resistencia a fluoroquinolonas como *U. urealyticum*. Sin embargo, *M. hominis* sigue siendo alto en el país, y el uso racional de antibióticos debe mejorar aún más (Bébéar C *et al.*, 2011).

La resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas está asociada con alteraciones genéticas en la ADN girasa (*GyrA* y *GyrB*) y/o complejos de topoisomerasa IV (*ParC* y *ParE*). Resistencia a *U. urealyticum*. Se relaciona principalmente con la mutación C248T (Ser83Leu) del gen *parC* (Bébéar C *et al.*, 2011). La resistencia adquirida a los macrólidos rara vez se ha informado en *Ureaplasma*, y esta resistencia puede estar relacionada con sustituciones en los dominios II o V del ARNr 23S y/o las proteínas ribosómicas L4 y L22. Sin embargo, *M. hominis* es inherentemente resistente a los macrólidos de 14 y 15 miembros (Bébéar C *et al.*, 2011).

4.10.2.2. Mecanismos de resistencia por mutaciones cromosómicas

Mutaciones cromosómicas que afectan a la región determinante de la resistencia a quinolonas (QRDR) de la ADN girasa (*GyrA* y *GyrB*) y la topoisomerasa IV (*ParC* y *ParE*) (Alvarez-Hernández, *et al.*, 2015). Ocurren debido a errores transcripcionales durante la replicación cromosómica y ocurren hasta como 1 en 10⁶ a 10⁹ en bacterias. Las mutaciones en el gen *gyrA* (el gen que codifica la subunidad A de la girasa del ADN) son el mecanismo más común de resistencia a las quinolonas en las bacterias (Alvarez-Hernández, *et al.*, 2015).

4.10.2.3. Mecanismos de resistencia por reducción de las concentraciones intacitoplasmáticas

La disminución de la concentración intracelular de quinolonas se produce principalmente a través de dos mecanismos: de forma pasiva, mediante la "regulación a la baja" de las proteínas de la membrana externa que forman el canal para reducir la permeabilidad; y de forma activa, a través de la sobreexpresión de AcrAB-TolC (Alvarez-

Hernández, *et al*, 2015). Este último reduce la aglomeración de quinolonas en el citoplasma, aportando tiempo suficiente para que las bacterias se adapten y adquieran resistencia (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015).

4.10.2.4. Mecanismos de resistencia por genes de resistencia mediados por plásmidos

Actualmente se describen tres tipos de genes de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR), y se han informado variantes en diferentes patógenos en todo el mundo; gen de resistencia a quinolonas que determina *qnr*, gen variante de aminoglucósido acetiltransferasa (*AAC(6')-Ib-cr*) y genes que codifican la bomba de eflujo (*qepA* y *oqxAB*) (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015).

4.10.2.4.1. Genes *qnr*

Los genes *qnr* son genes transferibles con baja resistencia a quinolonas y a fluoroquinolonas. Se han descrito claramente cinco familias: *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* y *qnrS*; sin embargo, en 2013 identificaron una sexta familia de *qnr*: *qnrCV*. Estos genes codifican la formación de una proteína repetida de pentapéptido de 218 aminoácidos que protege a la ADN girasa y la topoisomerasa IV de la inhibición de las quinolonas al reducir la disponibilidad de dianas de holoenzimas de ADN (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015). La presencia de genes *qnr* puede incrementar el número de mutaciones que confieren resistencia a las quinolonas; además, a menudo se combinan con otros genes en el mismo plásmido, creando resistencia cruzada entre las quinolonas y otros antimicrobianos que antes no eran resistentes (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015).

4.10.2.4.2. Gen *aac(6')-Ib-cr*

El gen *Aac(6')-Ib-cr*, una aminoglucósido acetiltransferasa o variante novedosa de *Aac(6')-Ib*, es responsable de la respuesta de las cepas de Enterobacter a la resistencia a los fármacos amikacina, kanamicina y tobramicina. Este gen provoca la N-acetilación de los sustituyentes piperazinilo en ciertas fluoroquinolonas, incluidas la norfloxacin y la ciprofloxacina, lo que reduce su actividad antibacteriana (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015). La enzima *Aac(6')-Ib-cr* difiere de *Aac(6')-Ib* por la presencia de dos mutaciones puntuales: Trp102→Arg y Asp179→Tyr, las cuales conducen a una disminución de la

sensibilidad a algunas fluoroquinolonas (alta de dos a triple), sumándose este mecanismo a otros, codificados por plásmidos⁴⁵. En el año 2013, concluyeron que los genes PMQR (*qnr*, *aac(6')-Ib-cr* y *qepA*) en cepas de *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*) en pediatría, la prevalencia entre pacientes en México fue de 32.1% (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015).

4.10.2.4.3. Gen *qepA*

El gen *qepA* codifica una bomba de salida similar a *QepA* que confiere resistencia a las quinolonas hidrófilas como la norfloxacin, la ciprofloxacina y la enrofloxacin a través de un sistema similar a la superfamilia Star de la superfamilia de bombas de salida similares a potenciadores (MFS) (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015). El gen fue identificado en el plásmido pHPA de *E. coli* C316 y pIP1206 de *E. coli* 1450, aislados en Japón y Bélgica, respectivamente. Asimismo, *OqxAB* también es un plásmido que codifica una bomba de expulsión y recientemente se identificó como uno de los PMQR. Por otra parte, *OqxAB*, es codificado por los genes *oqxA* y *oqxB* en un plásmido de 52 kb llamado pOLA52, confiere resistencia a una variedad de fármacos, incluidas las fluoroquinolonas (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015). Al compararlo con otros mecanismos de resistencia mediados por plásmidos, la prevalencia de *OqxAB* y su contribución a la resistencia a diferentes agentes antimicrobianos es poco conocida (Alvarez-Hernández, *et al*, 2015).

4.11. Antecedentes

En Cuba se han realizado pocas investigaciones sobre *M. hominis* y *Ureaplasma spp.* Por lo tanto, en un estudio se propone determinar la frecuencia de estos agentes infecciosos en mujeres con VB, incluyendo la identificación de las especies *U. parvum* y *U. urealyticum* por técnicas moleculares (Fernández, *et al*, 2007). Los resultados informan nuestro conocimiento sobre la presencia de *M. hominis*, *Staphylococcus puerulus* y *U. urealyticum* en mujeres con VB y ayudan a establecer un manejo terapéutico adecuado para evitar futuras enfermedades del tracto genital femenino (Fernández, *et al*, 2007).

El estudio se realizó entre enero de 2002 y junio de 2003 en 296 mujeres que acudieron con flujo vaginal en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) y en la Maternidad "Ramón González Coro" de La Habana, Cuba (Fernández, *et al*, 2007).

De las 296 mujeres que presentaron flujo vaginal durante el período de estudio, el 30.1% (89/296) fueron positivas para VB, de las cuales el 77.5% (69/89) fueron positivas para *Mycoplasma*. Este aumento de UCC/mL se observó en los medios líquidos utilizados en nuestro estudio y fue específico para estos microorganismos (Fernández, *et al*, 2007).

En medios positivos para *Mycoplasma* el 71% (49/69) hidrolizó arginina y las colonias formadas en medios F sólidos tenían una morfología parecida a un "huevo frito" y se tiñeron de color azul al ponerlo en presencia del colorante (Fernández, *et al*, 2007).

Al identificar especies de *Ureaplasma* por el método PCR multiplex, el 23.2% (16/69) obtuvo un fragmento de ADN con un tamaño de 812 pb, lo que permitió identificarlas como *U. parvum*, y en el 5.8% (4/69) se obtuvieron fragmentos de ADN de 412 pb, por lo que se identificaron como *U. urealyticum*. No se encontraron otros fragmentos de ADN indicativos de amplificación no específica (Fernández, *et al*, 2007).

En otro estudio, realizado de igual manera en Cuba se trató de implementar un enfoque molecular basado en tecnología genética para el diagnóstico de estas cuatro especies de *Mycoplasma* de tracto genital y se aplicó a muestras clínicas de pacientes con uretritis no gonocócica (UNG) (Rodríguez, *et al*, 2007).

Cuando se utilizó el método de PCR múltiple para amplificar el ADN de la cepa de referencia, la temperatura de hibridación óptima fue de 55 °C y el programa de amplificación de ADN fue de 35 ciclos. Se obtuvieron tamaños de fragmentos correspondientes a cada especie: *M. genitalium* 78 pb, *M. hominis* 280 pb, *U. urealyticum* 418 pb y *U. parvum* 812 pb (Rodríguez, *et al*, 2007).

De las muestras clínicas de exudado uretral estudiadas, el 79.4% (27/34) fueron identificadas como positivas para *Mollicutes* por clasificación PCR. Entre ellos, por Multiple-PCR, el 14.8% (4/27) fueron positivos para *M. genitalium*, el 18.5% (5/27) para *M. hominis*, el 11.1% (3/27) para *U. urealyticum* y el 3.7% (1 /27) fueron para *U. parvum* (Rodríguez, *et al*, 2007). El 55.6% restante (15/27) no correspondía a ninguna de las especies estudiadas y dos de las muestras estaban coinfectadas, una con *M. hominis* y *U. parvum* y otra con *M. hominis* y *U. urealyticum* (Rodríguez, *et al*, 2007).

Por otra parte, un estudio realizado en 2017 por Deguchi y colaboradores, en Japón, se observó el fracaso del tratamiento con fluoroquinolonas en 2 pacientes varones con uretritis no gonocócica positiva para *M. genitalium*. A dichos pacientes se les aplicó un régimen de fluoroquinolonas de sitafloxacina 100 mg dos veces al día durante 7 días y este no logró erradicar a *M. genitalium*.

La aparición de esta cepa resistente a múltiples fármacos puede amenazar la terapia antimicrobiana para la infección por *M. genitalium* en Japón, ya que los fármacos antibacterianos de primera línea (azitromicina) y de segunda línea (sitafloxacina) para la infección por *M. genitalium* no están siendo eficientes. Por lo que, a estos pacientes se les prescribió un régimen prolongado de minociclina de 100 mg dos veces al día durante 14 días, que erradicó con éxito *M. genitalium*.

V. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un problema creciente a nivel mundial, y esto incrementa debido a la falta de consciencia sobre las revisiones pertinentes, una vez que los individuos son sexualmente activos. Hoy en día, *Mycoplasma* infecta a alrededor del 6-8 % de la población y es específicamente común entre los adolescentes y adultos jóvenes. Es una infección de transmisión sexual (ITS) más común que la gonorrea y la clamidia, pero más difícil de reconocer, según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). *Mycoplasma* y *Ureaplasma* son diferentes de otras bacterias porque no tienen una pared celular. Muchos antibióticos, como la penicilina, actúan mediante el bloqueo de la síntesis de la pared celular y no tienen efecto sobre ella, además muchas personas con infecciones urogenitales por estas bacterias, especialmente las mujeres, no experimentan ningún síntoma. Aunado a esto, se presenta que las especies a tratar han desarrollado resistencia múltiples antibióticos, por lo que se convierte en una amenaza de salud pública. Este proyecto es de suma importancia para tener las bases necesarias para tratar y controlar las ITS por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, que se presentan con mucha frecuencia en la región, lo que no se facilita debido a su dificultad para ser diagnosticadas, por ello tener un perfil de resistencia a antibióticos de para las cepas con mayor incidencia es fundamental para poder brindar el tratamiento adecuado a los pacientes infectados y evitar que la infección permanezca, incremente o incluso que se presenta una coinfección con otra bacteria del mismo género y llegue a ocasionar alguna enfermedad de gravedad. Con base en estos acontecimientos es importante estudiar la relación de las especies presentes en la región con el perfil de resistencia a antibióticos.

VI. HIPÓTESIS

Los aislados clínicos de muestras de exudados cérvico - vaginales y uretrales de *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum* y *U. parvum*, presentan resistencia a antibióticos prescritos en la región como tratamiento para su infección.

VII. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Relacionar las especies *Mycoplasma* y *Ureaplasma* con los perfiles de resistencia a antibióticos.

7.2. Objetivos específicos

1. Determinar la infección por *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestras de exudados cérvico - vaginales y uretrales.
2. Establecer el perfil de resistencia a antibióticos.
3. Relacionar las especies presentes de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* con los perfiles de resistencia a antibióticos.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

Los análisis de las muestras se llevaron a cabo en el laboratorio de Microscopía de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas (FCQB) de la Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS), con dirección Av. De las Américas y Josefa Ortiz de Domínguez S/N, Ciudad Universitaria, Culiacán, Sinaloa, México, C.P. 80010, esto bajo la supervisión del Dr. José Guadalupe Rendón Maldonado y el Dr. Sergio Alonso Durán Pérez.

8.1. Diseño experimental

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional y transversal, teniendo en cuenta variables cuantitativas y cualitativas, con un tamaño muestral correspondiente al número total de 200 muestras recolectadas en el periodo de enero a octubre del 2023, de exudados cérvico-vaginales de sexo femenino y uretrales del sexo masculino de Culiacán, Sinaloa, México; que acudieron a los laboratorios “Delia Barraza” de la ciudad con los que se tiene convenio a realizarse los estudios correspondientes para este proyecto, debido a que se sospechaba su presencia o revisión rutinaria.

8.1.1. Criterios de inclusión

Para este estudio se utilizaron muestras de pacientes de todas las edades y de ambos sexos, los cuales asistieron a los laboratorios Delia Barraza a realizarse estudios de detección para *Mycoplasma* y *Ureaplasma spp*

8.2. Extracción de ADN

Para el proceso de extracción de utilizó el kit Tissue DNA Preparation – Column Kit de Jena Bioscience una vez que se etiquetó la muestra.

La muestra fue tomada de los tubos correspondientes y se colocaron 250 μ L a microtubos rotulados que se centrifugaron por 10 minutos a 21,000 g, posterior a esto se llevó a cabo el proceso de lisis, para ello se agregaron 300 μ L de buffer de lisis, para posteriormente pasarla al termoblock a 60° C por 5 minutos, concluido este tiempo se añadió 8 μ L de proteinasa K, se mezcló en la micropipeta cuidadosamente, y se colocó de nuevo al termoblock a la misma temperatura por 10 minutos y se dejó enfriar por 5 minutos.

Se continuó agregando 300 μL de Binding buffer y se pasó a refrigeración por 5 minutos, para después pasar a la centrifuga por 5 minutos a 10,000 g, del resultado de esto, se transfirió a tubos con 500 μL de etanol, mezclando con la micropipeta con cuidado. Mientras parte del proceso anterior se lleva a cabo, se realizó la activación de la columna, para lo cual se colocó la columna en un tubo de recolección y se le añadieron 100 μL de buffer de activación en la columna, se pasó de nuevo a centrifugar por 30 segundos a 10,000 g, donde al final se descartó el sobrenadante en un recipiente para desechos.

Retomando el proceso, se pipetearon 600 μL del sobrenadante del tubo con el DNA binding buffer, directo en la columna y se centrifugaron a la misma velocidad por 1 minuto, se descartó el sobrenadante y este proceso se repitió con el restante de la muestra. Continuando con el lavado, se agregaron 500 μL de buffer de lavado en la columna y se centrifugó por 30 segundos a 10,000 g, y el desecho se descartó, y se colocaron las muestras de nuevo para centrifugar por 2 minutos y posteriormente se pasó la columna a un microtubo rotulado, donde se agregó 50 μL de buffer de elución, y se incubó a temperatura ambiente por 1 minuto y se pasó de nuevo a centrifugar por un minuto más, finalmente la muestra fue almacenada a -20°C hasta su uso.

8.3. PCR para la identificación de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

Para la identificación de *Mycoplasma* y *Ureaplasma spp*, se preparó un buffer de reacción: colocando en microtubo 11 μL de agua inyectable, 2.5 μL de Buffer 10x, 0.5 μL de dNTPS, 2 μL de MgCl_2 , 4 μL de los primers, y esta cantidad se repartió en el total de primers a utilizar en el mix y 1 μL de Taq por cada reacción, se pasó 21 μL de la solución anterior a un tubo para PCR, se agregó a un tubo para PCR 4 μL de agua (el cual sirvió como control negativo), se agregó 4 μL de muestra positiva (el cual sirvió como control positivo) y a los tubos correspondientes a las muestras se les agregó respectivamente 4 μL de muestra. Se colocaron los tubos en termociclador con las siguientes condiciones: Desnaturalización inicial: 94°C durante 3 minutos, 30 ciclos de desnaturalización: 94°C por 45 segundos, Alineamiento: 54°C por 45 segundos, Elongación: 72°C por 1 minuto y una elongación final de 72°C por 5 minutos.

Se sometió al producto de PCR a electroforesis en gel de agarosa al 1.5 con 3 µL de gel red, 3 µL de buffer de carga y 10 µL de muestra, y se observó el resultado colocando el gel en Transiluminador de luz Ultravioleta y se consideró como positivas aquellas muestras en las que se presente una banda de amplificación de 293 pb, 153 pb, 369 pb ó 563 pb (Fernández C., *et al*, 2003) (cuadro 3).

O.E.2. Establecer el perfil de resistencia a antibióticos

Se realizó el antibiograma correspondiente para la detección de los antibióticos a los que estas bacterias presentan resistencia, siguiendo las indicaciones del Kit *Mycoplasma* IST 3 de bioMérieux, que fue por medio de galerías con micropocillos que contienen antibióticos liofilizados, en concentraciones que oscilan desde los 0.25 mg/L hasta los 16 mg/L, que fueron correspondientes a los puntos de corte propuestos para la clasificación del aislado como sensible, intermedio y resistente.

La lectura de la prueba también se basa en la presencia/ausencia de cambio del color del medio de cultivo. Este equipo incorpora también el crecimiento del organismo y su identificación.

O.E.3. Relacionar las especies presentes de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* con los perfiles de resistencia a antibióticos

8.4. Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron representados mediante cuadros y gráficas con ayuda del programa Excel. También se hizo uso del paquete de software estadístico Stata v 13 para el análisis de los datos. Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo, en el que se calculó frecuencia, media y desviación estándar, considerando un intervalo de confianza del 95%; también se realizará un análisis estadístico inferencial, donde se calculará la razón de momios, y se realizó un modelo de regresión logística considerando el mismo intervalo de confianza y se considerará una significancia estadística de $p < 0.05$.

Cuadro 3. Primers para la determinación de especies de *Mycoplasma* y *Ureplasmas* de las muestras a analizar.

Agente causal	Tipo de primer	Tamaño del fragmento (pb)	Secuencia
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Forward	293	5´- AAC TTC CGC TTC CTC TTC TA -3´
	Reverse		5´- CAG GAT AGG TGG TTG GTT TG -3´
<i>Mycoplasma hominis</i>	Forward	153	5´- TAG CTC CTA TTG CCA ACG T -3´
	Reverse		5´- TTG GAA CCA TGT TTG AAG CA -3´
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Forward	369	5´- TCA TCA TTA AAT GTC GGC CC -3´
	Reverse		5´- AAG GGG CAT GAT GAT TTG AC -3´
<i>Ureaplasma parvum</i>	Forward	563	5´- CTT TTG GAT GAG GGT GCG AC -3´
	Reverse		5´- ATT TGC TCC CCA CAC TTT CG -3´

IX. RESULTADOS

9.1. Determinación de la infección por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

En un inicio, para este estudio se contó con un tamaño de muestra de 203, de los cuales 171 fueron mujeres, correspondiente al 85.5% y 29 hombres, que es el 14.4%, y se excluyeron 3 muestras debido a la cantidad insuficiente de muestra, lo que nos dejó con un tamaño de muestra de 200 recolectadas en el periodo de enero a octubre de 2023. Del total de los pacientes la edad media es de 30.4; agrupando la información por sexo, obtuvimos que el rango de edad de las mujeres es desde los 11 hasta los 56 años, y la media de es de 30.2, mientras que en los hombres el rango de edades es desde los 20 hasta los 71 y la media fue de 34.4.

Para la determinación de la infección de las bacterias, se obtuvieron diversos resultados, desde infecciones individuales hasta coinfecciones de dos y tres bacterias.

Los resultados en la figura 3 muestran que *U. urealyticum*, *U. parvum* y *M. hominis* con los que tienen mayor frecuencia, teniendo una frecuencia de 162 (80.59%), 77 (38.30%) y 69 (34.30%) de manera respectiva, por otro lado, la frecuencia de *M. genitalium*; sin embargo, de estas infecciones solo *U. urealyticum* y *M. hominis* presentaron infecciones de manera individual, en ese orden de frecuencia siendo de 59 (69.41%) y 26 (30.58%) respectivamente.

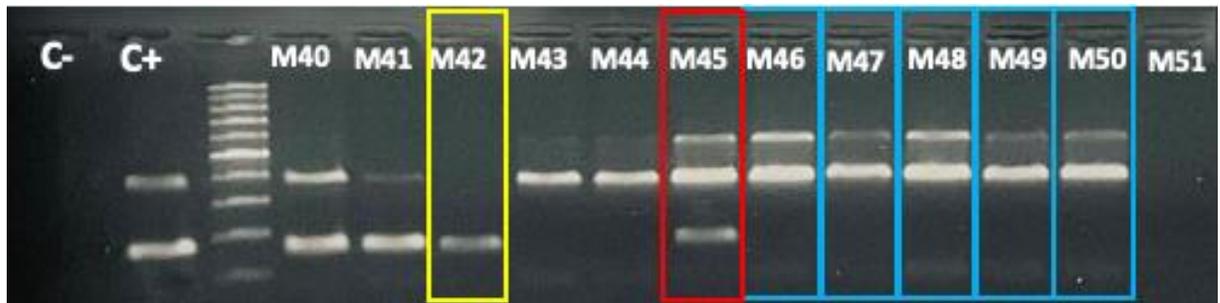


Figura 3. Amplificación de muestras con infecciones por *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* y *U. parvum*. Donde con un recuadro amarillo se muestra un ejemplo de infección individual, en este caso es una infección por *M. hominis*; en recuadros azules se encuentran ejemplos de coinfección por dos bacterias, en este caso es infección por *U. urealyticum* y *U. parvum*: por otra parte, el recuadro rojo, indica la presencia de tres bacterias, que podemos observar que existe una coinfección por *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum* y *U. parvum*.

Cuadro 4. Incidencia de las especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestras clínicas del estado de Sinaloa.

Bacterias	Total
<i>M. hominis</i>	69 (34.30%)
<i>M. genitalium</i>	12 (6%)
<i>U. urealyticum</i>	162 (80.59%)
<i>U. parvum</i>	77 (38.30%)

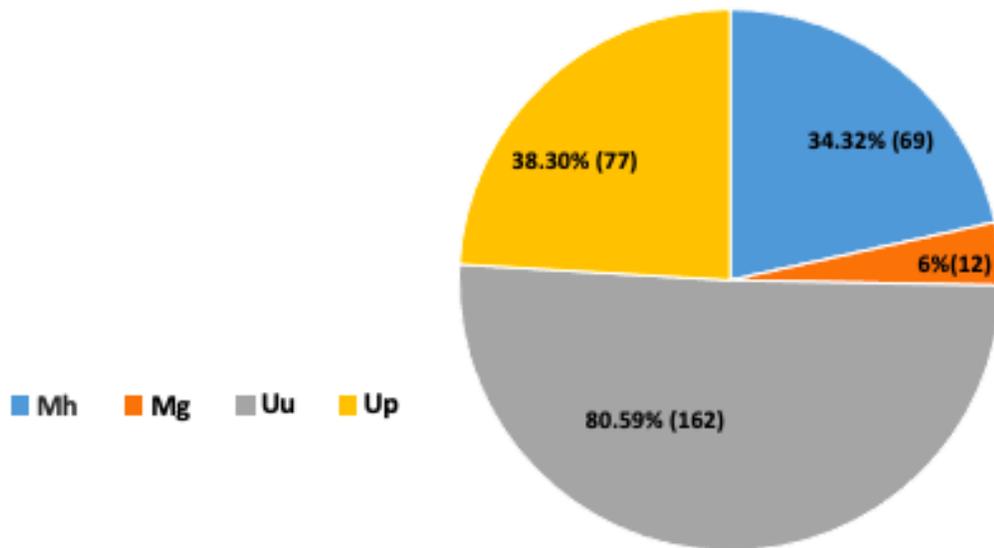


Figura 4. Incidencia de las especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestras clínicas del estado de Sinaloa. Se muestra la incidencia de las especies estudiadas de *Mycoplasma* mostrando que la mayor incidencia es de *U. urealyticum*, seguido de *U. parvum* y *M. hominis*, con una diferencia de 3.98% entre las dos últimas y muy por debajo de ellas, se encuentra *M. genitalium*.

9.2. Determinación de la infección individual por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

Cuadro 5. Incidencia individual de las especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestras clínicas del estado de Sinaloa.

Bacterias	Individual
<i>M. hominis</i>	26 (30.58%)
<i>M. genitalium</i>	0
<i>U. urealyticum</i>	59 (69.41%)
<i>U. parvum</i>	0

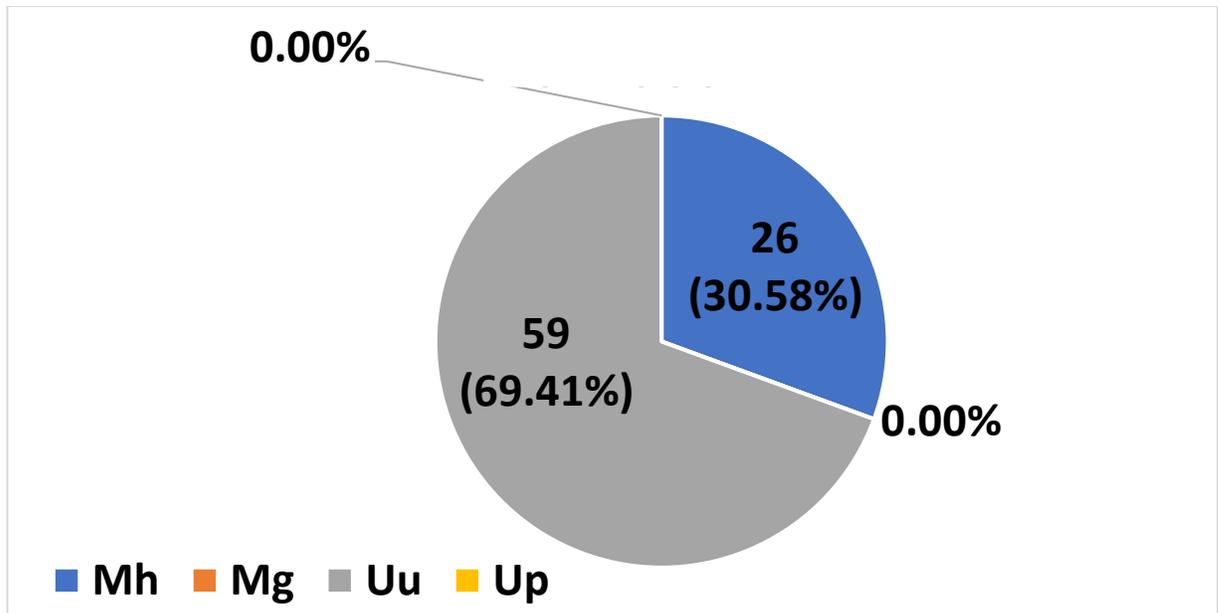


Figura 5. Individual de las especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestras clínicas del estado de Sinaloa. Se muestra la incidencia de manera individual de las cuatro bacterias de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, donde se observa que solo *U. urealyticum* y *M. hominis*, presentan infecciones individuales.

Teniendo presente la variedad de resultados, al enfocarnos en el sexo de los pacientes observamos que, del total de las muestras correspondientes a mujeres, el 39.18% de estas presentaron infección de manera individual y 60.23% presentaron alguna de las coinfecciones encontradas en este estudio; por otra parte, en el caso de los hombres, el 60% presentó infección de manera individual y el 40% presentaron alguna de las coinfecciones. De esta misma manera, de las infecciones individuales, para *M. hominis* el 88.46% fue mujeres y solo el 11.53% fueron hombres, mientras que para el caso de *U. urealyticum* el 74.57% fueron mujeres y el porcentaje de hombres subió a 25.42% comparado con *M. hominis*.

9.3. Determinación de las coinfecciones por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

En cuanto a las coinfecciones, en este estudio se encontraron 5 diferentes coinfecciones, siendo estas:

- *M. hominis*-*M. genitalium*
- *U. urealyticum*-*U. parvum*
- *M. hominis*-*U. urealyticum*
- *M. genitalium*-*U. parvum*
- *M. hominis*-*U. urealyticum*-*U. parvum*

En esta parte del estudio observamos que predominó la coinfección de *U. urealyticum*-*U. parvum* con 68 (59.13%) muestras, sin embargo, las frecuencias variaron desde el 3.47% hasta el 59.13%; de los cuales la frecuencia más baja correspondió a *M. genitalium*-*U. parvum*, siendo de 4 (3.47%), seguido de *M. hominis*-*U. urealyticum*-*U. parvum* con una frecuencia de 5 (4.34%), no muy lejos de este dato, estuvo la frecuencia de *M. hominis*-*M. genitalium* con 8 (6.95%), por otra parte, la incidencia de *M. hominis*-*U. urealyticum* fue de 30 (26.08%)

Cuadro 6. Incidencia en las coinfecciones de cada una de las especies de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestras clínicas del estado de Sinaloa.

Bacterias	Coinfección
<i>M. hominis</i>	43 (18.29%)
<i>M. genitalium</i>	12 (5.10%)
<i>U. urealyticum</i>	103 (43.82%)
<i>U. parvum</i>	77 (32.76%)

Cuadro 7. Incidencia de las coinfecciones encontradas en muestras clínicas del estado de Sinaloa.

Coinfección				
<i>M. hominis</i> - <i>M. genitalium</i>	<i>U. urealyticum</i> - <i>U. parvum</i>	<i>M. hominis</i> - <i>U. urealyticum</i>	<i>M. genitalium</i> - <i>U. parvum</i>	<i>M. hominis</i> - <i>U. urealyticum-U. parvum</i>
8 (6.95%)	68 (59.13%)	30 (26.08%)	4 (3.47%)	5 (4.34%)

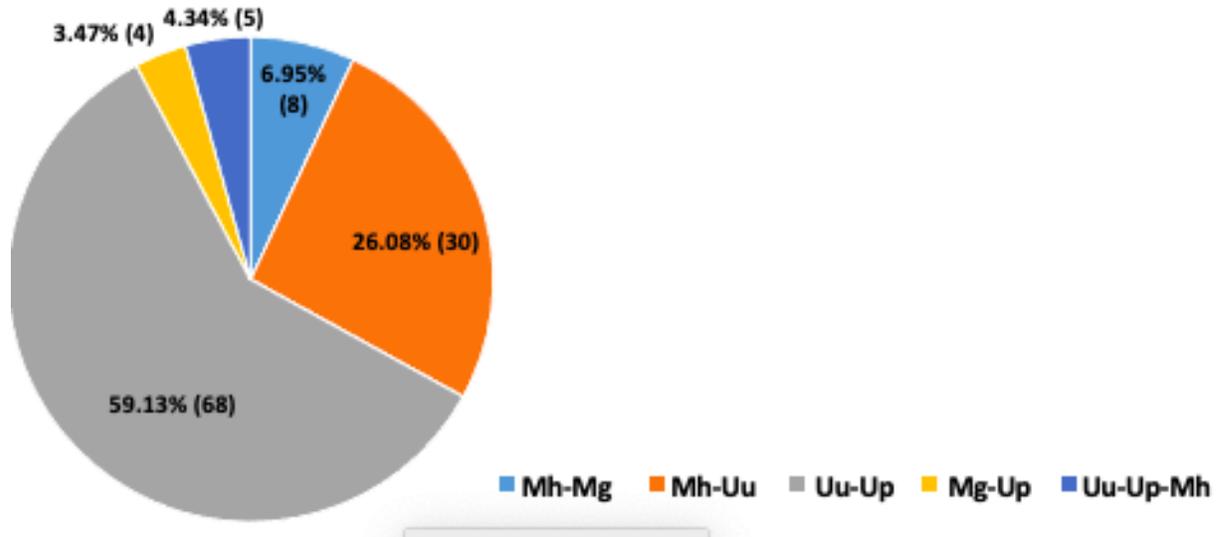


Figura 6. Incidencia de las coinfecciones encontradas en muestras clínicas del estado de Sinaloa. Se observa que todas las bacterias se presentan en alguna coinfección entre las bacterias analizadas, destacando de entre todas *U. urealyticum* con *U. parvum*, también destaca la presencia de una triple coinfección siendo esta de *U. urealyticum*, *U. parvum* y *M. hominis*.

De las coinfecciones presentes también pudimos obtener la frecuencia de cada una de las bacterias presentes, resultando que *U. urealyticum* es quien tuvo mayor frecuencia con 43.82% de las coinfecciones, seguido de *U. parvum* con 32.76% de las coinfecciones encontradas, mientras que de parte de las especies de *Mycoplasma*, *M. hominis* se identificó en el 18.43% de las coinfecciones, y la frecuencia más baja correspondió a *M. genitalium* con el 5.10% del total de las coinfecciones encontradas.

Al profundizar en estos resultados encontramos que en la coinfección por *M. hominis*- *M. genitalium* el 87.5% fueron mujeres, mientras que el 12.5% fueron hombres; para el caso de *M. hominis*-*U. urealyticum* el 90% fueron mujeres y el restante 10% correspondía a hombres; mientras que para la coinfección con mayor frecuencia de las cinco identificadas, *U. urealyticum*-*U. parvum* hubo una incidencia del 91.17% correspondiente a mujeres y solo el 8.82% fue correspondiente para hombres; por otra parte, la coinfección de *M. genitalium*-*U. parvum* tuvo un total de 75% de mujeres y siendo la incidencia más alta de los hombres, hubo una incidencia del 25%; por último, en la única triple infección el total de mujeres fue del 80% y en hombres el 20%.

9.4. Perfil de resistencia a antibióticos

Primeramente, en los resultados obtenidos correspondientes al objetivo específico dos, tuvimos una amplia variedad de resultados debido a que la totalidad de las muestras presenta cualesquiera de los tres resultados posibles del perfil de resistencia a antibióticos, aunque en cada uno, destacan resultados distintos.

Es importante destacar que el perfil de resistencia a antibióticos que realizamos nos permite evaluar nueve antibióticos diferentes (Doxiciclina, ofloxacino, tetraciclina, ciprofloxacino, claritromicina, eritromicina, josamicina, pristinamicina, azitromicina) correspondientes a 4 tipos de antibióticos distintos (macrólidos, tetraciclina, fluoroquinolonas, estreptogramina); y dentro de estos, tuvimos la oportunidad de evaluar sensibilidad, la resistencia intermedia y resistencia de las bacterias a los fármacos del kit.

De la totalidad de las muestras, el 99% de ellas presentaron sensibilidad a al menos un antibiótico; mientras que el 31.34% presentó resistencia intermedia y el 46.26% de las

muestras presentaron resistencia a al menos un antibiótico de los evaluados. Con la información recabada, podemos observar que las muestras son sensibles a ocho de los nueve antibióticos, al único antibiótico al que no fueron sensibles es de tipo estreptogramina, es decir, pristinamicina. De los ocho antibióticos a los que se presentó sensibilidad destacan Josamicina con un 90%, tetraciclina con 95.48% y doxiciclina con un 96.98%, siendo los más frecuentes del tipo tetraciclina, el resto de los antibióticos presentaron una frecuencia de sensibilidad del 57.22% a 76.17% de sensibilidad.

En este rango están antibióticos tales como ofloxacino (57.22%), ciprofloxacino (60.62%), azitromicina (64.32%), eritromicina (64.5%) y claritromicina (76.17%).

Por consiguiente para los resultados correspondientes a la resistencia, tuvimos que hubo resistencia intermedia en todos los antibióticos evaluadas, pero en ocho de los nueve antibióticos se presentó una frecuencia por debajo del 20%, oscilando desde el 1.01% hasta el 14%, sin embargo, en el antibiótico de tipo estreptogramina, que en este caso es pristinamicina, para este antibiótico la frecuencia aumentó drásticamente hasta un 97.93%, lo que resulta congruente dado que fue el antibiótico al que no se presentó sensibilidad, esto indica que a fármacos de este tipo se está comenzando a crear algún tipo de resistencia por alguno de los mecanismos posibles.

Por un lado, los resultados pertinentes a la resistencia de los antibióticos nos dieron resultados, al igual que en la sensibilidad, en solo ocho de los nueve antibióticos, con lo que no hubo muestras que presentaran resistencia a josamicina, el único antibiótico de tipo macrólidos al que no se presentó resistencia; seguido de ello, antibióticos como doxiciclina con 2.01%, pristinamicina con 2.07%, tetraciclina con un 3.52%, subiendo un poco más la frecuencia claritromicina con un 19.69%, azitromicina con 21.11% y los antibióticos a los que se presentó mayor resistencia fueron a las fluoroquinolonas, siendo a quien se presentó el mayor porcentaje de resistencia, ciprofloxacino con un 33.16% y ofloxacino con 27.84%

Cuadro 8. Perfil de resistencia antibióticos, donde se ilustran en color rojo, todos aquellos que predominan en incidencia en cada uno de los resultados arrojados por el kit.

	DOXICICLINA	OFOXACINO	TETRACICLINA	CIPROFLOXACINO	CLARITROMICINA	ERITROMICINA	JOSAMICINA	PRISTINAMICINA	AZITROMICINA
R	4 (2.01%)	54 (27.84%)	7 (3.52%)	64 (33.16%)	38 (19.69%)	57 (28.5%)	-	4 (2.07%)	42 (21.11%)
S	193 (96.98%)	111 (57.22%)	190 (95.48%)	117 (60.62%)	147 (76.17%)	129 (64.5%)	179 (90%)	-	128 (64.32%)
I	2 (1.01%)	29 (14.95%)	2 (1.01%)	12 (6.22%)	8 (4.15%)	14 (7%)	14 (10%)	189 (97.93%)	29 (14.29%)

(R.- Resistencia; S.- Sensibilidad; I.- Resistencia intermedia)

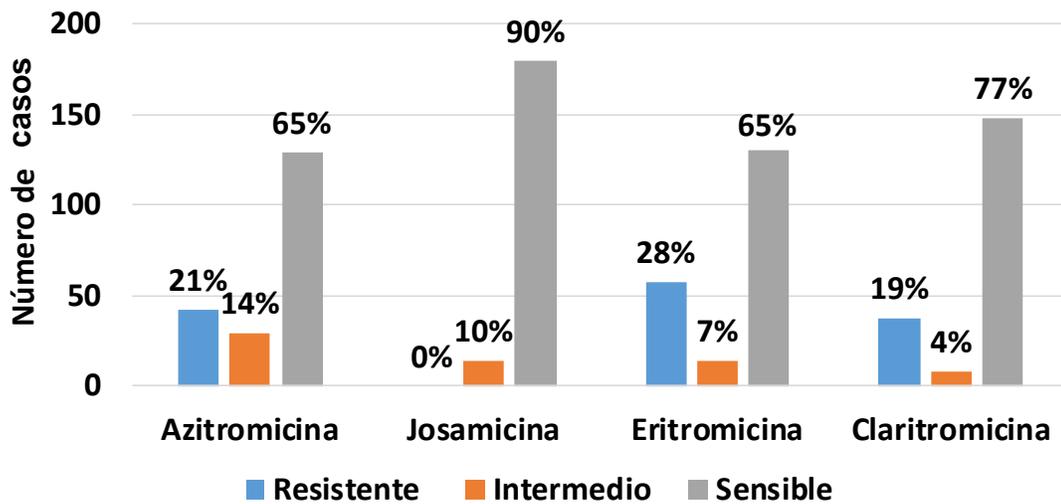


Figura 7. Perfil de resistencia a antibióticos correspondientes a los de tipo macrólidos. Se observa el tipo de resistencia o sensibilidad que presentaron los casos, acorde a los cuatro antibióticos de tipo macrólidos, mostrando el porcentaje en cada uno de los casos; resaltando josamicina como el que presenta mayor sensibilidad y eritromicina al que presentan mayor resistencia.

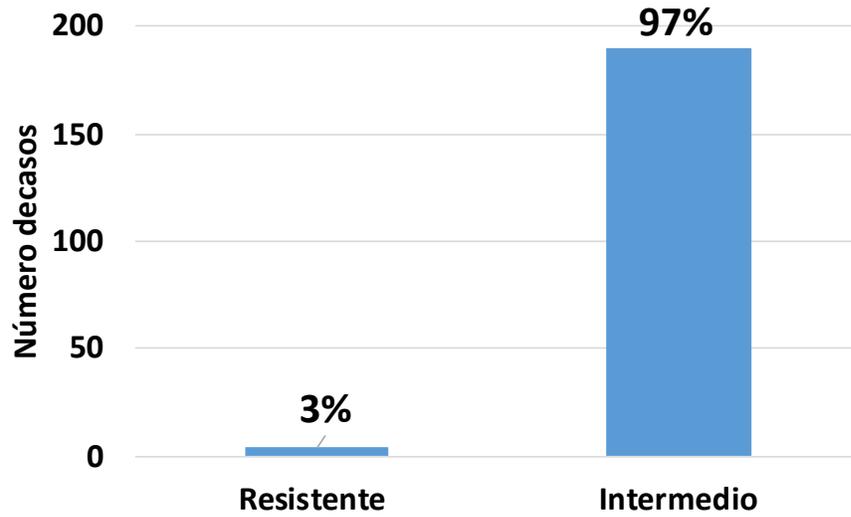


Figura 8. Perfil de resistencia a antibióticos correspondientes a los de tipo estreptogramina. Se observa el tipo de resistencia o sensibilidad que presentaron los casos, acorde al antibiótico de tipo estreptogramina, mostrando el porcentaje en cada uno de los casos. Mostrando un elevado porcentaje de resistencia intermedia.

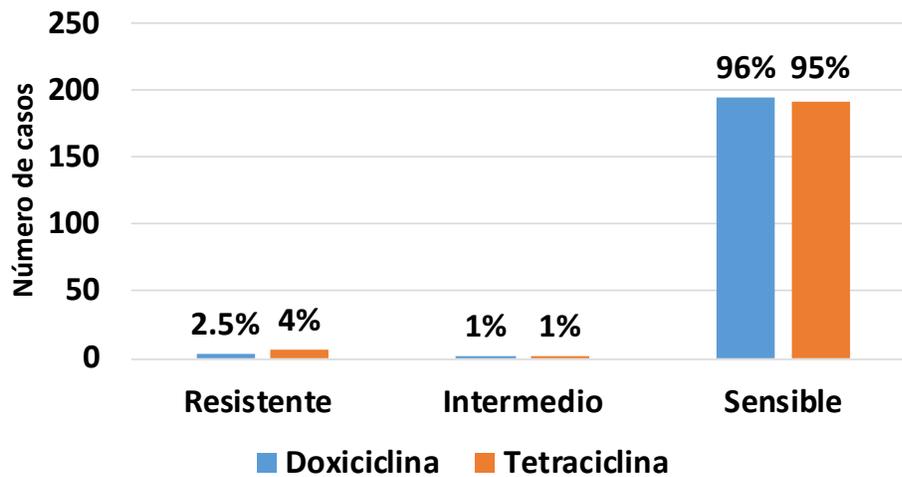


Figura 9. Perfil de resistencia a antibióticos correspondientes a los de tipo tetraciclina. Se observa el tipo de resistencia o sensibilidad que se presentaron los casos, acorde a los dos antibióticos de tipo tetraciclina, mostrando el porcentaje en cada uno de los casos. Mostrando un alto porcentaje de sensibilidad en ambos antibióticos siendo del 95%-96%.

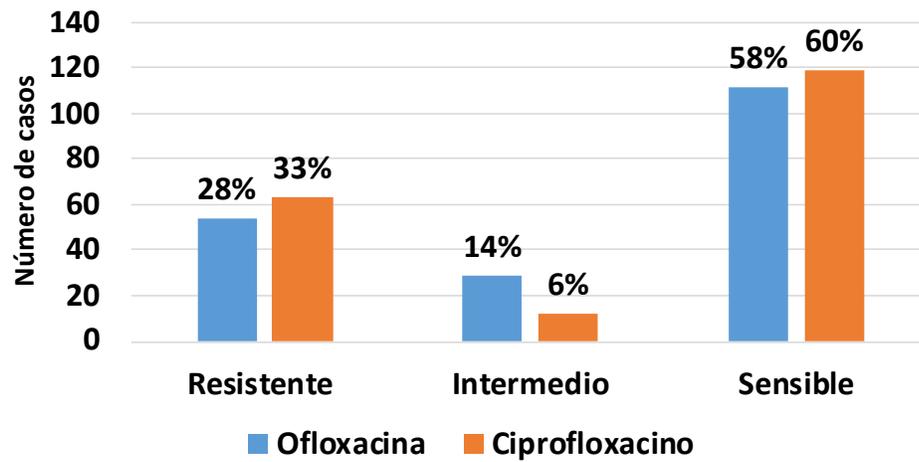


Figura 10. Perfil de resistencia a antibióticos correspondientes a los de tipo fluoroquinolonas. Se observa el tipo de resistencia o sensibilidad que se presentaron los casos, acorde a los dos antibióticos de tipo fluoroquinolonas, mostrando el porcentaje en cada uno de los casos. Mostrando un alto porcentaje de sensibilidad en ambos antibióticos siendo del 58%-60%.

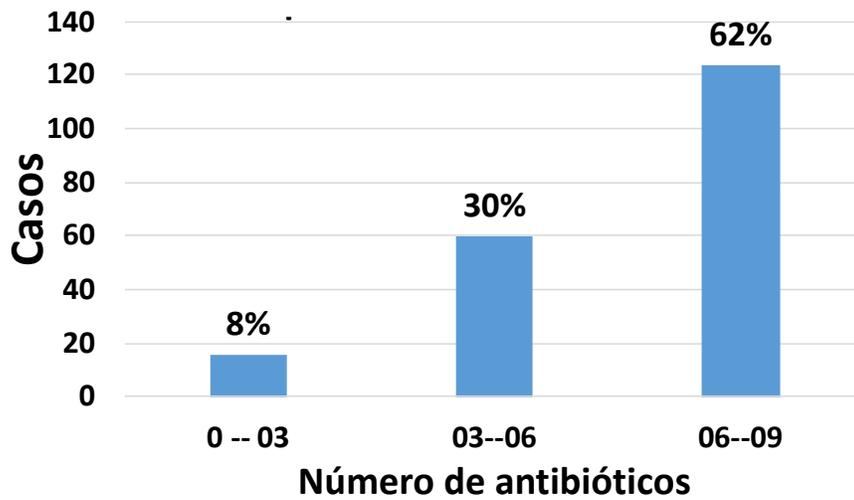


Figura 11. Número de antibióticos a los que se presenta sensibilidad. Se observa el total de antibióticos a los que se presenta sensibilidad, aglomerados en grupos de tres antibióticos, destacando que de 6 a 9 antibióticos presentan el 62% de sensibilidad.

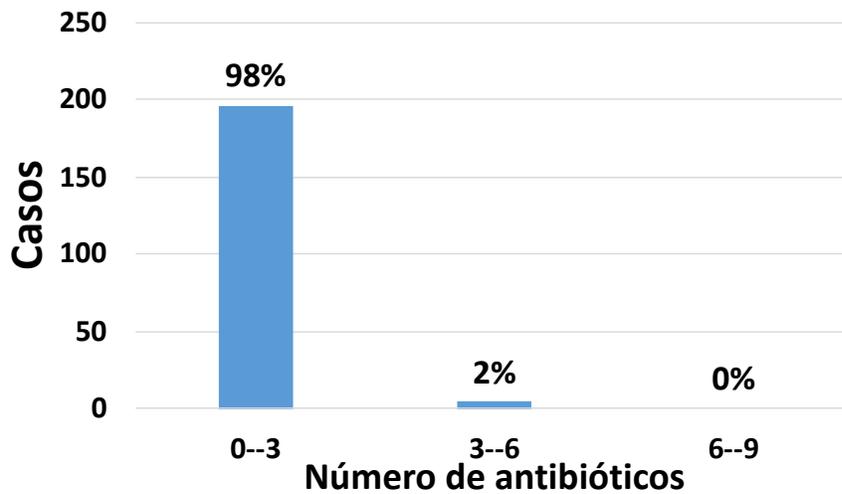


Figura 12. Número de antibióticos a los que se presenta resistencia intermedia, agrupados por conjuntos de tres antibióticos. Se observa el total de antibióticos a los que se presenta resistencia intermedia, aglomerados en grupos de tres antibióticos, destacando que de 0 a 3 antibióticos presentan el 98% de resistencia intermedia.

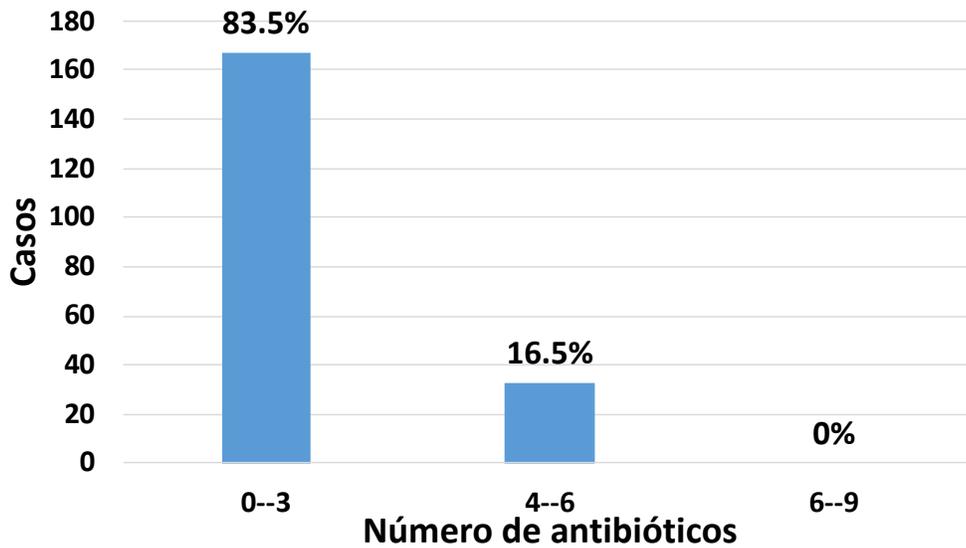


Figura 13. Número de antibióticos a los que se presenta resistencia, agrupados por conjuntos de tres antibióticos. Se observa el total de antibióticos a los que se presenta resistencia, aglomerados en grupos de tres antibióticos, destacando que de 0 a 3 antibióticos presentan el 83.5% de resistencia.

Del 99% de muestras que presentaron sensibilidad, pudimos obtener que solamente el 8% presentó sensibilidad de 0 a 3 antibióticos, el 30% presentó sensibilidad de 3 a 6 antibióticos y el 62% de las muestras presentó sensibilidad de 6 a 9 antibióticos.

Al contrario de los resultados anteriores, en la figura 11, para lo obtenido correspondiente a la resistencia, el 98% de las muestras presentó resistencia intermedia de 0 a 3 antibióticos, mientras que tan solo el 2% presentó esta resistencia de 3 a 6 antibióticos y en ninguno de los casos se presentó resistencia intermedia en más de 6 antibióticos. De la misma manera, tuvimos que el 83.5% de las muestras presentaron resistencia de 0 a 3 antibióticos, el 16.5% presentó resistencia de 3 a 6 antibióticos, y al igual que en la resistencia intermedia, en ninguno de los casos se presentó resistencia intermedia en más de 6 antibióticos (Fig. 11-12-13).

9.5- Relación de las especies presentes en la región de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* con los perfiles de resistencia a antibióticos.

Respecto a la relación impérate entre las especies presentes en la región de las bacterias analizadas y el perfil de resistencia a antibióticos, obtuvimos que existe relación estadísticamente significativa con seis de los nueve antibióticos analizados, abarcando la totalidad de los antibióticos de tipo fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino) y macrólidos (josamicina, eritromicina, azitromicina, claritromicina). Mientras que los antibióticos que no presentan relación estadística son los de tipo tetraciclina (doxiciclina, tetraciclina) y estreptogramina (pristinamicina).

En el cuadro 9, teniendo presente que la relación puede ser establecida con 4 especies distintas, al profundizar en los datos recabados, obtuvimos que, en el caso de los macrólidos, para claritromicina al realizar el modelo de regresión logística, este nos arroja una relación estadísticamente significativa con *M. hominis* para presentar resistencia, teniendo 0.093 veces más riesgo de presentarse esta resistencia.

Cuadro 9. Modelo de regresión logística acorde a los antibióticos que presentan relación estadísticamente significativa y cuales no presentan esta relación.

Hay relación estadística	No hay relación estadística
Ofloxacino	Doxiciclina
Ciprofloxacino	
Josamicina	Tetraciclina
Eritromicina	
Azitromicina	Pristinamicina
Claritromicina	

Cuadro 10. Modelo de regresión logística para claritromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.

	Claritromicina	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
I	Mh	0.612	1.224	0.50	0.617	-1.786 → 3.011
	Mg	- 0.201	1.206	-0.17	0.868	-2.565 → 2.163
	Uu	- 2.053	1.287	-1.59	0.111	-4.577 → 0.471
	Up	0.385	1.027	0.37	0.708	-1.629 → 2.399
R	Mh	3.032	0.642	4.72	0.000	1.172 → 4.292
	Mg	- 1.717	0.967	-1.77	0.076	-3.614 → 0.179
	Uu	- 0.655	0.612	-1.07	0.285	-1.856 → 0.546
	Up	- 1.271	0.842	-1.51	0.131	-2.923 → 0.379

(R.- Resistencia; I.- Resistencia intermedia)

Cuadro 11. Razón de momios de claritromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.

Claritromicina	Odds ratio
Mh	0.093
Mg	1.967
Uu	2.091
Up	1.683

Cuadro 12. Modelo de regresión logística para josamicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.

	Josamicina	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
R	Mh	1.954	0.868	2.25	0.024	0.252 → 3.656
	Mg	-0.640	1.195	-0.54	0.592	-2.983 → 1.702
	Uu	-0.550	0.777	-0.71	0.479	-2.074 → 0.973
	Up	0.929	0.868	1.07	0.285	-0.773 → 2.632

(R.- Resistencia)

Cuadro 13. Razón de momios de josamicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.

Josamicina	Odds ratio
Mh	0.141
Mg	1.897
Uu	1.733
Up	0.394

Cuadro 14. Modelo de regresión logística para azitromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.

	Azitromicina	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
I	Mh	1.670	0.568	2.94	0.003	-0.556 → 2.783
	Mg	0.013	1.150	0.01	0.991	-2.241 → 2.267
	Uu	0.936	0.941	0.99	0.550	-1.627 → 0.866
	Up	-0.049	0.492	-0.10	0.678	-1.015 → 0.915
R	Mh	3.226	0.623	5.17	0.000	2.004 → 4.448
	Mg	-2.595	1.187	-2.19	0.029	-4.923 → -0.268
	Uu	-0.380	0.636	-0.60	0.550	-1.627 → 0.866
	Up	0.269	0.649	-0.42	0.678	-1.542 → 1.003

(R.- Resistencia; I.- Resistencia intermedia)

Cuadro 15. Razón de momios de azitromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.

Azitromicina	Odds ratio
Mh	0.142
Mg	2.269
Uu	0.783
Up	1.186

Para el caso de josamicina, en el cuadro 11, se obtuvo una relación estadísticamente significativa con *M. hominis* para presentar resistencia, teniendo 0.141 veces más riesgo de presentarse esta resistencia; por otra parte, azitromicina arrojó una relación estadísticamente significativa con *M. hominis* y *M. genitalium*, más, sin embargo, en este caso se presenta una relación con *M. hominis* para presentar resistencia intermedia y resistencia, mientras que para *M. genitalium* solo hay relación para tener resistencia, teniendo *M. hominis* 0.142 veces más riesgo de presentarse esta resistencia y *M. genitalium* presentó 2.269 veces más riesgo de presentarse esta resistencia.

Para el último antibiótico de los macrólidos, eritromicina presentó relación estadísticamente significativa para resistencia intermedia con *U. urealyticum*, teniendo 1.857 veces más riesgo de presentarse esta resistencia. Aunado a esto, también presentó relación significativa con *M. genitalium* y *M. hominis* para presentar resistencia, teniendo 3.892 y 0.185 veces más riesgo de presentar esta resistencia de manera respectiva.

Por otra parte, en el cuadro 17, para antibióticos de tipo fluoroquinolonas, ciprofloxacino presentó relación significativa con *M. hominis* tanto para resistencia intermedia como resistencia, teniendo 0.256 veces más riesgo de presentar cualesquiera de estas resistencias; de manera similar sucede para el caso de ofloxacino, quien presentó la misma relación, solo que obtuvo 0.204 veces más riesgo de presentar cualesquiera de las resistencias mencionadas.

Cuadro 16. Modelo de regresión logística para eritromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.

	Eritromicina	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
I	Mh	-1.279	1.345	-0.95	0.341	-3.915 → 1.356
	Mg	-1.269	1.374	-0.92	0.356	-3.963 → 1.424
	Uu	-2.806	1.510	-1.86	0.043	-5.767 → 0.154
	Up	0.174	0.666	0.26	0.794	-1.132 → 1.481
R	Mh	2.763	0.517	5.34	0.00	1.748 → 3.777
	Mg	-3.038	1.186	-2.56	0.010	-5.364 → -0.712
	Uu	-0.553	0.630	-0.88	0.380	-1.788 → 0.681
	Up	0.174	0.517	0.34	0.736	-0.838 → 1.188

(R.- Resistencia; I.- Resistencia intermedia)

Cuadro 17. Razón de momios de eritromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.

Eritromicina	Odds ratio
Mh	0.185
Mg	3.892
Uu	1.857
Up	0.763

Cuadro 18. Modelo de regresión logística para ciprofloxacino, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.

	Ciprofloxacino	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
I	Mh	2.171	0.899	2.42	0.016	0.409 → 3.933
	Mg	-13.692	691.734	-0.02	0.984	-1369.468 → 1342.082
	Uu	-0.504	0.858	-0.59	0.557	-2.187 → 1.178
	Up	-0.265	0.959	-0.28	0.782	-2.145 → 1.615
R	Mh	1.221	0.449	2.71	0.007	0.339 → 2.103
	Mg	0.074	0.797	0.09	0.926	-1.489 → 1.637
	Uu	-0.112	0.609	-0.18	0.854	-1.305 → 1.081
	Up	-0.440	0.395	-1.11	0.266	-1.216 → 0.335

(R.- Resistencia; I.- Resistencia intermedia)

Cuadro 19. Razón de momios de ciprofloxacino, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.

Ciprofloxacino	Odds ratio
Mh	0.256
Mg	1.635
Uu	1.371
Up	1.489

Cuadro 20. Modelo de regresión logística para ofloxacino, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa.

	Ofloxacino	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
I	Mh	1.948	0.579	3.36	0.001	0.813 → 3.084
	Mg	-1.232	1.281	-0.96	0.336	-3.744 → 1.278
	Uu	-0.003	0.771	-0.00	0.997	-1.515 → 1.509
	Up	0.093	0.537	0.17	0.862	-0.960 → 1.146
R	Mh	1.417	0.506	2.80	0.005	0.425 → 2.409
	Mg	-0.528	0.849	-0.62	0.534	-2.193 → 1.137
	Uu	-0.684	0.673	-1.02	0.310	-2.004 → 0.616
	Up	-0.245	0.439	-0.56	0.576	-1.107 → 0.897

(R.- Resistencia; I.- Resistencia intermedia)

Cuadro 21. Razón de momios de ofloxacino, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos.

Ofloxacino	Odds ratio
Mh	0.204
Mg	1.546
Uu	1.029
Up	1.059

Con relación a los resultados de las coinfecciones, se mostró una clara tendencia de la coinfección de *M. hominis* - *U. urealyticum* a presentar resistencia intermedia y resistencia sobre el resto de las coinfecciones, a un total de cinco de los nueve antibióticos, siendo estos de tipo macrólidos y fluoroquinolonas, por otro lado, la coinfección de *U. urealyticum* – *U. parvum*, presenta una relación estadística a presentar resistencia ante tres de los nueve antibióticos siendo estos macrólidos y fluoroquinolonas, además, el análisis estadístico indica que no existe evidencia suficiente para afirmar que existe una relación entre las coinfecciones y los antibióticos ciprofloxacino y claritromicina, pero el odds ratio tubo resultados significativos, lo que implica que hay una asociación entre las coinfecciones y la probabilidad de presentar resistencia.

Así pues, también se mostraron resultados concluyentes de la coinfección de *M. hominis* – *U. urealyticum* – *U. parvum*, con la resistencia a doxiciclina, siendo este la única infección en todos los pacientes que presentan una relación estadísticamente significativa para presentar esta resistencia, dado que todas las demás presentan sensibilidad a este tipo de antibiótico, por otro lado, el análisis estadístico indica que no existe evidencia suficiente para afirmar que existe una relación entre la coinfección y el antibiótico pristinamicina, pero el odds ratio tubo resultados significativos, lo que implica que hay una asociación entre la coinfección y la probabilidad de presentar resistencia al antibiótico de tipo estreptogramina.

Cuadro 22. Modelo de regresión logística para las coinfecciones con ofloxacino, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

	Ofloxacino	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
RI	1	0.182	1.1708	0.16	0.876	-2.1124→2.4770
	2	1.819	0.6122	2.97	0.003	0.6200 →3.0198
	3	-0.223	0.5163	-0.43	0.666	-1.2352→0.7889
	4	-13.304	1200.09	-0.01	0.991	-2365.439→2338.829
	5	0.875	1.2729	0.69	0.491	-1.6191→3.3706
R	1	0.364	0.8026	0.45	0.650	-1.2084→1.9377
	2	1.271	0.5297	2.40	0.016	0.2331→2.3096
	3	-0.916	0.4262	-2.15	0.032	-1.7516 →-0.0809
	4	0.652	1.0299	0.63	0.527	-1.3663→2.4075
	5	-0.041	1.2493	-0.03	0.974	-2.4899→2.4075

(R.- Resistencia; RI.- Resistencia intermedia)

Cuadro 23. Razón de momios de las coinfecciones con ofloxacino, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

Ofloxacino	Odds ratio
1	1.4992
2	2.5269
3	0.5119
4	1.9549
5	0.5084

Cuadro 24. Modelo de regresión logística para las coinfecciones con doxiciclina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

	Doxiciclina	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
R	1	-15.763	8529.188	-0.00	0.999	-16732.66 → 16701.14
	2	-15.763	4404.454	-0.00	0.997	-8648.334 → 8616.808
	3	0.953	1.2359	0.77	0.441	-1.4694 → 3.3756
	4	-15.763	12062.09	-0.00	0.999	-23657.03 → 23625.5
	5	3.032	1.5039	2.02	0.044	0.0850 → 5.9804

(R.- Resistencia)

Cuadro 25. Razón de momios de las coinfecciones con doxiciclina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

Doxiciclina	Odds ratio
1	0.3759
2	0. 3759
3	1.2170
4	0.3759
5	9.6449

Cuadro 26. Modelo de regresión logística para las coinfecciones con azitromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

	Azitromicina	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
RI	1	0.875	0.9108	0.96	0.337	-0.9098→2.6606
	2	1.971	0.6161	2.91	0.004	-0.5842 →2.9994
	3	0.087	0.4978	0.17	0.861	-0.8886→1.0627
	4	-15.088	2314.499	-0.01	0.995	-4551.422→4521.245
	5	-14.665	2649.26	-0.01	0.996	-5207.119 →5177.788
R	1	-0.711	1.124	-0.63	0.527	-2.9151→1.4919
	2	1.457	0.510	2.86	0.004	0.4573→2.4576
	3	-2.416	0.762	-3.17	0.002	-3.9115 →-0.9207
	4	-15.611	1923.23	-0.01	0.994	-3785.074→3753.85
	5	1.302	0.947	1.38	0.169	-0.5537→3.1591

(R.- Resistencia; RI.- Resistencia intermedia)

Cuadro 27. Razón de momios de las coinfecciones con azitromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

Azitromicina	Odds ratio
1	0.8472
2	3.5971
3	0.3042
4	0.0636
5	4.0124

Cuadro 28. Razón de momios de las coinfecciones con pristinamicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

Pristinamicina	Odds ratio
1	0.7703
2	0.3878
3	0.4138
4	0.7703
5	0.0717

Cuadro 29. Modelo de regresión logística para las coinfecciones con eritromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

	Eritromicina	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
R	1	-1.021	1.106	-0.92	0.356	-3.1912→1.1477
	2	1.462	0.456	3.20	0.001	0.5679→2.3578
	3	-1.139	0.449	-2.54	0.011	-2.0204 →-0.2484
	4	-15.697	2173.703	-0.01	0.994	-4274.076→4244.682
	5	1.175	0.944	1.24	0.213	-0.6755→3.0262

(R.- Resistencia)

Cuadro 30. Razón de momios de las coinfecciones con eritromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

Eritromicina	Odds ratio
1	0.5283
2	4.4162
3	0.4262
4	0.4585
5	3.2251

Cuadro 31. Modelo de regresión logística para las coinfecciones con ciprofloxacino, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

	Ciprofloxacino	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
R	1	0.616	0.746	0.83	0.409	-0.8466→2.0790
	2	1.369	0.490	2.79	0.005	0.4080→2.3318
	3	-0.730	0.390	-1.86	0.063	-1.4999 →0.0381
	4	0.616	1.028	0.60	0.549	-1.3988→2.6312
	5	-0.481	1.178	-0.41	0.683	-2.7917→1.8292

(R.- Resistencia)

Cuadro 32. Resultados de la razón de momios de las coinfecciones con ciprofloxacino, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

Ciprofloxacino	Odds ratio
1	1.8733
2	2.9504
3	0.4777
4	1.8733
5	0.2153

Cuadro 33. Modelo de regresión logística para las coinfecciones con claritromicina, resaltado en color naranja, los que presentan relación significativa, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

	Claritromicina	Coef.	Std.Err	z	p>[z]	95% IC
R	1	0.250	0.876	0.29	0.775	-1.4686→1.9689
	2	1.309	0.461	2.84	0.005	0.4058→2.2132
	3	-17.243	1253.25	-0.01	0.989	-2473.569→2439.082
	4	-24.603	227621.5	-0.00	1.000	-446154.6→446105.4
	5	1.166	1.034	1.13	0.259	-0.8603→3.1933

(R.- Resistencia)

Cuadro 34. Razón de momios de las coinfecciones con claritromicina, para evaluar el riesgo de la resistencia a antibióticos, mostrando como 1.- *M. hominis* - *M. genitalium*; 2.- *M. hominis* – *U. urealyticum*; 3.- *U. urealyticum* – *U. parvum*; 4.- *M. genitalium* – *U. parvum*; 5.- *M. hominis* - *U. urealyticum* – *U. parvum*.

Claritromicina	Odds ratio
1	1.6252
2	3.3997
3	0.1873
4	0.8176
5	1.1664

X. DISCUSIÓN

10.1. Determinación de la infección por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

Los resultados en la figura 3 muestran que *U. urealyticum*, *U. parvum* y *M. hominis* con los que tienen mayor frecuencia, teniendo una frecuencia de 162 (80.59%), 77 (38.30%) y 69 (34.30%) de manera respectiva, por otro lado, la frecuencia de *M. genitalium*; sin embargo, de estas infecciones solo *U. urealyticum* y *M. hominis* presentaron infecciones de manera individual, en ese orden de frecuencia siendo de 59 (69.41%) y 26 (30.58%) respectivamente.

Lo obtenido nos muestra resultados similares a los obtenidos en estudios en Cuba por Fernández y colaboradores en 2007, donde identificaron que la mayor incidencia de estas bacterias en un estudio donde evaluaron a 296 mujeres de las cuales el 30.1% resultaron positivas para VB, y de ellas el 77.5% fueron positivas a *U. urealyticum* y *U. parvum*, (Fernández, *et al*, 2007).

También, al identificar especies de *Ureaplasma* por el método PCR multiplex, el 23.2% (16/69) obtuvo un fragmento de ADN con un tamaño de 563 pb, lo que permitió identificarlas como *U. parvum*, y en el 5.8% (4/69) se obtuvieron fragmentos de ADN de 369 pb, por lo que se identificaron como *U. urealyticum*. No se encontraron otros fragmentos de ADN indicativos de amplificación no específica (Fernández, *et al*, 2007).

En otro estudio, realizado de igual manera en Cuba basado en tecnología genética para el diagnóstico de estas cuatro especies de *Mycoplasma* de tracto genital, pero ellos trabajaron con muestras clínicas de pacientes con uretritis no gonocócica (UNG) (Rodríguez, *et al*, 2007). Cuando se utilizó el método de PCR múltiple para amplificar el ADN de la cepa de referencia se obtuvieron tamaños de fragmentos correspondientes a cada especie: *M. genitalium* 293 pb, *M. hominis* 153 pb, *U. urealyticum* 369 pb y *U. parvum* 563 pb (Rodríguez, *et al*, 2007).

De las muestras clínicas de exudado uretral estudiadas, el 14.8% (4/27) fueron positivos para *M. genitalium*, el 18.5% (5/27) para *M. hominis*, el 11.1% (3/27) para *U. urealyticum* y el 3.7% (1 /27) fueron para *U. parvum* (Rodríguez, *et al*, 2007). El 55.6%

restante (15/27) no correspondía a ninguna de las especies estudiadas y dos de las muestras estaban coinfectadas, una con *M. hominis* y *U. parvum* y otra con *M. hominis* y *U. urealyticum* (Rodríguez, *et al*, 2007).

10.2. Determinación de la infección individual por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

En este estudio se muestra una alta prevalencia de *U. urealyticum*, coincidiendo con estudios realizados en México en 2012 por A. Collin, donde se encontró un 62.7% de prevalencia, también coincide con lo reportado por Zotta en 2013 y Arnold en 2016, quienes encontraron una prevalencia de *U. urealyticum* del 83% pero difiere con los resultados correspondientes para *M. hominis*, que reportan un total del 2% de la presencia del agente en cuestión, dicha discrepancia puede deberse a que en dichos estudios se utilizó el kit diagnóstico *MYCOPLASMA SYSTEM Plus*, que es un método semicuantitativo, que no indica la especie presente en la muestra.

Por otra parte, Álvarez Colín y colaboradores en 2012 realizaron un estudio donde demostraron la incidencia de estos microorganismos, donde la incidencia de *Mycoplasma* era del 62.7%, entre las que destaca *U. urealyticum* con una incidencia del 50.81%, mientras que la de *M. hominis* fue del 1.62%, y la coinfección de ambas bacterias en un paciente fue del 10.27%. Esta relación se mantiene en la mayor parte del trabajo realizado por diferentes organismos a nivel internacional.

10.3. Determinación de las coinfecciones por *Mycoplasma* y *Ureaplasma*

En un estudio realizado en 2016 por Arnold Rodriguez, mostro diferentes coinfecciones de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, tales como *M. hominis* y *M.genitalium*, *M. hominis* y *U. urealyticum*, *M. hominis* y *U. parvum* y *U. urealyticum* y *U. parvum*. De las cuales predomino con un 75% la coinfección de *U. urealyticum* y *U. parvum* sobre el resto, donde *M. hominis* y *U. urealyticum* tuvo una incidencia del 12%, *M. hominis* y *M.genitalium* fue del 10% y solo el 3% presentó coinfección de *M. hominis* y *U. parvum*, lo cual comparado con nuestros resultados hace sentido, dado que los porcentaje, aunque no se asemejan por completo, si tienen relación en el orden de incidencia que presentan, a excepción de la coinfección de *M. hominis* y *U. parvum*, de la cual en nuestro estudio no se presentó, sin embargo, esta incidencia es baja.

Por otra parte, un estudio de Claudio Zotta y colaboradores en 2013, mostró que la tasa de infección *Mycoplasma* fue del 68%, de este *U. urealyticum* fue de 31.9% y la de *M. hominis* fue de 13.6% y la tasa de infección de ambas bacterias en un mismo paciente es del 22.5%. Del total de coinfecciones la que se presentó con mayor incidencia fue *U. urealyticum* y *U. parvum*, estando en el 83% de las muestras con coinfección.

10.4. Perfil de resistencia a antibióticos

En relación con los resultados obtenidos al respecto, concuerdan con lo publicado por la Dra. Mónica Arnold en 2016 en Cuba, donde se reporta que los antibióticos con mayor sensibilidad de estas bacterias fueron de tipo tetraciclinas, siendo doxiciclina con un 87% y tetraciclina con un 78%, que concuerda con los antibióticos con mayor sensibilidad por parte de las muestras en esta región, además, también encontró que el antibiótico al que se presentó mayor resistencia fue ofloxacino con un 90%; antibiótico de tipo fluoroquinolonas.

Un estudio realizado en 2017 por Deguchi y colaboradores, en Japón, se observó el fracaso del tratamiento con fluoroquinolonas en 2 pacientes varones con uretritis no gonocócica positiva para *M. genitalium*. A dichos pacientes se les aplicó un régimen de fluoroquinolonas de sitafloxacina 100 mg dos veces al día durante 7 días y este no logró erradicar a *M. genitalium*. La aparición de esta cepa resistente a múltiples fármacos puede amenazar la terapia antimicrobiana para la infección por *M. genitalium* en Japón, ya que los fármacos antibacterianos de primera línea (azitromicina) y de segunda línea (sitafloxacina) para la infección por *M. genitalium* no están siendo eficientes. Por lo que, a estos pacientes se les prescribió un régimen prolongado de minociclina de 100 mg dos veces al día durante 14 días, que erradicó con éxito *M. genitalium*.

XI. CONCUSIONES

El microorganismo con mayor frecuencia fue *U. urealyticum* con un 80.59% y la frecuencia más común de coinfección se dio con *U. urealyticum* y *U. parvum* siendo de 59.13%.

Hay un mayor número de cepas de *Ureaplasma* que presentan resistencia a los antibióticos comparado con *Mycoplasma*.

Se presentó una elevada resistencia a fluoroquinolonas, específicamente a ciprofloxacino y ofloxacino; y mayor sensibilidad a antibióticos de tetraciclina, que fueron doxicilina y tetraciclina.

Las especies de *M. hominis* y *M. genitalium* presentan relación estadísticamente significativa con la resistencia y resistencia intermedia a antibióticos de tipo macrólidos y fluoroquinolonas.

Las especies de *M. hominis* y *M. genitalium* no presentan relación estadísticamente significativa con la resistencia y resistencia intermedia a antibióticos de tipo tetraciclinas y estreptogramina.

Solo la especie de *U. urealyticum* presenta relación estadísticamente significativa con la resistencia intermedia a un antibiótico de tipo macrólido, que es eritromicina.

Existe una tendencia a una relación estadísticamente significativa con la resistencia a antibióticos de parte de coinfección de *M. hominis* – *U. urealyticum*.

XII. PERSPECTIVAS DEL PROYECTO

- Identificar las mutaciones en los genes MDR de las cepas identificadas de *Mycoplasma* y *Ureaplasma*
- Realizar estudios posteriores analizando los mecanismos de resistencia de estas bacterias, en especial, las mutaciones cromosómicas, debido a que acorde a los antibióticos a los que se presenta resistencia, estas bacterias pudieran tener mutaciones en genes MDR presentes en su genoma, que les permite evadir el mecanismo de acción de antibióticos de tipo fluoroquinolonas.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Aarsman, M. E., Piette, A., Fraipont, C., Vinkenvleugel, T. M., Nguyen-Disteche, M. & den Blaauwen, T. (2005). Maturation of the Escherichia coli divisome occurs in two steps. *Mol Microbiol* 55, 1631-1645.
2. Adams, D. W. & Errington, J. (2009). Bacterial cell division: assembly, maintenance and disassembly of the Z ring. *Nat Rev Microbiol* 7, 642-653.
3. Adams, M. A., Udell, C. M., Pal, G. P. & Jia, Z. (2005). MraZ from Escherichia coli: cloning, purification, crystallization and preliminary X-ray analysis. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 61, 378-380.
4. Adan-Kubo, J., Uenoyama, A., Arata, T. & Miyata, M. (2006). Morphology of isolated Gli349, a leg protein responsible for Mycoplasma mobile gliding via glass binding, revealed by rotary shadowing electron microscopy. *J Bacteriol* 188, 2821-2828.
5. Addinall, S. G, Johnson, K. A., Dafforn, T. & other authors (2005). Expression, purification and crystallization of the cell-division protein YgfE from Escherichia coli. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 61, 305-307.
6. Addinall, S. G. & Lutkenhaus, J. (1996). Fts7-spirals and -arcs determine the shape of the invaginating septa in some mutants of Escherichia coli. *Mol Microbiol* 22, 231-237.
7. Allen-Daniels, M. J., Serrano, M. G., Pflugner, L. P., Fettweis, J. M., Prestosa, M. A., Koparde, V. N., ... & Jefferson, K. K. (2015). Identification of a gene in Mycoplasma hominis associated with preterm birth and microbial burden in intraamniotic infection. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212(6), 779-e1.
8. Alvarez, R. A., Blaylock, M. W. & Baseman, J. B. (2003). Surface localized glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of Mycoplasma genitalium binds mucin. *Mol Microbiol* 48, 1417-1425
9. Álvarez-Hernández, D. A., Garza-Mayén, G. S., & Vazquez-Lopez, R. (2015). Quinolones. Nowadays perspectives and mechanisms of resistance.

Revista Chilena de Infectología: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Infectología, 32(5), 499-504.

10. Averbach, S. H., Hacker, M. R., Yiu, T., Modest, A. M., Dimitrakoff, J., & Ricciotti, H. A. (2013). Mycoplasma genitalium and preterm delivery at an urban community health center. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123(1), 54-57.

11. Barile, M. F., Grabowski, M. W., Stephens, E. B., O'Brien, S. J., Simonson, J. M., Izumikawa, K., ... & Tully, J. G. (1983). Mycoplasma hominis-tissue cell interactions: a review with new observations on phenotypic and genotypic properties. *Sexually transmitted diseases*, 345-354.

12. Baseman, J. B., Lange, M., Criscimagna, N. L., Giron, J. A. & Thomas, C. A. (1995). Interplay between Mycoplasma and host target cells. *Microb Pathog* 19, 105-116.

13. Beeton ML, Chalker VJ, Jones LC, Maxwell NC, Spiller OB. 2016. Resistencia a los antibióticos entre aislados clínicos de Ureaplasma recuperados de neonatos en Inglaterra y Gales entre 2007 y 2013. *Antimicrob Agents Chemother* 60:52–56.

14. Bernhardt, T. G. & de Boer, P. A. (2005). SimA, a nucleoid-associated, FtsZ binding protein required for blocking septal ring assembly over Chromosomes in E. coli. *Mol Cell* 18, 555-564.

15. Bramhill, D. & Thompson, C. M. (1994). GTP-dependent polymerization of Escherichia coli FtsZ protein to form tubules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 5813-5817

16. Brown, W. J. & Rockey, D. D. (2000). Identification of an antigen localized to an apparent septum within dividing chlamydiae. *Infect Immun* 68, 708-715.

17. Burgos, R., Pich, O. Q., Ferrer-Navarro, M., Baseman, J. B., Querol, E. & Pinol, J. (2006). Mycoplasma genitalium P140 and P110 cytoadhesins are reciprocally stabilized and required for cell adhesion and terminal-organelle development. *J Bacteriol* 188, 8627-8637.

18. Chopra-Dewasthaly, R., Marendra, M., Rosengarten, R., Jechlinger, W. & Citti, C. (2005). Construction of the first shuttle vectors for gene cloning and homologous recombination in *Mycoplasma agalactiae*. *FEMS Microbiol Let* 253, 89-94.
19. Claudio, M. Z., Gómez, D., Lavayén, S., & Galeano, M. G. (2013). Infecciones de transmisión sexual por *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*. *Salud (i) ciencia (Impresa)*, 37-40.
20. Claudio, M. Z., Gómez, D., Lavayén, S., & Galeano, M. G. (2013). Infecciones de transmisión sexual por *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*. *Salud (i) ciencia (Impresa)*, 37-40.
21. Colín, A. Á. (2012). Incidencia de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en mujeres que acuden al Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM. *Archivos de Investigación Materno Infantil*, 4(3), 143-145.
22. Colín, A. Á. (2012). Incidencia de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en mujeres que acuden al Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM. *Archivos de Investigación Materno Infantil*, 4(3), 143-145.
23. Dallo, S. F. Kannan, T. R., Blaylock, M. W. & Baseman, J. B. (2002). Elongation factor Tu and El beta subunit of pyruvate dehydrogenase complex act as fibronectin binding proteins in *Mycoplasma pneumoniae*. *Mol Microbiol* 46, 1041-1051.
24. de Boer, P. A., Crossley, R. E. & Rothfield, L. I. (1988). Isolation and properties of minB, a complex genetic locus involved in correct placement of the division site in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 170, 2106-2112
25. de Munain, J. L. (2019). Epidemiología y control actual de las infecciones de transmisión sexual. Papel de las unidades de ITS. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 37(1), 45-49.
26. Degrange S, Renaudin H, Charron A, Bebear C, Bebear CM. 2008. Resistencia a la tetraciclina en *Ureaplasma* spp. y *Mycoplasma hominis*: prevalencia en Burdeos, Francia, de 1999 a 2002 y descripción de

dos aislamientos positivos para tet (M) de *M. hominis* susceptibles a las tetraciclinas. *Agentes antimicrobianos Chemother* 52:742–744.

27. Deguchi, T., Ito, S., Yasuda, M., Kondo, H., Yamada, Y., Nakane, K., ... & Nakano, M. (2017). Emergence of *Mycoplasma genitalium* with clinically significant fluoroquinolone resistance conferred by amino acid changes both in GyrA and ParC in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 23(9), 648-650.

28. Dhawan, B., Malhotra, N., Sreenivas, V., Rawre, J., Khanna, N., Chaudhry, R., & Mittal, S. (2012). *Ureaplasma* serovars & their antimicrobial susceptibility in patients of infertility & genital tract infections. *The Indian journal of medical research*, 136(6), 991.

29. Dienes, L., & Edsall, G. (1937). Observations on the L-organism of Klieneberger. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 36(5), 740-744.

30. Donders, G. G., Vereecken, A., Bosmans, E., Dekeersmaecker, A., Salembier, G., & Spitz, B. (2002). Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 109(1), 34-43.

31. Erickson, H. P. (1995). FtsZ, a prokaryotic homolog of tubulin? *Cell* 80, 367-370.

32. Erickson, H. P. (2000). Dynamin and FtsZ. Missing links in mitochondrial and bacterial division. *J Cell Biol* 148, 1103-1105.

33. Errington, J., Daniel, R. A. & Scheffers, D. J. (2003). Cytokinesis in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* 67, 52-65, table of contents.

34. Fagundo-Sierra, R., Sánchez-Saínz, A., & Proa, G. D. (2006). Comportamiento antimicrobiano de aislamientos clínicos de *Micoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* y su evolución durante cinco años. *Bioquímica*, 31(SA), 103.

35. Fernandez J, Karau MJ, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. 2016. Sensibilidad antimicrobiana y clonalidad de aislamientos

clínicos de Ureaplasma en los Estados Unidos. *Agentes antimicrobianos Chemother* 60:4793–4798.

36. Fernández Molina C, Latino MA, Zamora Martínez Y, Pellecchia M, Neve V, Llanes R, et al. Desarrollo de un método de PCR-Múltiple para la identificación de Ureaplasma parvum y Ureaplasma urealyticum. *Rev Argent Microbiol.* 2003; 35(3): 138-42.

37. Fernández Molina, C., Zamora Martínez, Y., Rodríguez Preval, N., Rodríguez González, I., Berdasquera Corcho, D., & Ortega González, L. M. (2007). Diagnóstico de Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum y Ureaplasma urealyticum en pacientes con vaginosis bacteriana. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 59(2), 0-0.

38. Fichorova, R., Fraga, J., Rappelli, P., & Fiori, P. L. (2017). Trichomonas vaginalis infection in symbiosis with Trichomonasvirus and Mycoplasma. *Research in microbiology*, 168(9-10), 882-891.

39. Foy, H. M., Kenny, G. E., Levinsohn, E. M., & Grayston, J. T. (1970). Acquisition of mycoplasmata and T-strains during infancy. *The Journal of Infectious Diseases*, 579-587.

40. Gauthier, D. W., Meyer, W. J., & Bieniarz, A. (1994). Expectant management of premature rupture of membranes with amniotic fluid cultures positive for Ureaplasma urealyticum alone. *American journal of obstetrics and gynecology*, 170(2), 587-590.

41. Gdoura, R., Kchaou, W., Chaari, C., Znazen, A., Keskes, L., Rebai, T., & Hammami, A. (2007). Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis and Mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men. *BMC infectious diseases*, 7(1), 1-9.

42. Hale, C. A. & de Boer, P. A. (1997). Direct binding of FtsZ to ZipA, an essential component of the septal ring structure that mediates cell division in E. coli. *Cell* 88, 175

43. Hammerschlag, M. R., Alpert, S., Rosner, I., Thurston, P., Semine, D., McComb, D., & McCormack, W. M. (1978). Microbiology of the vagina in children: normal and potentially pathogenic organisms. *Pediatrics*, 62(1), 57-62.
44. Harry, E., Monahan, L. & Thompson, L. (2006). Bacterial cell division: the mechanism and its precision. *Int Rev Cytol* 253, 27-94.
45. Harry, E., Monahan, L. & Thompson, L. (2006). Bacterial cell division: the mechanism and its precision. *Int Rev Cytol* 253, 27-94.
46. Hasselbring, B. M., Jordan, J. L., Krause, R. W. & Krause, D. C. (2006a). Terminal organelle development in the cell wall-less bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 16478-16483.
47. Hasselbring, B. M., Page, C. A., Sheppard, E. S. & Krause, D. C. (2006b). Transposon mutagenesis identifies genes associated with *Mycoplasma pneumoniae* gliding motility. *J Bacteriol* 188, 6335-6345.
48. Hatchel, J. M. & Balish, M. F. (2008). Attachment organelle ultrastructure correlates with phylogeny, not gliding motility properties, in *Mycoplasma pneumoniae* relatives. *Microbiology* 154, 286-295.
49. Haydon, D. J., Stokes, N. R., Ure, R. & other authors (2008). An inhibitor of FtsZ with potent and selective anti-staphylococcal activity. *Science* 321, 1673-1675.
50. Heath, P. T., Yusoff, N. N., & Baker, C. J. (2003). Neonatal meningitis. *Archives of disease in childhood-Fetal and neonatal edition*, 88(3), F173-F178.
51. Holmes, K. K., Eschenbach, D. A., & Knapp, J. S. (1980). Salpingitis: overview of etiology and epidemiology. *American journal of obstetrics and gynecology*, 138(7), 893-900.
52. Hu, Z. & Lutkenhaus, J. (2000). Analysis of MinC reveals two independent domains involved in interaction with MinD and FtsZ. *J Bacteriol* 182, 3965-3971.

53. Huang, B., Fettweis, J. M., Brooks, J. P., Jefferson, K. K., & Buck, G. A. (2014). The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clinics in laboratory medicine*, 34(4), 747-761.
54. Hutchison, C. A., 3rd, Smith, H. O. & Venter, J. C. (2006). Essential genes of a minimal bacterium. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103. 425-430.
55. Ibarrola, M., Benito, J., Azcona, B., & Zubeldía, N. (2009). Patología infecciosa: vulvovaginitis, enfermedades de transmisión sexual, enfermedad inflamatoria pélvica, abscesos tubo-ováricos. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 32, pp. 29-38).
56. Iverson-Cabral, S. L., Astete, S. G., Cohen, C. R. & Totten, P. A. (2007). *mgpB* and *mgpC* sequence diversity in *Mycoplasma genitalium* is generated by segmental reciprocal recombination with repetitive chromosomal sequences. *Mol Microbiol* 66, 55-73.
57. Izumikawa, K., Chandler, D. K., Grabowski, M. W., & Barile, M. F. (1987). Attachment of *Mycoplasma hominis* to human cell cultures. *Israel journal of medical sciences*, 23(6), 603-607.
58. Jordan, J. L., Chang, H. Y., Balish, M. F., Holt, L. S., Bose, S. R., Hasselbring, B. M., Waldo, R. H., 3rd, Krunkosky, T. M. & Krause, D. C. (2007). Protein P200 is dispensable for *Mycoplasma pneumonia* hemadsorption but not gliding motility • colonization of differentiated bronchial epithelium. *Infect Immun* 75, 518-522.
59. Judlin, P. (2003). Genital *Mycoplasma*. *Gynécologie, obstétrique & fertilité*, 31(11), 954-959.
60. Kimura, S. & Suzuki, T. (2010). Fine-tuning of the ribosomal decoding center by conserved methyl-modifications in the *Escherichia coli* 16S rRNA. *Nucleic Acids Res* 38, 1341-1352.
61. Kitaya, K., Takeuchi, T., Mizuta, S., Matsubayashi, H., & Ishikawa, T. (2018). Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and sterility*, 110(3), 344-350.

62. Klein, J. O., Buckland, D., & Finland, M. (1969). Colonization of newborn infants by *Mycoplasma*. *New England Journal of Medicine*, 280(19), 1025-1030.
63. Lee, Y. H., Rankin, J. S., Alpert, S., Daly, A. K., & McCormack, W. M. (1977). Microbiological investigation of Bartholin's gland abscesses and cysts. *American journal of obstetrics and gynecology*, 129(2), 150-153.
64. Levin, P. A., Kurtser, I. G. & Grossman, A. D. (1999). Identification and characterization of a negative regulator of FtsZ ring formation in *Bacillus subtilis*. *Proc Natl Acad Sci US A* 96, 9642-9647.
65. Li, Z., Trimble, M. J., Brun, Y. V. & Jensen, G. J. (2007). The structure of FtsZ filaments in vivo suggests a force-generating role in cell division. *Embo J* 26, 4694-4708.
66. Lin, J. S. L. (1980). An antigenic analysis for membranes of *Mycoplasma hominis* by cross-absorption. *Microbiology*, 116(1), 187-193.
67. Lis, R., Rowhani-Rahbar, A., & Manhart, L. E. (2015). *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 61(3), 418-426.
68. Ljubin-Sternak, S., & Meštrović, T. (2014). *Chlamydia trachomatis* and genital *Mycoplasma*: pathogens with an impact on human reproductive health. *Journal of pathogens*, 2014.
69. López Tamayo, P. A., & Tenloy Cabello, A. M. (2015). Uso del preservativo en adolescentes entre 11 a 16 años en la prevención de infecciones de transmisión sexual de la Unidad Educativa Julio Pimentel Carbo de la ciudad de Milagro periodo Octubre del 2014 a Enero 2015.
70. Luki, N., Lebel, P., Boucher, M., Doray, B., Turgeon, J., & Brousseau, R. (1998). Comparison of polymerase chain reaction assay with culture for detection of genital *Mycoplasma* in perinatal infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17(4), 255-263.
71. Lusk, M. J., & Konecny, P. (2008). Cervicitis: a review. *Current opinion in infectious diseases*, 21(1), 49-55.

72. Lutkenhaus, J. (2007). Assembly dynamics of the bacterial MinCDE system and spatial regulation of the Z ring. *Annu Rev Biochem* 76, 539-562.
73. Ma, L., Jensen, J. S., Mancuso, M., Hamasuna, R., Jia, Q., McGowin, C. L., & Martin, D. H. (2010). Genetic variation in the complete MgPa operon and its repetitive chromosomal elements in clinical strains of *Mycoplasma genitalium*. *PloS one*, 5(12), e15660.
74. Ma, L., Jensen, J. S., Myers, L., Burnett, J., Welch, M., Jia, Q. & Martin, D. H. (2007). *Mycoplasma genitalium*: an efficient strategy to generate genetic variation from a minimal genome. *Mol Microbiol* 66, 220-236.
75. Martínez, R. S., Castillo, T. V., Celis, S., & Callejas, L. H. (2006). Sensibilidad de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* ante diferentes antibióticos. *Revista Médica de la Universidad Veracruzana*, 6(2), 11-17.
76. Martínez, W. M. (2013). Actualización sobre vaginosis bacteriana. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 39(4), 427-441.
77. McCormack, W. M., Almeida, P. C., Bailey, P. E., Grady, E. M., & Lee, Y. H. (1972). Sexual activity and vaginal colonization with genital *Mycoplasma*. *Jama*, 221(12), 1375-1377.
78. McKay, M. (1991). Vulvitis and vulvovaginitis: cutaneous considerations. *American journal of obstetrics and gynecology*, 165(4), 1176-1182.
79. Meygret A, Le Roy C, Renaudin H, Bebear C, Pereyre S. 2018. Resistencia a tetraciclinas y fluoroquinolonas en *Ureaplasma* spp clínico. y aislados de *Mycoplasma hominis* en Francia entre 2010 y 2015. *J Antimicrob Chemother* 73:2696–2703.
80. Miyata, M. & Fukumura, T. (1997). Asymmetrical progression of replication forks just after initiation on *Mycoplasma capricolum* chromosome revealed by two-dimensional gel electrophoresis. *Gene* 193, 39-47.
81. Møller, B., Taylor-Robinson, D., & Purr, P. (1984). Serological evidence implicating *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease. *The Lancet*, 323(8386), 1102-1103.

82. Morrison-Plummer, J., Lazzell, A. & Baseman, J. B. (1987). Shared epitopes between
83. Mufson, M. A., Ludwig, W. M., Purcell, R. H., Cate, T. R., Taylor-Robinson, D., & Chanock, R. M. (1965). Exudative pharyngitis following experimental *Mycoplasma hominis* type 1 infection. *Jama*, 192(13), 1146-1152.
84. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2017). *Microbiología médica*. Elsevier Health Sciences.
85. Musatovova, O. Dhandayuthapani, S. & Baseman, J. B. (2003). Transcriptional starts for cytoadherence-related operons of *Mycoplasma genitalium*. *FEMS Microbiol Let* 229, 73-81.
86. Palmer, H. M., Gilroy, C. B., Claydon, E. J., & Taylor-Robinson, D. (1991). Detection of *Mycoplasma genitalium* in the genitourinary tract of women by the polymerase chain reaction. *International journal of STD & AIDS*, 2(4), 261-263.
87. Patel, M. A., & Nyirjesy, P. (2010). Role of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* species in female lower genital tract infections. *Current infectious disease reports*, 12(6), 417-422.
88. Pendás, B. V. R., Rodríguez, C. O., Pérez, F. S., Alonso, E. D., & Guerra, B. N. (2013). *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* y bacterias aeróbicas en el semen de hombres que consultan por infertilidad. *Revista cubana de endocrinología*, 24(1).
89. Pereyre S, Renaudin H, Charron A, Bebear C, Bebear CM. 2006. Aparición de una mutación de ARNr 23S en *Mycoplasma hominis* asociada con una pérdida de la resistencia intrínseca a la eritromicina y la azitromicina. *J Antimicrob Chemother* 57:753–756.
90. Pich, O. Q. Burgos, R., Ferrer-Navarro, M., Querol, E. & Pinol, J. (2006a). *Mycoplasma genitalium* mg200 and mg386 genes are involved in gliding motility but not in cytoadherence. *Mol Microbio/* 60, 1509-1519.
91. Pich, O. Q. Burgos, R., Planell, R., Querol, E. & Pinol, J. (2006b). Comparative analysis of antibiotic resistance gene markers in *Mycoplasma*

genitalium: application to studies of the minimal gene complement. *Microbiology* 152, 519-527.

92. Pich, O. Q., Burgos, R., Ferrer-Navarro, M., Querol, E. & Pinol, J. (2008). Role of *Mycoplasma genitalium* MG218 and MG317 cytoskeletal proteins in terminal organelle organization, gliding motility and cytoadherence *Microbiology* 154, 3188-3198.

93. Pipingas, A., Dangor, Y., Radebe, F., Fehler, H. G., Khumalo, S., De Gouveia, L., ... & Ballard, R. C. (2007). Microbiological investigation of Bartholin's gland abscesses in urban women in Johannesburg. *Southern African Journal of Epidemiology and Infection*, 22(1), 18-22.

94. Popp, D., Iwasa, M., Narita, A., Erickson, H. P. & Maeda, Y. (2009), FtsZ condensates: an *in vitro* electron microscopy study. *Biopolymers* 91, 340-350.

95. Posse, T., Prieto, M., Cipolla, L., & Kaufman, S. (2018). Bacteriemia por *Mycoplasma hominis*: un agente etiológico subestimado. *Revista argentina de microbiología*, 50(1), 45-47.

96. Purcell, R. H., Taylor-Robinson, D., Wong, D., & Chanock, R. M. (1966). Color test for the measurement of antibody to T-strain *Mycoplasma*. *Journal of Bacteriology*, 92(1), 6-12.

97. Raskin, D. M. & de Boer. P. A. (1997). The MinE ring, an Fis-independent cell structure required for selection of the correct division site in *E. coli*. *Cell* 91, 685-694.

98. Raskin, D. M. & de Boer|P. A. (1999). MinDE-dependent pole-to-pole oscillation of division inhibitor MinC in *Escherichia coli* *J Bacteriol* 181, 6419-6424.

99. Razin, S., & Hayflick, L. (2010). Highlights of mycoplasma research—an historical perspective. *Biologicals*, 38(2), 183-190.

100. Robertson, J. A., Stemke, G. W., Davis Jr, J. W., Harasawa, R., Thirkell, D., Kong, F., ... & Ford, D. K. (2002). Proposal of *Ureaplasma parvum* sp. nov. and emended description of *Ureaplasma urealyticum* (Shepard et al. 1974) Robertson et al. 2001. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 52(2), 587-597.

101. Rodríguez, A. G., Cortés, C. G., & Forero, L. Y. P. (2015). Estudio retrospectivo en el diagnóstico de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestra seminal de 89 pacientes en la Ciudad de México. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 58(1), 5-12.
102. Rodríguez, S. B. (2015). Enfermedad pélvica inflamatoria. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 72(614), 105-109.
103. Rodríguez-Preval, N., Fernández-Molina, C., Rodríguez, I., Berdasquera, D., & Rivera-Tapia, J. (2007). PCR-Múltiple para el diagnóstico de *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum*. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 24(2), 152-156.
104. Romero, P., Muñoz, M., Martínez, M. A., Romero, M. I., Germain, L., Maida, M., ... & Del Río, M. T. (2014). *Ureaplasma* and *Mycoplasma* in vaginal samples from prepubertal girls and the reasons for gynecological consultation. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 27(1), 10-13.
105. Rothfield, L., Taghbalout, A. & Shih, Y. L. (2005). Spatial control of bacterial division-site placement. *Nat Rev Microbiol* 3. 959-968.
106. Rufo, D. G., Sánchez, E. G., Sánchez, J. E. G., & Moro, M. G. (2021). Implicaciones clínicas de las especies del género *Mycoplasma*. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(3), 169.
107. Ryan, K., & Ray, C. G. (2010). *Sherris: Microbiología médica: una introducción a las enfermedades infecciosas*. McGraw-Hill.
108. Seto, S., Layh-Schmitt, G., Kenri, T. & Miyata, M. (2001). Visualization of the attachment organelle and cytoadherence proteins of *Mycoplasma pneumoniae* immunofluorescence microscopy. *J Bacteriol* 183, 1621-1630.
109. Seto, S., Uenoyama, A. & Miyata, M. (2005). Identification of a 521-kilodalton protein (GliS21) involved in force generation or force transmission for *Mycoplasma mobile* gliding. *J Bacteriol* 187, 3502-3510.

110. Shepard, M. C. (1954). The recovery of pleuropneumonia-like organisms from Negro men with and without nongonococcal urethritis. *American Journal of Syphilis*, 38(2), 113-24.
111. Shepard, M. C., Lunceford, C. D., Ford, D. K., Purcell, R. H., Taylor-Robinson, D., Razin, S., & Black, F. T. (1974). *Ureaplasma urealyticum* gen. nov., sp. nov.: proposed nomenclature for the human T (T-strain) Mycoplasma. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 24(2), 160-171.
112. Shimada, Y., Deguchi, T., Nakane, K., Masue, T., Yasuda, M., Yokoi, S., ... & Ishiko, H. (2010). Emergence of clinical strains of *Mycoplasma genitalium* harbouring alterations in ParC associated with fluoroquinolone resistance. *International journal of antimicrobial agents*, 36(3), 255-258.
113. Sobel, J. D. (1994). Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 171(5), 1215-1220.
114. Solís, M. F. B. (2018). Artritis séptica. *Revista Médica Sinergia*, 2(01), 22-25.
115. Svenstrup, H. F., Jensen, J. S., Gevaert, K., Birkelund, S. & Christiansen, G. (2006). Identification and characterization of immunogenic proteins of *Mycoplasma genitalium*. *Clin Vaccine Immunol* 13, 913-922.
116. Taylor-Robinson, D. (1996). Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clinical infectious diseases*, 671-682.
117. Taylor-Robinson, D. (2007). The role of *Mycoplasma* in pregnancy outcome. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 21(3), 425-438.
118. Taylor-Robinson, D. (2014). Diagnosis and antimicrobial treatment of *Mycoplasma genitalium* infection: sobering thoughts. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(6), 715-722.

119. Taylor-Robinson, D., & Furr, P. M. (1981). Recovery and identification of human genital tract Mycoplasma. *Israel Journal of Medical Sciences*, 17(7), 648-653.
120. Taylor-Robinson, D., & Jensen, J. S. (2011). Mycoplasma genitalium: from Chrysalis to multicolored butterfly. *Clinical microbiology reviews*, 24(3), 498-514.
121. Taylor-Robinson, D., & McCormack, W. M. (1980). The genital Mycoplasma. *New England Journal of Medicine*, 302(18), 1003-1010.
122. Taylor-Robinson, D., Furr, P. M., Davies, H. A., Manchee, R. J., Mouches, C., & Bove, J. M. (1981). Mycoplasmal adherence with particular reference to the pathogenicity of Mycoplasma pulmonis. *Israel Journal of Medical Sciences*, 17(7), 599-603.
123. Taylor-Robinson, D., Somerson, N. L., Turner, H. C., & Chanock, R. M. (1963). Serological relationships among human Mycoplasma as shown by complement-fixation and gel diffusion. *Journal of Bacteriology*, 85(6), 1261-1273.
124. Tirado Acero, M. (2014). El trabajo sexual desde una perspectiva de los derechos humanos: implicaciones del VIH/sida e infecciones de transmisión sexual. *Civilizar Ciencias Sociales y Humanas*, 14(27), 97-110.
125. Tully, J. G., Taylor-Robinson, D. A. V. I. D., Rose, D. I., Furr, P. M., & Hawkins, D. A. (1983). Evaluation of culture media for the recovery of Mycoplasma hominis from the human urogenital tract. *Sexually transmitted diseases*, 256-260.
126. Tully, J. G., Whitcomb, R. F., Clark, H. F., & Williamson, D. L. (1977). Pathogenic Mycoplasma: cultivation and vertebrate pathogenicity of a new Spiroplasma. *Science*, 195(4281), 892-894.
127. Ulloque-Caamaño, L., Mo-Carrascal, J., Maraby, J., Narvaez-Rojas, A., Quintana-Pajaro, L., Ramos-Villegas, Y., & Moscote-Salazar, L. R. (2019). Ventriculitis asociada a drenaje extraventricular: etiología, diagnóstico y tratamiento enfocado a unidades de cuidados neurocríticos. *Cirugía y cirujanos*, 87(2), 230-240.

128. Urdaneta, J., Cantillo, E., Alarcón, A., Karame, A., Salazar de Acosta, J., Romero, Z., ... & Mujica, E. (2013). Infertilidad tubárica e infección genital por *Chlamydia trachomatis*-*Ureaplasma urealyticum*. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 78(1), 32-43.
129. UVenó, P. M., Timenetsky, J., Centonze, V. E., Wewer, J. J., Cagle, M., Stein, M. A., Krishnan, M. & Baseman, J. B. (2008). Interaction of *Mycoplasma genitalium* with host cells: evidence for nuclear localization. *Microbiology* 154, 3033-3041.
130. Valcarce, F. C., & Benedicto-Subirá, C. (2011). Faringitis aguda.
131. Vitha, S., Froehlich, J. E., Koksharova, O., Pyke, K. A., van Erp. H. & Osteryoung. K.
132. Waites KB, Katz B, Schelonka RL. 2005. *Mycoplasma* y *Ureaplasma* como patógenos neonatales. *Clin Microbiol Rev* 18:757–789.
133. Waites, K. B., & Talkington, D. F. (2004). *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 17(4), 697-728.
134. Waites, K. B., Katz, B., & Schelonka, R. L. (2005). *Mycoplasma* and *Ureaplasma* as neonatal pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 18(4), 757-789.
135. Waites, K. B., Schelonka, R. L., Xiao, L., Grigsby, P. L., & Novy, M. J. (2009, August). Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 14, No. 4, pp. 190-199). WB Saunders.
136. Waites, K. B., Talkington, D. F., & Bébéar, C. M. (2001). *Mycoplasma*. *Manual of commercial methods in clinical microbiology*, 201-224.
137. Waites, K., & Talkington, D. (2005). New developments in human diseases due to *Mycoplasma*. *Mycoplasma: Molecular Biology, Pathogenicity, and Strategies for Control*, 289, 354.
138. Ward, J. B., Jr. & Lutkenhaus, J. (1985). Overproduction of Fts/ induces minicell formation in *E. coli*. *Cell* 42, 941-949.
139. Waters, L. S. & Storz, G. (2009). Regulatory RNAs in bacteria. *Cell* 136, 615-628.

140. Wilson, M. H., & Collier, A. M. (1976). Ultrastructural study of *Mycoplasma pneumoniae* in organ culture. *Journal of bacteriology*, 125(1), 332-339.
141. Wu, L. J. & Errington, J. (2004). Coordination of cell division and chromosome segregation by a nucleoid occlusion protein in *Bacillus subtilis*. *Cell* 117,915-925.
142. Yoon, B. H., Chang, J. W., & Romero, R. (1998). Isolation of *Ureaplasma urealyticum* from the amniotic cavity and adverse outcome in preterm labor. *Obstetrics & Gynecology*, 92(1), 77-82.
143. Yuguero, O., Fernández-Armenteros, J. M., & Casanova, J. M. (2020). Urethritis. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 27(3), 31-37.
144. Zhang, N., Wang, R., Li, X., Liu, X., Tang, Z., & Liu, Y. (2014). Are *Ureaplasma* spp. a cause of nongonococcal urethritis? A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 9(12), e113771.
145. Zhao, Y. Hammond, R. W., Lee, I. M., Roe, B. A, Lin, S. & Davis, R. E. (2004). Cell division gene cluster in *Spiroplasma kunkeli*: functional characterization of *fis*/ and the first report of *AsA* in mollicutes. *DNA Cell Biol* 23, 127-134.

XIV. ANEXOS

XV. SIGLAS Y ABREVIACIONES

- QRDR: Regiones Determinantes de Resistencia a Quinolonas
- PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
- MDR: Multi Druog Resistance
- ITS: Infección de Transmisión Sexual
- OMS: Organización mundial de la Salud
- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- EMSSS: Estrategia Mundial de la Salud del Sector de Salud
- GC: Guanina – Citosina
- ADN: Ácido Desoxiribonucleico
- ARN: Ácido Ribonucleico
- NUG: uretritis no gonocócica
- VB: Vaginosis Bacteriana
- NOC: sistema de cierre de nucleoide
- SPTL: trabajo de parto prematuro espontáneo
- PTB: trabajo de parto prematuro
- TO: orgánulos terminales
- EPI: enfermedad inflamatoria pélvica

- CGB: glóbulos blancos
- DIU: dispositivo intrauterino
- PMN: células polimorfonucleares
- MIC: Concentración inhibitoria mínima
- CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
- FCQB: Facultad de Ciencias Químico Biológicas