



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ANGELES LOMAS

TITULO
**PREVALENCIA DE MYCOPLASMA HOMINIS Y UREAPLASMA UREALYTICUM EN
PAREJAS CON INFERTILIDAD EN PROTOCOLO PARA FERTILIZACIÓN IN VITRO**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DRA. MARÍA JOSÉ ROBLES MENCHERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR SAMUEL KARCHMER KRIVITZKY

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALBERTO KABLY AMBE

ASESOR DE TESIS:
DR ALEJANDRO SÁNCHEZ ARANDA
ASESOR METODOLÓGICO
DR JUAN FRANCISCO MOLINA LÓPEZ

HUIXQUILUCAN, ESTADO DE MÉXICO OCTUBRE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

DR ALBERTO KABLY AMBE

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, BIOLOGO DE LA REPRODUCCIÓN
PROFESOR ASOCIADO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DIRECTOR DE TESIS

DR ALEJANDRO SÁNCHEZ ARANDA

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, BIOLOGO DE LA REPRODUCCIÓN
ASESOR DE TESIS

DR JUAN FRANCISCO MOLINA LÓPEZ

CIRUGÍA GENERAL, COLOPROCTOLOGÍA
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA INVESTIGACIÓN
ASESOR METODOLÓGICO

DR SAMUEL KARCHMER KRIVITZKY

DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL ANGELES LOMAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TÍTULO

PREVALENCIA DE MYCOPLASMA HOMINIS Y UREAPLASMA UREALYTICUM EN
PAREJAS CON INFERTILIDAD EN PROTOCOLO PARA FERTILIZACIÓN IN VITRO

DEDICATORIA

Al terminar la Licenciatura de Medicina General sentía que algo faltaba, conocía de todo un poco pero necesitaba dedicarme a algo que me llenara todos los días y que disfrutara en todo momento aunque fueran las tres de la mañana. Decidirme por la especialidad de Ginecología y Obstetricia fue la mejor elección.

Estos cuatro años han tenido de todo un poco. Cada día estuvo lleno de distintas emociones y sensaciones desde el estrés por no saber que te iban a preguntar o porque te iban a regañar esta vez, la satisfacción de lograr algún objetivo o el ser reconocida por algo bueno que hiciste, hasta la felicidad máxima de ver un niño nacer. Y evidentemente, esta montaña rusa no podría haberla terminado si no fuera por el apoyo de diversas personas que siempre estuvieron ahí:

A mis papás, gracias por darme la vida, enseñarme algo cada día y llevarme de la mano por el mejor camino. A mi mamá, quien no se despega de mi lado, pendiente en todo momento (no importa la hora) de cómo me siento, de cómo estoy y en que me puede ayudar. Porque siempre me regala un apapacho cuando más lo necesito, porque cuando ya no puedo ella es quien me levanta, y me recuerda diario que Dios siempre tiene preparado el mejor camino para mí.

A mi papá, mi ejemplo a seguir, desde pequeña admiro lo que hace y como lo disfruta. Esperaba algún día poder estar realizada como él, y hoy puedo decir que lo logré. Gracias por enseñarme como vivir al máximo cada segundo, como transmitir los conocimientos a otros y cómo tratar al paciente de la mejor manera. Porque con tu dedicación y nobleza me has hecho una mujer más fuerte que admira a otros y trata siempre de dar lo mejor de sí.

A mi hermana Elena, me ha enseñado tanto con su ejemplo, motivándome a no dejar de lado mis metas. Me recuerda todos los días quién soy y lo que valgo, que debo de admirar lo que he logrado y lo que soy, seguir siendo auténtica y no dejar mis valores a un lado. Es quien más me echa porras, me ayuda en mis proyectos y me motiva a seguir adelante.

A Ricardo, mi cómplice, gracias por estar siempre ahí. Por saberme escuchar, entender lo que me pasa, por cada palabra de aliento, por los consejos que siempre me das y acompañarme en este viaje. Gracias por llenarme de tanta paz, risas y de tanto amor.

A mis maestros, porque ellos fueron pieza fundamental en este camino, por tanto que me enseñaron y corrigieron, gracias a ustedes he logrado desarrollarme como especialista.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| Índice | 6 |
| Resumen | 8 |
| Introducción | 9 |
| Mycoplasma y Ureaplasma | 10 |
| Etiología..... | 10 |
| Epidemiología..... | 11 |
| Patogenia | 12 |
| Transmisión..... | 13 |
| Diagnóstico..... | 14 |
| Manifestaciones clínicas | 15 |
| Tratamiento..... | 19 |
| <i>Infertilidad</i> | <i>21</i> |
| Definiciones..... | 21 |
| Epidemiología y etiología | 22 |
| Patogenia | 24 |
| Estudio de la pareja infértil | 27 |
| <i>Fertilización in vitro</i> | <i>30</i> |
| Indicaciones..... | 30 |
| Factores pronósticos | 31 |
| Pregunta de investigación | 32 |
| Hipótesis | 32 |
| Objetivo | 32 |
| General..... | 32 |
| Específico..... | 32 |
| Secundario..... | 33 |
| Metodología | 33 |
| Tipo de estudio..... | 33 |
| Universo | 33 |

| | |
|---|-----------|
| Población..... | 33 |
| Muestra | 34 |
| Criterios de inclusión..... | 34 |
| Criterios de exclusión..... | 34 |
| Tamaño de la muestra y plan de análisis estadístico | 34 |
| Variables..... | 35 |
| Resultados..... | 36 |
| Discusión | 39 |
| Conclusiones | 42 |
| Referencias | 43 |

RESUMEN

Introducción. Los microorganismos *Mycoplasma (M.) hominis* y *Ureaplasma (U.) urealyticum* son considerados patógenos oportunistas en los humanos. Las reacciones inflamatorias en el tracto genital, causadas por estas dos especies, pueden estar relacionadas también con infertilidad. Existe una disminución en las tasas de embarazo por fertilización in vitro (FIV) en mujeres a las que se les detectó colonización cervical con estas bacterias; sin embargo, es un tema controversial, pues no se sabe si deban o no realizarse cultivos previos a técnicas de reproducción asistida para identificarlos, o dar un manejo antibiótico en las mujeres con cultivos positivos.

Objetivo. Determinar la prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en parejas con infertilidad quienes estuvieron en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

Material y métodos. Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo en el que se obtuvieron los patógenos de los cultivos positivos de las parejas con infertilidad que estuvieron en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en un centro privado del Estado de México durante los años del 2016 al 2019.

Resultados. Se analizaron un total de 172 parejas con infertilidad, a las que se les realizaron cultivos por el protocolo para técnicas de reproducción asistida. En ellos fueron positivos el 65% de las mujeres y el 47% de los hombres con infertilidad. *U. urealyticum* predominó en el 52% de los cultivos positivos en mujeres, mientras que *M. hominis* prevaleció en el 34% de los hombres.

Conclusiones. En mujeres con infertilidad, que estuvieron en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en un centro privado del Estado de México, la prevalencia para *U. urealyticum* fue de un 52.9% y para *M. hominis*, 15.1%. En los hombres, la proporción de cultivos positivos para *M. hominis* fue mayor con un 34.9%, mientras que para *U. urealyticum* se observó en un 15.2%. Ambos microorganismos se presentaron en los cultivos del 5.8% de las mujeres y del 7.6% de los hombres.

INTRODUCCIÓN ¹

Los microorganismos *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* son considerados patógenos oportunistas en los humanos. Estos microorganismos normalmente se encuentran en el tracto genitourinario de una mujer sana, pero se ha visto que la presencia de las dos especies incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades como uretritis, vaginosis bacteriana, enfermedad pélvica inflamatoria y pielonefritis.

Además, en la mujer embarazada, esta invasión bacteriana alcanza la cavidad amniótica, ocasionando complicaciones en el embarazo como amenaza de parto pretérmino, secundario a una infección intrauterina, la cual puede originar corioamnionitis, diseminación a los órganos fetales o neumonía congénita.

Las reacciones inflamatorias en el tracto genital, causadas por estas dos especies, pueden estar relacionadas también con infertilidad. Existe una disminución en las tasas de embarazo por fertilización in vitro (FIV) en mujeres que se les detectó colonización cervical con estas bacterias; sin embargo, es un tema controversial, pues no se sabe si deban o no realizarse cultivos previos a técnicas de reproducción asistida para identificar a estos microorganismos, o dar un manejo antibiótico en las mujeres con cultivos positivos.

El diagnóstico de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* se realiza con un cultivo vaginal o mediante la amplificación de ácidos nucleicos como la reacción de cadena de la polimerasa (PCR). El primero es sensible pero pierdes tiempo en obtener los resultados. En cambio, el segundo método diagnóstico es más rápido y tiene mayor sensibilidad y especificidad que el cultivo, pero es más caro.

Las infecciones causadas por estos agentes bacterianos requieren un tratamiento antimicrobiano. *Mycoplasma* es resistente a los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular como penicilinas y cefalosporinas. Es por eso que se utilizan las tetraciclinas, los macrólidos o las quinolonas como manejo médico.

En este estudio, se investigará la prevalencia de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en parejas con infertilidad, sometidas a fertilización in vitro.

MYCOPLASMA Y UREAPLASMA

ETIOLOGÍA²⁻⁴

Las especies de *Mycoplasma* pertenecen a la familia *Mycoplasmataceae* de la clase *Mollicutes*. Son conocidos como los microorganismos autorreplicables más pequeños, considerados Gram positivos. El tamaño tan pequeño del genoma de este organismo limita su capacidad metabólica, haciendo que los cultivos del mismo sean difíciles o casi imposibles. Carecen de una pared celular rígida, que impide que se tiñan con la tinción de Gram, sólo los limita una membrana plasmática rica en esteroides que les confiere pleomorfismo. Es por eso que son resistentes a los antibióticos β -lactámicos.

La familia de *Mycoplasmataceae* consta de dos géneros responsables que afectan a la especie humana: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. El género *Ureaplasma* es único por su habilidad en hidrolizar urea.

Se desarrollan en medios de cultivo ricos en esteroides y con precursores de aminoácidos y nucleótidos preformados. Para diferenciar las especies se recurre a las características metabólicas, como la utilización de arginina con producción de amoníaco para *M. hominis* o la hidrólisis de la urea a amoníaco por *U. urealyticum*.

Existen 14 especies de *Mycoplasma* y dos de *Ureaplasma* considerados patógenos en humanos (resumidos en la **TABLA 1**) que colonizan principalmente las superficies mucosas de los tractos respiratorio y urogenital.

En esta revisión, únicamente se mencionarán tres de relevancia clínica asociados a enfermedades de transmisión sexual como cervicitis y uretritis no gonocócica; infecciones perinatales como corioamnionitis; o infecciones puerperales como endometritis:

- *Mycoplasma genitalium*
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma urealyticum*

| TABLA 1. Especie de <i>Mycoplasma</i> y <i>Ureaplasma</i> consideradas de origen humano ³ | | | | | |
|--|-------------------|--------------------|----------|--------------|------------------|
| Especies | TASA DE DETECCIÓN | | | | |
| | Vía respiratoria | Vía Genitourinaria | Recto | Sangre | Causa enfermedad |
| <i>M. amphoriforme</i> | Raro | --- | --- | --- | Posiblemente |
| <i>M. buccale</i> | Raro | --- | --- | --- | No |
| <i>M. faucium</i> | Raro | --- | --- | --- | No |
| <i>M. fermentans</i> | Común | Raro | --- | Muy raro | Posiblemente |
| <i>M. genitalium</i> | Raro | Común | Raro | Se desconoce | Sí |
| <i>M. hominis</i> | Raro | Común | Común | Raro | Sí |
| <i>M. lipophilum</i> | Raro | --- | --- | --- | No |
| <i>M. orale</i> | Común | --- | --- | --- | No |
| <i>M. penetrans</i> | --- | Raro | Muy raro | Se desconoce | Se desconoce |
| <i>M. pirum</i> | Se desconoce | --- | Raro | Muy raro | Se desconoce |
| <i>M. pneumoniae</i> | Raro | Muy raro | --- | --- | Sí |
| <i>M. primatum</i> | --- | Raro | --- | --- | No |
| <i>M. salivarium</i> | Común | Raro | --- | --- | No |
| <i>M. spermatophilum</i> | --- | Raro | --- | Se desconoce | Se desconoce |
| <i>U. parvum</i> | Raro | Común | Común | Muy raro | Sí |
| <i>U. urealyticum</i> | Raro | Común | Común | Muy raro | Sí |

EPIDEMIOLOGÍA^{2,3,5}

Ureaplasma y *Mycoplasma* son microorganismos huéspedes de las vías urogenitales de mujeres y hombres que se presentan más allá de la pubertad. Su prevalencia guarda relación directa con el estatus socioeconómico bajo, cambios hormonales, etnia y con la actividad sexual que aumenta proporcionalmente y más en individuos con varias parejas sexuales. Las tasas de colonización son menores del 10% en niños pre-púberes y adultos que no tengan una vida sexualmente activa.

En la mujer, la colonización es mayor en vagina y menor en endocérvix, uretra y endometrio. Con respecto al *Ureaplasma*, las tasas fluctúan entre un 40 y 80%; mientras que para *M. hominis* son del 21 al 50% en mujeres asintomáticas con una vida sexualmente activa. La colonización masculina es menos frecuente y se origina principalmente en la uretra.

M. hominis está presente en la orina y en el cérvix aproximadamente con la misma frecuencia, a diferencia del *Ureaplasma* que se aísla en menor medida en la orina.

Mycoplasma genitalium se descubrió a principios de 1980 y se ha identificado como una de las principales causas de uretritis en hombres, siendo el responsable aproximadamente del 15 al 20% de los casos de uretritis no gonocócica (UNG), del 20 al 25% de UNG descartando *Chlamydia* (C.)

y del 30% de uretritis persistente o recurrente. En la mayoría de los casos, es más común que *N. gonorrhoeae* pero menos que *C. trachomatis*.

La colonización del aparato urogenital femenino inferior por *M. genitalium* es menos frecuente que con *M. hominis* o con especies de *Ureaplasma*. *M. genitalium* tiene una prevalencia que oscila entre el 1 y el 4% en la población general; sin embargo, en una sociedad con sujetos con factores de riesgo, esta estimación incrementa hasta el 40%.

En mujeres, *M. genitalium* se encuentra en vagina, cérvix y endometrio, presentándose en muchas ocasiones de manera asintomática, al igual que en infecciones por *Chlamydia* o *Gonorrhoeae*. Únicamente del 10 al 30% de las mujeres lo manifiestan con cervicitis. Esta bacteria se observa del 2 al 22% de las pacientes con antecedente de enfermedad pélvica crónica, comparadas con las que nunca han tenido una.

Las mujeres con infertilidad por factor tubárico son más propensas a tener anticuerpos contra *M. genitalium* que las mujeres fértiles, sugiriendo que este microorganismo causa infertilidad. También se ha identificado como un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de amenaza de parto pretérmino.

PATOGENIA^{3,6,7}

La mayoría de las infecciones por *Mycoplasma* residen en las superficies epiteliales de las mucosas del tracto respiratorio y urogenital. Estos organismos raramente se diseminan a otros sistemas a menos que surja un defecto en el sistema inmune del hospedero.

M. genitalium, tiene una forma de matraz o botella, presenta una protrusión polar característica denominada organelo terminal, que ejerce un papel fundamental en la adhesión celular, motilidad y división celular. Se incrusta a las células epiteliales para poder entrar en ellas, desencadenando señales de respuesta inflamatoria aguda que resultan en un reclutamiento leucocitario en el lugar de la infección. Las numerosas lipoproteínas externas contribuyen a la potente respuesta pro-inflamatoria.

Además, esta bacteria posee una habilidad notable para evadir las defensas del huésped y persistir, dando lugar a infecciones urogenitales crónicas y recurrentes, especialmente en mujeres. Existen dos mecanismos por lo que esto sucede: El primero, es la localización intracelular del microorganismo en las células epiteliales que evade la respuesta inmune frente a la fagocitosis de

los macrófagos. La segunda, es la capacidad de generar variantes de sus principales adhesinas que no puedan ser reconocidas por el mismo sistema.

La adhesión celular de *M. hominis* es más débil que la especie anterior, metaboliza la arginina y secreta amoníaco, causando daño local en el tejido. De manera similar, el *Ureaplasma* se pega a los eritrocitos, neutrófilos, espermatozoides y células epiteliales, activando el complemento, y produciendo amoníaco, secundario a la degradación de la urea. Tanto el amoníaco como la urea inducen un efecto citotóxico local.

Posterior a la pubertad, la colonización bacteriana del tracto urogenital inferior tanto en el hombre como en la mujer aumenta por inicio o incremento de la actividad sexual. En la mujer sana, *Ureaplasma* se aísla en las secreciones cervicovaginales hasta en un 80% y en más del 50%, se alberga *M. hominis*. En cambio en los hombres, es más frecuente *M. hominis* hasta en un 25%. *M. genitalium* causa hasta el 20% de las cervicitis y uretritis persistentes o recurrentes, y a largo plazo la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI).

TRANSMISIÓN^{2,3,6}

La transmisión de estos microorganismos es por contacto sexual o por transmisión vertical de la madre a sus hijos.

Dentro de la transmisión por contacto sexual, se engloba el sexo vaginal como principal vía de transmisión, le sigue el sexo anal y por último, el contacto orogenital. El uso constante de condones es una medida de prevención para la transmisión por contacto sexual.

La segunda ruta de transmisión puede producirse a través de una infección intrauterina ascendente, por diseminación hematógena a través del canal del parto colonizado durante su paso por el mismo. Las tasas de transmisión entre los neonatos de mujeres colonizadas con *Ureaplasma* son del 18 al 88%.

En la mujer embarazada, *Mycoplasma* y *Ureaplasma* contribuyen a ruptura prematura de membranas, amenaza de parto pretérmino, corioamnionitis, restricción del crecimiento intrauterino, aborto espontáneo, óbito y endometritis postparto. El recién nacido puede desarrollar neumonía, bacteriemia, meningitis, abscesos y enfermedad crónica pulmonar.

DIAGNÓSTICO²⁻⁵

Las mujeres y los hombres sanos presentan comúnmente elevadas tasas de colonización por *M. hominis* y *Ureaplasma* en el tracto genital inferior, por lo que resulta difícil su detección. Por lo general, crecen en medios acelulares y necesitan esteroides para hacerlo, produciendo colonias en cultivos agar.

Las colonias de *M. hominis* tardan una semana en desarrollarse, tienen un diámetro de 200 a 300 µm y una forma de “huevo frito”. Se distingue por tinción con colorante de Dientes que le da un color azul por la presencia de la enzima maltasa del *Mycoplasma*. Mientras que los microorganismos de *Ureaplasma* crecen en uno o dos días, son más pequeños, miden de 16 a 60 µm y su morfología típica son colonias con forma de “erizo de mar”.

Algunos medios que se emplean para el cultivo de los *Mycoplasma* son el caldo y agar H para aislar *M. hominis* que metaboliza la arginina con la producción de amoníaco, ocasionando el cambio de un pH neutro a uno alcalino. El caldo y agar U (contienen urea y rojo de fenol) aíslan *U. urealyticum*, la cual tiene una enzima ureasa que hidroliza la urea a amoníaco. Por consiguiente, presenta un cambio de pH alcalino que activa el indicador rojo de fenol, formando un halo rojo que rodea la colonia.

El cultivo de *M. genitalium* es extremadamente difícil, toma mucho tiempo y no es útil para el diagnóstico. Esto se debe a que es un organismo que crece lentamente, son pocos los laboratorios en el mundo que son capaces de aislarlo y que por lo mismo, el resultado del cultivo puede tardar hasta seis meses. Queda limitado a la investigación básica o a estudios de susceptibilidad antibiótica in vitro por las resistencias. Al igual que en la serología, interfieren reacciones cruzadas con anticuerpos preexistentes de *M. pneumoniae*, por lo que no es útil esta prueba diagnóstica.

Las especies de la clase *Mollicutes* suelen identificarse por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN), como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), reacción en cadena de la ligasa (LCR) o la amplificación mediada por transcripción (TMA). Tienen mayor sensibilidad (90 al 95%) y especificidad (95%), detectan entre 15 y 20% más infecciones que por cultivo, y por tal motivo, se prefieren como método diagnóstico. Están disponibles en una amplia gama de muestras: orina, líquido amniótico, tejido placentario, muestras respiratorias, líquido sinovial y frotis de cuello uterino, uretra y vagina, biopsia de endometrio, entre otras.

En los hombres, la muestra óptima se obtiene de la primera orina de la mañana; mientras que en las mujeres, la mayoría de las infecciones se detectan con una muestra de orina y un exudado cervical o vaginal.

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos están disponibles en diferentes laboratorios y centros médicos; sin embargo, aún no existe una prueba diagnóstica aprobada por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos en los Estados Unidos).

Para estas enfermedades de transmisión sexual no existen diagnósticos rápidos, ya que no se realizan en tiempo suficiente para dar un manejo médico al 100% de los pacientes que acuden en la primera consulta. Es por eso, que muchas de estas bacterias suelen sospecharse en casos de infecciones persistentes o recurrentes, como en la uretritis o cervicitis, así como en la enfermedad pélvica inflamatoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A continuación, se mencionarán las manifestaciones clínicas más frecuentes, tanto en hombres como en mujeres, causadas por estos microorganismos:

Urethritis³⁻⁵

Una de las manifestaciones clínicas es la uretritis, la cual se caracteriza por la inflamación de la uretra, cursando con disuria, prurito uretral y secreción uretral mucosa, mucopurulenta o purulenta como síntomas más frecuentes; también existen casos asintomáticos. El origen no gonocócico de la infección cursa habitualmente con clínica no tan evidente.

Las enfermedades de transmisión sexual son la causa más frecuente. La coinfección de varios agentes es habitual, estando principalmente implicados *Neisseria (N.) gonorrhoeae* y *Chlamydia (C.) trachomatis*; otros microorganismos son *Mycoplasmas*, *U. urealyticum*, *Trichomonas (T.) vaginalis*, *Adenovirus* o *Virus Herpes Simple (VHS)*.

M. genitalium corresponde del 15 al 25% de los casos de uretritis no gonocócica en los Estados Unidos de América. En la mayoría de los pacientes, hasta el 90%, tienen evidencia microscópica de uretritis, y del 70 al 80% se reportan con sintomatología. *Ureaplasma urealyticum* se presenta del 10 al 35% de las uretritis NGC. *M. hominis* no parece ser patógeno.

Ante una clínica uretral que dura de 30 a 90 días tras el episodio agudo, se sospecha en una infección persistente o recurrente. Estudios han demostrado que *M. genitalium* es uno de los agentes que más se relaciona. Hasta el 40% de estos casos no responden al tratamiento con doxiciclina, probablemente por la ineficacia de las tetraciclinas en erradicar este patógeno. En

todos los pacientes se recomienda un test de control a los tres meses por las elevadas tasas de reinfección.

Epididimitis^{3,5}

La siguiente manifestación clínica es la epididimitis, se origina por el ascenso de la bacteria a lo largo de la uretra. Los pacientes lo manifiestan con dolor, edema e inflamación del epidídimo que dura menos (aguda) o más (crónica) de seis semanas. En ocasiones, puede involucrar al testículo conocido como orquiepididimitis. En un estudio japonés⁸, detectaron esta bacteria en el 9% de los hombres menores de 40 años con epididimitis aguda, en la mayoría asociado con *C. trachomatis*.

La infertilidad en el hombre podría entenderse en el contexto de una complicación asociada a la epididimitis. La interacción de los microorganismos produce alteraciones morfológicas en las colas y región media de los espermatozoides, así como disminución en la movilidad, generando dificultades en el proceso de fertilización y como tal, infertilidad en los pacientes.

Proctitis^{7,9}

Se define como proctitis a la inflamación del recto, provocado por patógenos que se transmiten al practicar relaciones anales o sexo oro-anal. Las infecciones rectales por *M. genitalium* son frecuentes, oscilan del 2 al 5%. La mayoría suelen ser asintomáticos a pesar de una carga bacteriana elevada, o pueden referir sintomatología como dolor anorrectal, tenesmo rectal, secreción rectal mucosa, purulenta o sanguinolenta, fiebre, malestar general, y/o presencia de úlceras, edema o eritema en región perianal o canal anal.

El recto es un reservorio silente de este *Mycoplasma*, favoreciendo la aparición y acumulación de resistencias antibióticas en esta subpoblación.

Cervicitis^{5,10}

La cervicitis se caracteriza por dos signos importantes: 1) exudado endocervical purulento o mucopurulento que se observa a través del canal endocervical y 2) sangrado endocervical sostenido fácilmente inducido posterior al paso de un hisopo por el orificio cervical. También pueden referir flujo transvaginal anormal o sangrado vaginal intermenstrual o después de tener relaciones sexuales. Sin embargo, en la mayoría de los casos las pacientes son asintomáticas.

Los microorganismos responsables son *C. trachomatis*, y con menor frecuencia *N. gonorrhoeae*, *U. urealyticum*, *M. hominis* y el VHS; recientemente se ha añadido a *M. genitalium*.

La infección por *M. genitalium* es más común en pacientes jóvenes (< 25 años), entre individuos con dos o más parejas sexuales en el último año, o en casos con cervicitis recurrente a pesar de múltiples tratamientos antimicrobianos. En muestras al azar en la población en general, la prevalencia fue de 1.3% en países desarrollados y del 3.9% en países en vías de desarrollo, similar entre hombres y mujeres. Las estimaciones fueron más elevadas en hombres que tienen sexo con hombres (3.2%) y en trabajadoras del sexo (15.9%).

Para disminuir la transmisión y la reinfección, se recomienda que las mujeres tratadas con doxiciclina o azitromicina, se abstengan de tener relaciones sexuales hasta que ella y su pareja hayan sido tratadas, es decir, siete días posteriores sin importar el esquema que se haya administrado (dosis única o múltiple dosis), y los síntomas hayan cedido.

A toda mujer que tenga el diagnóstico de cervicitis, hay que realizarle pruebas para descartar VIH (virus de inmunodeficiencia humana) o sífilis. Las personas infectadas por *M. genitalium* tienen dos veces mayor riesgo de infectarse con VIH.

Vaginosis bacteriana^{3,5}

La vaginosis bacteriana es un síndrome polimicrobiano que afecta del 5 al 25% de las mujeres, y que se caracteriza por la sustitución de la flora vaginal habitual (*Lactobacillus* o bacilo de *Döderlein*) por altas concentraciones de organismos anaerobios, principalmente *Gardnerella vaginalis*. Se ha asociado también *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *M. hominis*, *Ureaplasma*, entre otros.

En la mayoría de los casos, las pacientes son asintomáticas. No obstante, aquellas pacientes sintomáticas presentarán tres de los siguientes criterios de Amsel: leucorrea blanquecina fina, placas del mismo color adheridas a las paredes vaginales, células clave en la microscopía, pH de la secreción vaginal mayor a 4.5 u olor a pescado antes o después de aplicar hidróxido de potasio (KOH) al 10%. La PCR se utiliza para detectar otros organismos que se asocian a esta patología.

Pacientes que presentan *M. hominis* y *Ureaplasma* (*parvum* y *urealyticum*) como agentes etiológicos, son grandes predictores de complicaciones infecciosas en la mujer. Una detección temprana, permite un tratamiento eficaz y oportuno para evitar tales complicaciones a largo plazo como enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad y embarazo ectópico.

Es controversial la asociación de *M. genitalium* con vaginosis bacteriana; aún continúa en investigación.

Enfermedad pélvica inflamatoria ^{3,5,10}

La enfermedad pélvica inflamatoria se adquiere por vía ascendente desde la vagina o cérvix dando lugar a un espectro de patologías inflamatorias del tracto genital superior, como endometritis, salpingitis, absceso tubo-ováricos, peri-hepatitis y peritonitis pélvica. Se adquiere por microorganismos que se transmiten sexualmente, especialmente *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, implicados en la mayoría de los casos. También deben contemplarse *M. hominis*, *M. genitalium* y *U. urealyticum*.

M. hominis se ha identificado en los cultivos de las trompas de Falopio en mujeres con salpingitis diagnosticado por laparoscopia, pero no en aquellas que no presentan lesiones. *Ureaplasma* se asocia a otros patógenos y no juega un rol importante. *M. genitalium* se atribuye del 5 al 15% de los casos con EPI, con una razón de momio de 2.1 a 6.3. Incluso posterior al embarazo, este patógeno se relacionó con esta enfermedad.

El diagnóstico de una EPI aguda es difícil por la amplia variedad de síntomas y signos que se asocian a esta condición. La mayoría de las mujeres presenta síntomas inespecíficos o no presentan hasta en un 70%. Un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento trae consigo secuelas inflamatorias en el tracto reproductivo superior, tales como infertilidad de causa tubárica por pérdida del recubrimiento epitelial de las trompas, y por adherencias. El dolor pélvico crónico puede ser otra secuela.

Debe iniciarse un tratamiento empírico en cualquier mujer sexualmente activa que presente dolor pélvico o abdominal bajo que no se pueda atribuir a otra causa, y uno o más de los siguientes criterios mínimos: dolor a la movilización cervical, uterina o anexial. Al sumar otro criterio adicional, que se mencionan a continuación, incrementa su especificidad en el diagnóstico: aumento en el número de leucocitos en el flujo vaginal, fiebre mayor de 38.3°C, secreción mucopurulenta o friabilidad cervical, elevación de la velocidad de sedimentación globular, elevación de la proteína C reactiva o cultivo positivo del patógeno infeccioso.

Los estudios indican que un diagnóstico clínico de una EPI sintomática tiene un valor predictivo positivo (VPP) para salpingitis del 65 al 90%, a diferencia de la laparoscopia.

El riesgo de infertilidad está presente en cualquier mujer con síntomas leves de EPI, incluso en aquellas asintomáticas. El diagnóstico difícil y el potente daño a la salud reproductiva de la mujer,

ocasiona que el médico deba sospechar en todo momento esta patología, saber identificarla para iniciar un manejo empírico cuanto antes.

Pielonefritis y patología del tracto urinario^{3,11}

La cistitis aguda bacteriana se caracteriza por la presencia de bacteriuria y síndrome miccional (disuria, poliuri y urgencia miccional). Es frecuente la aparición de hematuria micro o macroscópica. Se presenta en un 25% de las mujeres.

La pielonefritis es un cuadro infeccioso grave que repercute en el parénquima renal y del sistema colector. Se manifiesta con un síndrome miccional que se acompaña de fiebre alta, escalofríos, taquicardia y vómitos; a la exploración física, destaca el dolor en fosas renales que incrementa con la puñopercusión. Su incidencia es mayor en mujeres y es resultado de la ascensión de microorganismos desde el tracto urinario inferior.

M. hominis no juega un rol importante en cistitis aguda; sin embargo, se ha encontrado hasta en el 10% de los casos con pielonefritis aguda. *Ureaplasma* no se ha visto que cause pielonefritis. No obstante, al producir ureasa, induce la cristalización de estruvita y fosfato de calcio en orina y formación de cálculos. También se asocia a cistitis y síndrome uretral agudo en mujeres sin bacteriuria significativa. De estos casos, se han aislado hasta el 25% en aspirados suprapúbicos.

Infertilidad³

Estudios serológicos reportan anticuerpos por *M. genitalium* en mujeres con infertilidad por factor tubárico hasta en un 20%, comparado con el 5% de las que tienen las salpinges normales. Posteriormente en un apartado, se hablará de esta patología con más detalle, y se enfatizará su asociación con los *Mycoplasma*.

TRATAMIENTO^{2,5,10}

Los β -lactámicos no son eficaces, ya que estos microorganismos carecen de pared celular. No producen ácido fólico es por eso que son resistentes a las sulfamidas y a la trimetoprima. Las rifampinas carecen de actividad contra la clase *Mollicutes*.

M. hominis es sensible a la clindamicina, tetraciclinas y quinolonas, pero es resistente a los macrólidos. Las especies de *Ureaplasma* son sensibles a las tetraciclinas, macrólidos y quinolonas de generaciones avanzadas como moxifloxacino, no son vulnerables al ciprofloxacino y a la

clindamicina. La sensibilidad de las tetraciclinas varía en ambas bacterias, aunque cada vez incrementan los casos resistentes. *M. genitalium* es sensible a los macrólidos y al moxifloxacino, pero resistente a las tetraciclinas y a la clindamicina.

El tratamiento que se recomienda para la uretritis no gonocócica o la cervicitis son antibióticos contra *C. trachomatis*, junto con doxiciclina 100 mg vía oral (VO) cada 12 horas durante 7 días. Este último manejo no es tan efectivo, ya que tiene una tasa media de curación del 31%, a diferencia de la azitromicina, con la que se ha visto mayor efectividad contra *M. genitalium* hasta en un 85%.

Las guías europeas¹² recomiendan administrar 500 mg de azitromicina el primer día, y los siguientes cuatro días, 250 mg. La Asociación Británica de Salud Sexual y VIH¹³ (BASHH, por sus siglas en inglés) y la Asociación Americana de la Salud Social¹⁴ (ASHA, por sus siglas en inglés) recomiendan dosis más elevadas de este medicamento: 1 g como dosis inicial y posteriormente 500mg hasta completar de tres a cuatro días.

En Sídney, se realizó un estudio prospectivo¹⁰ a 130 mujeres con cervicitis a las que se les administró 1 g de azitromicina como tratamiento empírico. Se comprobó que reducía significativamente la cervicitis cuando había alta prevalencia de *M. genitalium*.

Se han descrito casos de resistencia a macrólidos y más raramente, a fluoroquinolonas en las cervicitis por este mismo patógeno. Se recomienda la doxiciclina como tratamiento de primera elección y en caso de infección recurrente, se sugiere como tratamiento de segunda línea el moxifloxacino.

En un estudio en Suecia²², se tomaron 672 muestras urogenitales positivas para *M. genitalium*. El 18.6% eran resistentes a los macrólidos; mientras que en otro estudio en Australia, detectaron el 68% de resistencia a estos medicamentos. Por tal motivo, es más recomendable cambiar azitromicina por doxiciclina con tasas de curación del 100%. Se recomienda dar 400 mg VO cada 24 horas de siete a 14 días, no debe utilizarse como tratamiento de primera línea.

El tratamiento de EPI debe iniciarse cuanto antes para evitar secuelas a largo plazo como la infertilidad. Deben hospitalizarse a las mujeres que no se les haya excluido por una emergencia quirúrgica (apendicitis), que hayan presentado un absceso tubo-ovárico, que estén embarazadas, que tengan una enfermedad severa que se acompañe de náusea, vómito o fiebre elevada, y que no toleren, no estén siguiendo o no respondan adecuadamente al tratamiento antimicrobiano por vía oral.

Se administra tratamiento parenteral dependiendo del agente etiológico, recomiendan:

- Cefotetan 2 g intravenosa (IV) cada 12 horas + Doxiciclina 100 mg VO o IV cada 12 horas;
o
- Cefoxitina 2 g IV cada 6 horas + Doxiciclina 100 mg VO o IV cada 12 horas; o
- Clindamicina 900 mg IV cada 8 horas + Gentamicina dosis inicial IV o intramuscular (IM) (2 mg/kg), seguido de una dosis de mantenimiento (1.5 mg/kg) cada 8 horas. Puede sustituirse por dosis diaria (3–5 mg/kg)
- Azitromicina como monoterapia por una semana con 500 mg IV diarios (1 a 2 dosis), seguido de 250 mg VO por 5 a 6 días

Posterior a las 24 o 48 horas de mejoría clínica, se hace la transición de los medicamentos a vía oral. Si se utilizó cefotetan o cefoxitina, se recomienda la terapia oral con doxiciclina 100 mg dos veces al día hasta completar los 14 días. Para el tercer régimen de clindamicina con gentamicina, se sugiere administrar clindamicina 450 mg VO cada seis horas o doxiciclina 100 mg dos veces al día hasta completar los 14 días.

Para manejo ambulatorio se recomienda dar:

- Ceftriaxona 250 mg/día IM única dosis + doxiciclina 100 mg/12 horas durante 14 días
- Ceftriaxona 250 mg/día IM en única dosis + Azitromicina 1 g VO única dosis con o sin metronidazol, 500 mg/12 horas durante 14 días, en caso de sospechar anaerobios
- Moxifloxacino + Ceftriaxona como primera línea en EPI por *M. genitalium*

Debe realizarse un estudio de contactos que consiste en identificar e informar de su exposición a todas las parejas sexuales que tuvo la paciente en los últimos 60 días para que reciban tratamiento. Este estudio tiene beneficios clínicos y de salud pública: evita la reinfección del caso índice, rompe la cadena de transmisión de la infección a nivel poblacional, diagnostica y trata a las personas infectadas portadoras que están asintomáticas, y que por tal motivo, no solicitarían una atención médica.

INFERTILIDAD

DEFINICIONES ^{16,18}

La **infertilidad** es una condición médica única que involucra a una pareja, más que a un individuo. La Sociedad Americana en Medicina Reproductiva la define como la incapacidad que tiene una pareja de concebir tras 12 meses de relaciones sexuales sin el uso de medidas

anticonceptivas, en mujeres menores de 35 años de edad y posteriores a seis meses en mayores de 35 años. Existen dos tipos: la primaria y la secundaria. Según la Organización Mundial de Salud (OMS) la infertilidad primaria aplica cuando la mujer no ha podido quedar embarazada. La infertilidad secundaria se refiere a las parejas que han podido quedar embarazadas al menos una vez, pero que ahora no pueden.

La **fecundidad** es el hecho de haber concebido. En el 2019, la CONAPO (Secretaría General de Consejo Nacional de Población) estimó que el número de nacimientos en México fueron de 2 millones 169 mil 048 nacimientos. La fecundidad fue de 2.1 hijos por mujer.

La **fertilidad** es la capacidad o el potencial que tiene una persona para concebir. Es una probabilidad individual o de pareja. Presenta variaciones fisiológicas importantes y puede modificarse por patologías. Sobre ella, actúan los tratamientos para lograr la fecundidad. La fertilidad no es medible.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA ¹⁸⁻²²

La infertilidad es un problema a nivel mundial que afecta del 15 al 20% de las parejas en edad reproductiva. Repercute en una de cada siete parejas en el mundo occidental, y una por cada cuatro en países desarrollados. El aumento de su incidencia es multifactorial y se debe a la evolución cultural, la edad a la que se quiere tener hijos (que es más tardía), y la influencia de factores ambientales.

Tanto en el hombre como en la mujer, es importante tomar en cuenta la evolución social, con el aumento progresivo de la edad a la que se quiere tener descendencia. Este incremento se relaciona directamente con la disminución inevitable de la fertilidad. En las mujeres, la tasa de embarazo por ciclo disminuye, mientras que la tasa de abortos espontáneos incrementa después de los 35 años. En el hombre, los parámetros espermáticos disminuyen progresivamente desde los 30 hasta los 50 años, en donde se produce una aceleración del declive. Además, cuanto más aumenta la edad paterna, partiendo de los 40 años, mayor es el riesgo de abortos espontáneos con mayor número de aneuploidías (trisomía 21) y mayor riesgo de tener patologías autosómicas dominantes como acondroplasia y síndrome de Marfan.

Para que la concepción se lleve a cabo, se requieren distintos requisitos como: ovulación (integridad del eje hipotálamo-hipofisio-ovárico), interacción gamética (teniendo relaciones sexuales con regularidad), espermatozoides funcionales (fertilidad), adecuado moco preovulatorio, trompas permeables y funcionales, así como un útero y un endometrio propicios para la

implantación del embrión. Es primordial detectar en dónde se encuentra la falla, y orientar a las parejas que requieran de reproducción asistida.

Dentro de las causas de infertilidad, del 30 al 40% se deben a un factor mixto. De esos casos, del 26 al 30% son por un factor masculino; mientras que en la mujer del 21 al 25% son por factor endocrino-ovárico, del 14 al 20% por factor tubárico, del 10 al 13% por otras causas como factores cervicales, peritoneales y anormalidades uterinas, y del 10 al 20% no se encuentra explicación alguna.

A pesar de las diferentes estimaciones sobre la prevalencia a nivel mundial, la infertilidad secundaria es el tipo de infertilidad femenina más común en todo el mundo. La mayoría de las causas idiopáticas se presentan por cambios inflamatorios del oviducto o del peritoneo que lo rodea, y la mayor parte de estas alteraciones son resultado de infecciones.

Se dice que el riesgo de infertilidad es proporcional al número de episodios de EPI, con un daño tubárico de aproximadamente el 15% de los casos. Sin embargo, la mayoría de estas pacientes no cuentan con antecedentes de EPI, sino de una infección asintomática del tracto superior. Por tal motivo, es vital identificarlas para evitar complicaciones a largo plazo.

Se realizó un metaanálisis²¹ de vaginosis bacteriana en la que era más prevalente significativamente en la mujer infértil y en aquellas con factor tubárico. La infección por *C. trachomatis*, *M. hominis* y *U. urealyticum* son patógenos oportunistas en humanos, que a menudo se encuentran en el tracto genitourinario.

El *U. urealyticum* y *M. hominis* se han aislado de la mucosa genital y ocasionan diversas enfermedades como uretritis, infecciones del aparato urinario, enfermedad pélvica inflamatoria, corioamnionitis, abortos espontáneos y específicamente, infertilidad.

En Brasil²⁰, se llevó a cabo un estudio retrospectivo del 2017 al 2016. Involucró a 245 mujeres que se encontraban en un protocolo de estudio por infertilidad, el cual consistía en una historia clínica, hormonas séricas, ultrasonido transvaginal, histeroscopia, histerosalpingografía, y una prueba de reacción de cadena de la polimerasa para valorar la colonización bacteriana endocervical. El 18.2% fueron positivas a esta última prueba, a pesar de ser asintomáticas. Se encontró una gran asociación entre la infertilidad causada por una alteración en las trompas de Falopio (55.5%) y la presencia de bacterias en el tracto genitourinario (*U. urealyticum* en 9%, *M. hominis* en 5.7%, *C. trachomatis* en 3.7%, y otros en 9.8%).

Las diferentes tasas de prevalencia (**TABLA 2 y 3**) de *M. hominis* y *U. urealyticum* se deben a múltiples factores como la población en la que se haya estudiado, si recibieron o no antibióticos, el número de parejas sexuales, el tipo de muestra que se le tomaron, la edad, el nivel socioeconómico, el área geográfica a dónde pertenecen, la estación del año e incluso el clima del lugar.

| TABLA 2. Prevalencia de <i>M. hominis</i> y <i>U. urealyticum</i> en mujeres | | |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Estudio | <i>M. hominis</i> | <i>U. urealyticum</i> |
| Rodrigues et al ²² | 38.4% | 21.9% |
| Seifoleslami et al ²⁴ | 3.14% | 4.28% |
| Milanezi et al ²⁵ | 3.42% | 87.9% |
| Zdrowska et al ²⁶ | 12.5% | 46.8% |
| Rodriguez et al ²⁷ | 4.8% | 23.5% |
| Peerayeh et al ²⁸ | - | 37.4% |
| Leli et al ²⁹ | 1.5% | 41.9% |
| Hernández et al ¹⁵ | 6.5% | 21.7% |
| Sleha et al ¹ | 8.1% | 39.6% |

| TABLA 3. Prevalencia de <i>M. hominis</i> y <i>U. urealyticum</i> en hombres | | |
|---|--------------------------|------------------------------|
| Estudio | <i>M. hominis</i> | <i>U. urealyticum</i> |
| Leli et al ²⁹ | 0.9% | 12.7% |
| García et al ³² | 10.6% | 17.7% |
| Góngora et al ³³ | 39.4% | 48.5% |

En México⁴, estos dos agentes son de los principales microorganismos aislados en pacientes con diagnóstico de infertilidad por factor tubárico. Se ha reportado la presencia de *M. hominis* en 24.2% de las parejas infértiles, de las que el 87.5% tienen disminución en la motilidad espermática con 98% de alteraciones morfológicas. Se realizó un estudio que abarcó de enero del 2001 a noviembre del 2005, en el que se tomaron muestras de 8,731 pacientes mexicanas, de las cuales 1,751 fueron positivas a estos microorganismos, en el 5% (81 muestras) se aisló *M. hominis*, en 88% (1,535 muestras) *U. urealyticum* y en 8% (135 muestras) ambos microorganismos. El 76% de las muestras positivas se obtuvieron en mujeres; mientras que el 24% en hombres.

PATOGENIA ⁴

La alta prevalencia de estas bacterias en mujeres infértiles probablemente se deba a las alteraciones hormonales que traen consigo disminución en la inmunidad, incremento de la colonización bacteriana y sobrevivencia en el epitelio vaginal. Los niveles de inmunoglobulina G, A y M, así como de las lisozimas están disminuidos en estas pacientes.

Algunos de los mecanismos que afectan el proceso de fecundación ocasionado por estos microorganismos son: estrés oxidativo y mecanismo de daño ya sea por vía de receptores, por enzimas de membrana y por fragmentación del DNA.

Estrés oxidativo

Al existir un desequilibrio de oxidantes y antioxidantes en el organismo, puede haber alteraciones bioquímicas y celulares causantes de alguna patología. Se producen cantidades grandes de especies reactivas de oxígeno (ROS) durante los procesos metabólicos normales del organismo. Éstos son radicales libres que tienen alta reactividad y poder oxidante para dañar a la célula. Estos radicales libres pueden ser el superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo, el oxígeno singlete y el ácido hipocloroso.

Durante el estrés oxidativo se produce un incremento en la concentración intracelular de ROS, secundario al aumento en la producción de las mismas, y la disminución de los sistemas de defensa antioxidante. En el hombre, las ROS producidas por el metabolismo de los *Mycoplasma* interfieren en la función y en la capacidad fecundante de los espermatozoides, ya que bloquean enzimas mitocondriales en el ciclo de Krebs y disminuyen la motilidad espermática por deficiencia de ATP. También causan peroxidación lipídica, disminución de la fluidez de la membrana y de los organelos de los espermatozoides, cambios en la reacción acrosómica y en las funciones enzimáticas que afectan la concentración y la morfología del espermatozoide, causando infertilidad e infecciones urogenitales.

Mecanismo de daño vía receptores

La presencia de *Mycoplasma* en semen se relaciona con la capacidad del espermatozoide para transportar estas bacterias directamente al endometrio y/o a las trompas de Falopio causando alteraciones reproductivas en la mujer como EPI, endometriosis, aborto espontáneo, ruptura prematura de membranas y/o parto pretérmino.

Los jóvenes al iniciar con actividad sexual incrementan el número de colonias de *U. urealyticum* y *M. hominis* en el tracto genital bajo. En vagina, incrementan más del 50% dependiendo del patógeno, y en el hombre, estos patógenos son capaces de adherirse e internalizarse en los espermatozoides, dañando la membrana citoplasmática. Impiden la interacción entre el espermatozoide con el ovocito durante la fecundación, al bloquear total o parcialmente el receptor sulfogalactoglicerolídico (SGG) que permite esta fusión.

Mecanismo de daño por enzimas de membrana

La patogenicidad de los *Mycoplasma* se debe a la producción de exotoxinas, fosfolipasas, proteasas, hemolisinas, ureasa y/o radicales libres. Además, al carecer de pared celular cuentan con lipoproteínas como principal antígeno de superficie, lo que les permite evadir el sistema inmunológico a través de la variación antigénica durante la infección. Estas bacterias presentan proteínas (oligopeptidasas) que permiten la adhesión sobre superficies celulares, y la liberación de ATP de las células causando apoptosis de éstas.

U. urealyticum produce tres fosfolipasas (A1, A2, C) y una arilsulfatasa localizadas en la membrana. Estas enzimas hidrolizan fosfolípidos con la liberación de ácido araquidónico y a su vez, reducen significativamente las prostaglandinas E2, las cuales son necesarias para la implantación y el mantenimiento del producto de la gestación. Como consecuencia, ocasiona abortos espontáneos y partos prematuros. Asimismo, presenta una proteína de superficie MBA (antígeno de bandeado múltiple) que posee variación antigénica. Expresa distintas agrupaciones de genes que inducen la inversión de sus cromosomas y alteran la expresión genética, ocasionando mayor virulencia para el huésped.

La próstata es el órgano sexual secundario más importante del hombre, ya que produce más del 15% del volumen total y de la composición química del semen. Da los microelementos necesarios, es la fuente de nutrimento y es el vehículo de los espermatozoides para aumentar su supervivencia. *Ureaplasma* produce cambios en la función de este órgano, disminuyendo la calidad del líquido seminal y repercutiendo en su transporte, pH, maduración y capacidad de fertilización.

Mecanismo de daño por fragmentación del DNA

El contacto del *Mycoplasma* con las membranas celulares del huésped provoca una fusión de las dos membranas o un intercambio de componentes de membrana, introduciendo directamente su contenido en el citoplasma. Las nucleasas combinadas con los radicales de superóxido causan alteraciones cromosómicas, morfológicas y transformaciones celulares. Degradan los ácidos nucleicos del huésped e inducen la fragmentación de su DNA. Mientras más defectos cromosómicos o genéticos existan, más difícil será la fertilización.

Conociendo los distintos mecanismos de cómo estas bacterias alteran los procesos de fecundación, es de vital importancia tomarlo en cuenta al momento del estudio de la pareja infértil. Esto es para descartar cualquier infección urogenital, en especial, en aquellos pacientes que se encuentren asintomáticos. Un diagnóstico y un tratamiento oportuno pueden cambiar el curso de la patología.

ESTUDIO DE LA PAREJA INFÉRTIL ^{18,19,23}

Hasta el 85% de las parejas conciben espontáneamente en los primeros 12 meses de tener relaciones sexuales regulares, por lo que es importante que al resto del 15% se les realice una evaluación por infertilidad. La consulta por infertilidad permite evaluar la fertilidad y disminuir el plazo hasta la concepción. Se le ofrece a aquellos que no han quedado embarazados tras un año de tener relaciones sexuales sin protección. Las pacientes mayores de 35 años o parejas con factores de riesgo para infertilidad deben ser evaluadas a los seis meses sin esperar el año.

Las causas de infertilidad en el hombre son infección, lesión, exposición a toxinas, varizanas anatómicas, anormalidades cromosómicas, enfermedades sistémicas y anticuerpos espermáticos. Deben contemplarse factores de riesgo adicionales como el alcoholismo, tabaquismo, obesidad y edad avanzada.

La valoración en el hombre inicia con una historia clínica completa y una exploración física, valorando cirugías previas, enfermedades que padece o exposiciones que haya tenido. Debe solicitarse una espermatozoscopia; la recogida del semen se realiza después del segundo al quinto día de abstinencia sexual. Esta prueba refleja la espermatogénesis de tres meses previos. Los valores normales se muestran a continuación (**TABLA 4**):

| TABLA 4. Guía de referencia para muestra de semen según la OMS (2010)¹⁹ | |
|---|---|
| Característica | Parámetro normal |
| <i>Morfología normal</i> | ≥4% |
| <i>Motilidad (progresiva)</i> | ≥32% (a + b + c) |
| <i>Motilidad (total)</i> | ≥40% (a + b + c) |
| <i>Cuenta espermatozoides</i> | ≥39 millones por eyaculación; ≥15 mill/ml |
| <i>Vitalidad</i> | ≥58% |
| <i>Volumen</i> | Por lo menos 1.5ml |
| <i>Leucocitos</i> | < 1 millón/ml |

Si presenta oligospermia (cuenta espermática menor de 15 mill/ml) o azoospermia (no se encuentran espermatozoides en semen), debe sospecharse en hipogonadismo. Para diferenciar si se trata de un hipogonadismo primario o secundario deben solicitarse niveles totales de testosterona (240 a 950 ng/dl) por la mañana y de hormona folículo estimulantes (FSH; 1.5 a 12.4 mU/ml). Es primario si presenta niveles de testosterona bajos con niveles altos de FSH; en cambio, si la testosterona y la FSH están con cifras disminuidas se trata de una causa secundaria.

Otros estudios que podrían solicitarse en ciertas circunstancias son la biopsia testicular, prueba genética y estudios de imagen como la ecografía testicular. El solicitar pruebas post-coitales y anticuerpos antiespermáticos ya no se consideran de utilidad para la evaluación.

En cuanto a la etiología de infertilidad femenina, ésta abarca trastornos ovulatorios, anormalidades uterinas, obstrucción tubárica y factores peritoneales y cervicales.

Durante la valoración en la mujer, es importante tomar en cuenta durante la historia clínica: valoraciones y tratamientos de infertilidad previos, antecedentes menstruales, el tiempo y la frecuencia de los periodos, el uso previo de métodos anticonceptivos, embarazos previos y complicaciones, las infecciones pélvicas, el uso de medicamentos, exposición a sustancias ocupacionales o de abuso como el consumo de alcohol, tabaco, y drogas, así como cirugías previas. Posteriormente, debe realizarse una exploración física valorando el peso, índice de masa corporal (IMC), signos vitales, exploración de la tiroides y ambas mamas, signos de exceso androgénico, anormalidades vaginales o cervicales, secreción o flujo anormal, aumento de volumen del abdomen o la pelvis por tumoraciones o crecimiento de órganos, tamaño, forma y movilidad del útero, masas anexiales y en fondo de saco.

La OMS clasifica los trastornos ovulatorios en tres grupos:

- Grupo I: falla hipotalámica hipofisaria (10%) → presentan amenorrea y niveles bajos de gonadotropinas → bajo peso o realizan ejercicio excesivo
- Grupo II: disfunción del eje hipotálamo hipofisario ovárico (85%) → síndrome de ovario poliquístico o hiperprolactinemia
- Grupo III: falla ovárica (5%) → pueden embarazarse únicamente con donación de ovocitos o fertilización in vitro

En las mujeres que presentan ciclos menstruales regulares o largos, se solicita el valor de la progesterona sérica útil para evaluar la ovulación y la producción de cuerpo lúteo secretor. Se obtiene una semana antes del inicio de la siguiente menstruación durante los días 20 a 24; en la mayoría coincide con el día 21. Si la mujer es irregular, la prueba debe hacerse siete días previos a la siguiente menstruación, repitiéndose semanalmente. Un nivel de progesterona de 3 a 5ng/ml o mayor implica ovulación.

Debe solicitarse un estudio hormonal, el cual se realiza entre el segundo y quinto día del ciclo menstrual. Consta de la determinación del estradiol (E2), de la hormona folículo estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH). Niveles elevados de FSH (>30 a 40mU/ml) con niveles de estradiol bajos se debe a una falla ovárica, a diferencia de una falla del eje hipotálamo hipofisario (normal o bajo FSH; bajo estradiol). Niveles elevados de FSH en el tercer día del ciclo menstrual se

asocia con infertilidad. Niveles elevados de estradiol (>60 a 80 pg/ml) en combinación con niveles normales de FSH se relaciona con tasas bajas de embarazo.

Las mujeres con anovulación deben estudiarse otras causas como las enfermedades de la tiroides o hiperprolactinemia, por lo que requieren niveles de tirotrópina (TSH) y de prolactina. Si la paciente presenta signos o síntomas de hiperandrogenismo (acné, alopecia androgénica, hirsutismo, entre otros) es necesario valorar los andrógenos: testosterona, androstenodiona e 17 hidroxiprogesterona.

Otros estudios para valorar la reserva ovárica incluyen la prueba de clomifeno, la cuenta de folículos antrales por ultrasonido transvaginal y las concentraciones de la hormona antimülleriana (AMH). Éstas se realizan para predecir la respuesta que tienen a la estimulación ovárica con gonadotropinas exógenas y a técnicas de reproducción asistida. Posterior a seis ciclos de estimulación ovárica sin conseguir el embarazo, es indicación para realizar estudios adicionales o considerar tratamientos alternativos.

Aquellas mujeres en las que se sospeche obstrucción tubárica se debe ofrecer histerosalpingografía para valorar la integridad de las trompas de Falopio y si existen anormalidades uterinas. Se trata de una exploración radiológica con inyección de contraste hidrosoluble en la cavidad uterina poco después de la menstruación (día 7 al 14). Incluso este estudio puede tener efectos terapéuticos y debe considerarse previo a otros métodos invasivos como lo son la laparoscopia o la histeroscopia, las cuales deben considerarse en pacientes con factores de riesgo que presenten alguna patología pélvica como endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria o embarazo ectópico.

Es importante solicitarle a la pareja serologías de sífilis, virus de hepatitis B y C, VIH, y en la mujer de rubéola y toxoplasmosis. También pedirle estudios bacteriológicos: análisis de una muestra vaginal y espermocultivo, en caso de ser positivos, dar un tratamiento oportuno. Como se ha visto con anterioridad, la presencia de microorganismos, en especial de *U. urealyticum* y *M. hominis* produce infecciones crónicas y por consiguiente, pérdidas esporádicas o repetidas. La presencia de leucocitos en el semen puede indicar la posibilidad de una inflamación o infección genitourinaria. Al no contar con los resultados, una pareja podría tratarse empíricamente con doxiciclina.

FERTILIZACIÓN IN VITRO ¹⁸

La reproducción asistida es el conjunto de procedimientos médicos que responden a la demanda de una pareja y que permiten la concepción in vitro, la transferencia embrionaria, la inseminación artificial, así como otras técnicas que hacen posible la procreación fuera del proceso natural (estimulación ovárica, gestación subrogada).

La fecundación in vitro tiene como objetivo recrear en el laboratorio las diferentes etapas de la fecundación natural, las cuales maximizan las probabilidades por la recogida de ovocitos y se optimizan, seleccionando los espermatozoides y embriones. Previo a este procedimiento, es necesaria una hiperestimulación ovárica controlada para obtener diversos ovocitos. Mediante un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se bloquea la hipófisis, y se estimula el crecimiento folicular con dosis suprafisiológicas hasta obtener al menos tres folículos de 17mm o más (depende de cada centro y de las características de la pareja). Posterior a las 36 horas de ovulación, se realiza la punción en quirófano (bajo anestesia general o local) de cada folículo apreciado por ecografía. Ese mismo día por la mañana, se obtiene la muestra de esperma por masturbación.

Después de la preparación de los ovocitos y de los espermatozoides, se ponen en contacto directamente (FIV clásica) o bien, un espermatozoide se introduce con una micropipeta en el interior de cada ovocito (FIV-ICSI). Aquellos ovocitos fecundados se ponen en cultivo para obtener embriones, los cuales se seleccionan para la transferencia. Los embriones se transfieren al útero, de uno a dos (dependiendo la calidad y estado), del tercer al quinto día.

La paciente continúa con soporte de la fase lútea hasta contar con una prueba de embarazo, misma que se realiza 12 días posteriores a la transferencia.

INDICACIONES³⁰

Las indicaciones suelen ser similares para los distintos países, aunque las regulaciones legales varían entre ellos. En cualquier caso, las indicaciones para FIV serán por factor femenino, masculino o mixto.

Dentro del factor femenino, las causas más frecuentes son el factor tubárico y la endometriosis. Se estima que hasta el 14% de las causas de infertilidad son por alteraciones en las trompas de Falopio, dentro de las cuales se pueden incluir la obstrucción por adherencias pélvicas secundarias a infección, a una cirugía pélvica previa e incluso por la misma endometriosis. El impacto de la endometriosis es controvertido, ya que es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas,

que varían entre ellas. Además de que las pacientes tengan falla ovárica, disminución de la reserva ovárica, o algún factor uterino severo.

En casos de infertilidad masculina, son candidatos aquellos con factor masculino leve-moderado ya tratados con inseminación artificial que no se logró, o en pacientes con factor masculino severo o teratozoospermia moderada. También hay que considerar a las parejas con infertilidad de origen desconocido que por otras técnicas no lo han logrado.

Otros usos que se le da a esta técnica de reproducción asistida es la selección de sexo, el diagnóstico genético pre-implantación y como prevención de patologías mitocondriales.

FACTORES PRONÓSTICOS ³⁰⁻³¹

Existen muchos factores de los que depende el éxito o fallo de un ciclo de FIV, algunos ya son conocidos y otros ocurren durante el proceso.

El factor más importante es la edad de la paciente. A partir de los 35 años existe una disminución de la respuesta ovárica, la calidad del ovocito es menor y las tasas de implantación, gestación y del recién nacido vivo también se reducen.

La evaluación de la reserva ovárica mediante la cuenta de folículos antrales, la FSH en el tercer día del ciclo o la AMH, tienen un valor predictivo limitado, en especial en las mujeres jóvenes. Es por eso que las mujeres jóvenes con sospecha de baja reserva ovárica, deben incluirse en un programa de FIV.

Es importante aconsejar la pérdida de peso, en caso de que presenten sobrepeso u obesidad, y que dejen de fumar, ya que se consideran factores que disminuyen la tasa de gestación.

Estudios han demostrado que la presencia de hidrosalpinx se asocia con pobre pronóstico y la tasa de nacimiento, disminuye por la mitad. Igualmente, impide una adecuada transferencia embrionaria o receptividad endometrial. Estos efectos adversos pueden ser mediados por factores mecánicos, microorganismos, endotoxinas, citoquinas, falta de nutrientes, estrés oxidativo y/o genotipo femenino. En estas pacientes, se recomienda realizar salpingectomía previo al procedimiento (FIV), ya que mejoran las tasas de embarazo.

La alteración de la microbiota de la cavidad uterina, en la que predomina la presencia de otros microorganismos en vez de los *Lactobacillus*, se asoció con una disminución en las tasas de implantación, embarazo, y número de recién nacidos vivos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en parejas con infertilidad en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad en un centro privado del Estado de México?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (Hi)

Existe una diferencia en la prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en parejas con infertilidad en comparación con la población infértil reportada en la literatura.

Hipótesis nula (Ho)

No existe una diferencia en la prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en parejas con infertilidad en comparación con la población infértil reportada en la literatura.

OBJETIVO

GENERAL

- Determinar la prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* en parejas con infertilidad en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

ESPECÍFICOS

- Identificar la proporción de mujeres infértiles que presentan cultivo positivo para *Ureaplasma urealyticum*.
- Establecer la prevalencia de mujeres infértiles con cultivo positivo para *Mycoplasma hominis*.

- Determinar la proporción de mujeres infértiles con ambos cultivos positivos tanto para *Mycoplasma hominis* como para *Ureaplasma urealyticum*.
- Reportar la prevalencia de hombres con un cultivo positivo para *Ureaplasma urealyticum*
- Obtener la proporción de hombres con cultivo positivo para *Mycoplasma hominis*.
- Adquirir la proporción de los hombres que presenten cultivos positivos tanto para *Mycoplasma hominis* como para *Ureaplasma urealyticum*.

SECUNDARIO

- Correlacionar la proporción de mujeres y sus parejas con cultivo positivo para *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*.
- Reportar la prevalencia de otros agentes infecciosos reportados en los cultivos en aquellos en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.
- Comparar la proporción de cultivos positivos de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* entre nuestra población y la literatura general-

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo.

UNIVERSO

Población de mujeres y hombres mayores de 23 años con infertilidad en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

POBLACIÓN

Población de mujeres y hombres mayores de 23 años con infertilidad, quienes asisten a un centro privado en el Estado de México y estuvieron en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, durante los años del 2016 al 2019.

MUESTRA

Población de mujeres y hombres mayores de 23 años con infertilidad, quienes asisten a un centro privado en el Estado de México y estuvieron en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, durante los años del 2016 al 2019, y cumplen los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres en edad reproductiva con infertilidad candidatas a fertilización in vitro
- Pareja de la mujer infértil que cuente con espermatobioscopia
- Reporte del exudado vaginal de la paciente
- Reporte del espermato cultivo de la pareja

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes incompletos que no contarán con algún dato necesario para el estudio como edad, tiempo de infertilidad, indicación por la que se realizó fertilización in vitro, o que no contaran con un espermato cultivo y un exudado vaginal
- Expedientes depurados

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo con un solo grupo de pacientes para determinar la prevalencia de cultivos positivos con *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en parejas con infertilidad.

El cálculo muestral se realizó de acuerdo al modelo propuesto por Kelsey et al ³⁴ para estimación de una sola proporción donde se calculó que el tamaño de la población estimada que asistía a la clínica entre 2016 y 2020 era de 5000 pacientes. Se utilizó una frecuencia hipotética del 23.5% de infección por *Ureaplasma* de acuerdo a lo referido por Rodrigues²² et al. Con un límite de confianza de $\pm 7\%$ con lo que se obtuvo una muestra necesaria de 138 sujetos, se decidió calcular un 20% extra para las pérdidas esperadas, con lo que se obtuvo un total de 166 sujetos necesarios.

Se realizó el análisis con el paquete estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics Version 21, International Business Machines Corporation, Armonk, EEUU). Se determinó el tipo de distribución de las variables, utilizando métodos mentales con media y dos desviaciones estándar así como la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Los casos que resultaron no significativos se

tomaron como de distribución normal. Para el análisis univariado, las variables continuas, de acuerdo a su distribución, se reportaron con medias y desviación estándar para distribución normal (p.j. Edad) o con medianas y rangos para distribución no paramétrica (p.j. Tiempo de infertilidad). Las variables cualitativas se reportaron con proporciones (p.j. Cultivos positivos, presencia de ureaplasma, etc).

VARIABLES (TABLA 5)

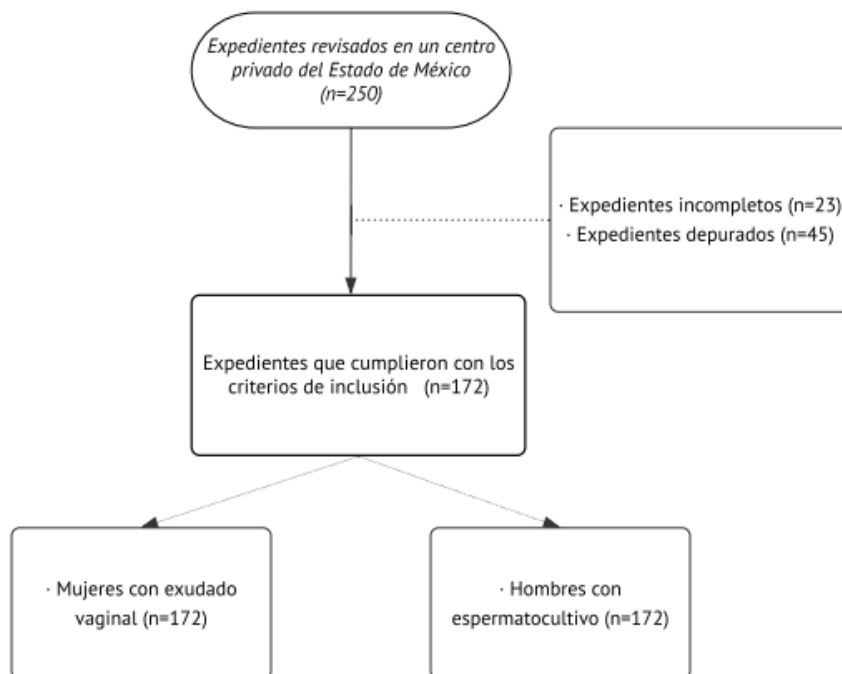
| Variable | Definición operacional | Escala de medición | Fuente | Tipo de Variable |
|---|---|--|------------|----------------------------------|
| VARIABLES DE LA BASE DE DATOS | | | | |
| Edad | Edad en años cumplidos | Años | Expediente | Categórica cuantitativa discreta |
| Género sexual | Género sexual | 1. Hombre 2. Mujer | Expediente | Categórica nominal dicotómica |
| Indicación de la Fertilización in vitro | Indicación por la que se le realizó técnica de reproducción asistida de alta complejidad | 1. Factor tuboperitoneal 2. Factor endocrino-ovárico 3. Factor masculino 4. Infertilidad inexplicable | Expediente | Categórica nominal |
| Tiempo infertilidad | Tiempo de infertilidad en años | Años | Expediente | Categórica cuantitativa discreta |
| Cultivo femenino | Resultado del exudado vaginal | 1. Negativo 2. Positivo | Expediente | Categórica nominal dicotómica |
| Patógeno reportado en exudado vaginal: <i>Ureaplasma</i> o <i>Mycoplasma</i> | Resultado del exudado vaginal que reporte <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> o ambos | 0. Ninguno 1. <i>Mycoplasma hominis</i> 2. <i>Ureaplasma urealyticum</i> 3. Ambos | Expediente | Categórica nominal |

| | | | | |
|--|--|---|------------|-------------------------------|
| Otro patógeno en el exudado vaginal | Otro patógeno reportado en el exudado vaginal | 0. Ninguno 1. <i>Enterococcus faecalis</i> 2. <i>Klebsiella</i> 3. <i>Cándida albicans</i> 4. <i>Staphylococcus aureus</i> 5. <i>Gardnerella vaginalis</i> 6. <i>Chlamydia trachomatis</i> 7. <i>Escherichia Coli</i> 8. <i>Streptococcus beta hemolítico</i> | Expediente | Categórica nominal |
| Cultivo masculino | Resultado del espermatocultivo | 1. Negativo 2. Positivo | Expediente | Categórica nominal dicotómica |
| Patógeno reportado en espermatocultivo: <i>Ureaplasma</i> o <i>Mycoplasma</i> | Resultado del espermatocultivo que reporte <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> o ambos | 0. Ninguno 1. <i>Mycoplasma hominis</i> 2. <i>Ureaplasma urealyticum</i> 3. Ambos | Expediente | Categórica nominal |
| Otro patógeno | Otro patógeno reportado en el espermatocultivo | 0. Ninguno 1. <i>Enterococcus faecalis</i> 2. <i>Klebsiella</i> 3. <i>Chlamydia trachomatis</i> 4. <i>Escherichia Coli</i> | Expediente | Categórica nominal |

RESULTADOS

Durante este estudio, se revisaron 250 expedientes de un centro privado en el Estado de México de parejas infértiles que estuvieron en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, durante los años del 2016 al 2019. De éstos, 172 cumplieron con los criterios de inclusión; por lo que la población total que se estudió fue de 172 parejas con infertilidad (n=172), incluyendo a 172 mujeres y a 172 hombres, como se observa a continuación en el diagrama de flujo.

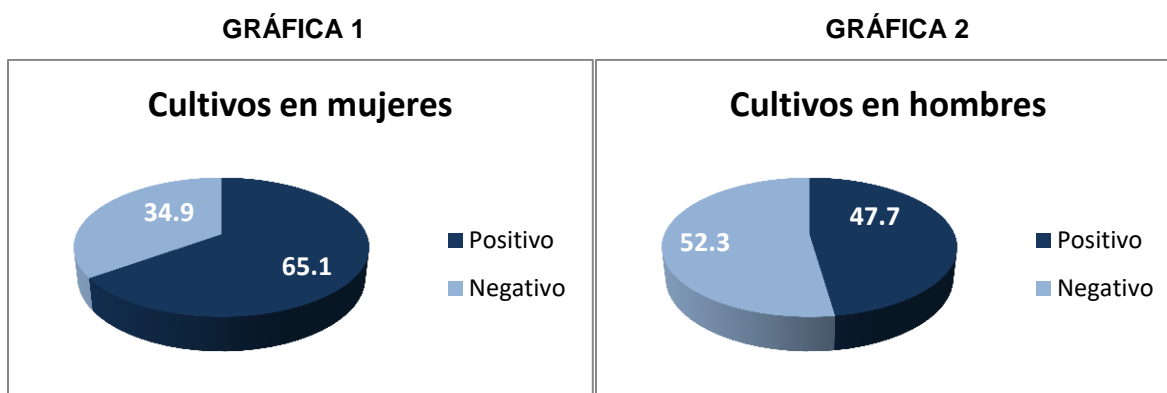
DIAGRAMA DE FLUJO. Selección de la muestra a estudiar.



La edad media de las mujeres en el estudio fue de 35.9 ± 4.39 y de los hombres de 38.8 ± 5.64 . El tiempo promedio de infertilidad de la pareja fue de dos años y la principal indicación por la que se les realizó fertilización in vitro fue por factor endocrino-ovárico en un 67% de los casos (116 parejas); en segundo lugar, por factor masculino en 19% (33 parejas); en tercero, por factor tuboperitoneal en 8% (15 parejas) y por último, por causa inexplicable en el 4% (8 parejas), como se muestra en la **TABLA 6**.

| VARIABLES | MUJER (n = 172) | HOMBRE (n = 172) | PAREJA (n = 172) |
|--------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Edad (años) | 35.9 ± 4.39 | 38.8 ± 5.64 | - |
| Tiempo de infertilidad (años) | - | - | 2.0 (1 - 7) |
| Indicación de FIV n (%) | | | |
| Factor endocrino-ovárico | | | 116 (67.5) |
| Factor masculino | | | 33 (19.2) |
| Factor tuboperitoneal | | | 15 (8.7) |
| Infertilidad inexplicable | | | 8 (4.7) |

Las muestras de los microorganismos se obtuvieron por cultivos. Del total de muestras, se consiguió un resultado positivo para algún patógeno microbiano en 112 mujeres que corresponde al 65.1% (**GRÁFICA 1**), a diferencia de los hombres (**GRÁFICA 2**) quienes sólo 82 de los casos fueron positivos (47.7%).



Los microorganismos aislados más frecuentes, como se muestra en la **TABLA 7**, fueron *Ureaplasma urealyticum* con 91 casos (52.9%) en las mujeres y *Mycoplasma hominis* en hombres con 60 casos (34.9%). Se identificó *Mycoplasma hominis* en 26 mujeres (15.1%) y *Ureaplasma urealyticum* en 26 hombres (15.2%). La asociación de ambas bacterias se presentó en 5.8% de los cultivos en mujeres y en 7.6% de los hombres.

Por tal motivo, existe una concordancia de infección con *Mycoplasma hominis* entre mujeres y hombres del 11.6%, es decir, de 60 hombres con cultivos positivos para esta bacteria, en siete de ellos su pareja también la presentó. En cambio, la correlación de *Ureaplasma urealyticum* entre mujeres y hombres fue del 14.2%, por lo que de 91 mujeres positivas a este microorganismo, en 13 de ellas, su pareja también lo tuvo.

Se detectaron otros patógenos en los cultivos de las mujeres entre los que se encuentran: *Enterococcus faecalis* en 15 casos (8.7%), *Cándida albicans* en 10 (5.8%), *Chlamydia trachomatis* y *Escherichia Coli* en 7 (4.1%), *Gardnerella vaginalis* en 4 (2.3%), entre otros. En los cultivos de los hombres, se reportaron: *Enterococcus faecalis* en 9 (5.2%), *Escherichia Coli* en 8 (4.7%), *Chlamydia trachomatis* en 3 (1.7%) y *Klebsiella* en 4 (2.3%).

| TABLA 7. Resultados de los cultivos | | |
|--|-----------------|-------------------|
| Variables | Mujer (n = 172) | Hombres (n = 172) |
| Cultivo n (%) | | |
| Positivo | 112 (65.1) | 82 (47.7) |
| Negativo | 60 (34.9) | 90 (52.3) |
| Agente Intracelular | | |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | 91 (52.9) | 26 (15.2) |
| <i>Mycoplasma hominis</i> | 26 (15.1) | 60 (34.9) |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Mycoplasma hominis</i> | 10 (5.8) | 13 (7.6) |
| Otros patógenos | | |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 15 (8.7) | 9 (5.2) |
| <i>Cándida albicans</i> | 10 (5.8) | - |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 7 (4.1) | 3 (1.7) |
| <i>Escherichia Coli</i> | 7 (4.1) | 8 (4.7) |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> | 4 (2.3) | - |
| <i>Streptococcus beta hemolítico</i> | 2 (1.2) | - |
| <i>Klebsiella</i> | 1 (0.6) | 4 (2.3) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 (0.6) | - |

DISCUSIÓN

La familia de *Mycoplasmataceae* consta de dos géneros responsables que afectan a la especie humana: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. Éstas colonizan principalmente las superficies mucosas de los tractos respiratorio y urogenital, e incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades como uretritis, vaginosis bacteriana, enfermedad pélvica inflamatoria, pielonefritis y a largo plazo, infertilidad.²

La infertilidad es un problema a nivel mundial que afecta del 15 al 20% de las parejas en edad reproductiva. La infertilidad puede ser secundaria a diversos factores dentro de los que se encuentran el factor masculino, mixto, endocrino-ovárico, tubárico, cervical, peritoneal y por anomalías uterinas, o idiopático.

En el estudio, se observa un incremento del factor endocrino-ovárico del 67.5%, a diferencia de lo reportado en la literatura que es del 25%. En segundo lugar, le sigue el factor masculino en el 19.2% de los casos, menor al mencionado en la literatura.¹⁸

Los resultados en nuestro estudio demuestran que la prevalencia de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en los cultivos obtenidos en parejas infértiles es alta. Se obtuvieron, de los

expedientes revisados, 172 parejas infértiles que se encontraban en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, de las cuales 112 mujeres (65.5%) y 82 hombres (47.7%) presentaron cultivos positivos.

En las mujeres, *Ureaplasma urealyticum* fue el microorganismo más aislado en los cultivos vaginales estando en un 52.9% (91 mujeres), y en segundo lugar, *Mycoplasma hominis* en 15.1% (26 mujeres). En cambio, en el espermaticultivo de los hombres se observó con mayor proporción *Mycoplasma hominis* en un 35.9% (60 hombres), mientras que *Ureaplasma urealyticum* se presentó en un 15.2% (26 hombres).

Comparándolo con la literatura, estos resultados discrepan de los obtenidos en la investigación, no obstante, todos reflejan similitud en el sentido que *Ureaplasma urealyticum* se aisló con mayor frecuencia en las mujeres en comparación con *Mycoplasma hominis*. Seifoleslami et al²⁴ reportaron la presencia de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en mujeres infértiles en 5.33% y 6.66%, respectivamente; Rodríguez et al²⁷ obtuvo un 4.8% y 23.5% de cada microorganismo; Peerayeh et al²⁸ únicamente reportaron la prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* en un 37.4%; Hernández et al¹⁵ aisló *Mycoplasma* en 6.5% y *Ureaplasma* en 21.7%; Sleha et al¹ alcanzaron un 8.1% y un 39.6% de cada uno; Leslie et al obtuvieron 1.5% y 41.9%; sin embargo, en ese mismo artículo, el porcentaje de *Ureaplasma urealyticum* en la población africana fue del 51.5%, similar al obtenido por nosotros. Probablemente, esto se deba a que más de un millón de personas en México son descendientes de esclavos traídos de África en la época de la Nueva España y esta raza normalmente presenta disminución de los *Lactobacillus*, lo que ocasiona incremento del pH vaginal y mayor susceptibilidad de contraer infecciones vaginales.³⁵

A pesar de que otros estudios reportan mayor prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* en el hombre, se encontró lo contrario, pues hubo un mayor número de casos positivos para *Mycoplasma hominis*. Leli et al²⁹ aislaron mayor número de *Ureaplasma urealyticum* (12.7%), a comparación de *Mycoplasma hominis* (0.9%), al igual que García et al³² con 17.7% y 10.6%, y Góngora et al³³ 48.5% y 39.4%, respectivamente; en ningún otro estudio se vio lo contrario.

El alto porcentaje de *Ureaplasma urealyticum* en mujeres y de *Mycoplasma hominis* en hombres nos indica la importancia de realizar cultivos de rutina durante el estudio de la pareja infértil y también previo a la realización de técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, para administrar un manejo oportuno a tiempo y evitar las complicaciones que pueden causar estos microorganismos, sobre todo en los pacientes asintomáticos.

No existe una concordancia tan alta similar a la prevalencia de estos microorganismos, al transmitirse por vía sexual uno pensaría que el porcentaje sería mayor entre las parejas pero no fue así. Para *Mycoplasma hominis* se encontró que el 11.6% de los hombres que lo presentaron su pareja también lo tenía; en cambio, el 14.2% de las mujeres con *Ureaplasma urealyticum* también se reportaba en los cultivos de sus parejas. Se desconoce el motivo; sin embargo, es importante tratar a la pareja sin importar cuál cultivo es positivo para disminuir la prevalencia de estas bacterias y por consiguiente, sus efectos a largo plazo, en especial en la infertilidad.

Es importante no dejar de lado la detección de otros microorganismos en los cultivos que pudieran estar implicados en la patogénesis de la infertilidad, que empeoren las secuelas o que incrementen la recurrencia de las infecciones. En la mayoría de las ocasiones, *Cándida albicans*, *Chlamydia trachomatis* y *Gardnerella vaginalis* suelen ser patógenos que se encuentran en mayor prevalencia en canal vaginal. No obstante, en nuestro estudio, se reportó que *Enterococcus faecalis* presentó mayor proporción de cultivos positivos que los tres anteriores, en un 8.7% de las mujeres y en un 5.2% de los hombres.

Las limitaciones a las que se enfrentó el estudio fueron las siguientes: ambos cultivos tanto los del hombre como los de la mujer se realizaron en distintos laboratorios con diferentes medios de cultivo, la forma en la que se recolectó la muestra y la persona que tomaba la muestra variaba. Por lo que se recomienda en un siguiente estudio unificar estos puntos.

Aún no se cuenta con una cifra de la prevalencia a nivel mundial. Estas diferencias en las tasas probablemente se deban a distintos factores como la población que se estudió, si algunos fueron tratados con antibióticos, si presentaban una infección genital o no, el número de parejas sexuales que tenían, el tipo de muestra que se tomó y los distintos laboratorios de donde provenían los resultados, el método que se utilizó para la toma del cultivo, la edad, el estatus socioeconómico, el área geográfica de procedencia e incluso el clima.

CONCLUSIONES

En mujeres con infertilidad en protocolo para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad desarrollado en un centro privado del Estado de México, la prevalencia para *Ureaplasma urealyticum* fue de un 52.9% y para *Mycoplasma hominis* del 15.1%. En los hombres, la proporción de cultivos positivos para *Mycoplasma hominis* fue mayor con un 34.9%; mientras que para *Ureaplasma urealyticum* se observó en un 15.2%. Ambos microorganismos se presentaron en los cultivos de 5.8% de las mujeres y del 7.6% de los hombres.

REFERENCIAS

1. Sleha R, Boštíková V, Hampel R, Salavec M, et al. Prevalence of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in women undergoing an initial infertility evaluation. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2016;65:232-7
2. Rodríguez R, Mejías A. *Micoplasmas genitales (Mycoplasma hominis, Mycoplasma genitalium y Ureaplasma urealyticum)*. En: Kliegman RM. *Tratado de pediatría*. 21 ed. España: Elsevier; 2020. p. 1612-1614
3. Skov, JJ. *Mycoplasma and Ureaplasma*. En: Cohen J. *Infectious Diseases*. 4a ed. China: Elsevier; 2017. p.1660-1665
4. López KB, Zavala J, Arias JJ, Puerto F, Dzul K. Infertilidad humana causada por *Mycoplasma sp*. *Rev Biomed* 2014; 25: 74-90
5. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137
6. Waites KB, Schelonka RL, Xiao L, Grigsby PL, Novy MJ. Congenital and opportunistic infections: *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis*. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2009; 14:190–199
7. Fernández M, García J, Pich O, Espasa M. *Mycoplasma genitalium*: an emerging pathogen in STIs consultations. *Formación continuada en dermatología*. 2019: 1-11
8. Ito S, Tsuchiya T, Yasuda M, et al. Prevalence of genital mycoplasmas and ureaplasmas in men younger than 40 years-of-age with acute epididymitis. *Int J Urol* 2012; 19(3):234-238
9. Blanco JL, Camino X, Curran A, Merchante A, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. 2017; 42-66
10. Antorn M, Casanova JM, González X. Infecciones de transmisión sexual en la mujer. *FMC*. 2020;27(Extraordin1):38-43
11. Lozano JA. Infecciones urinarias. Clínica, diagnóstico y tratamiento. *OFFARM*. 2001;99-106
12. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1686–93
13. British Association for Sexual Health and HIV national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium* [consultado Jun 2020]. Disponible en: <https://www.bashhguidelines.org/current-guidelines/urethritis-and-cervicitis/mycoplasma-genitalium-2018/>
14. Australian STI Management guidelines for *Mycoplasma genitalium* [consultado Jun 2020]. Disponible en: <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium>

15. Hernández I, Aragón CI, Aldama PL, Jiménez J. Prevalence of infections (Chlamydia, Ureaplasma and Mycoplasma) in patients with altered tuboperitoneal factor. *Ginecol Obstet Mex.* 2016; 84:14-8
16. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90:60
17. Moragianni D, Dryllis G, Andromidas P, et al. Genital tract infection and associated factors affect the reproductive outcome in fertile females and females undergoing in vitro fertilization. *Biomedical Reports.* 2019; 10: 231-237
18. Lepage J, Epelboin S. Primera consulta de la pareja infértil y estudio de infertilidad. *EMC – Tratado de medicina.* 2019; 23(1):1-7
19. Lindsay T, Vitrikas K. Evaluation and treatment of infertility. *American Family Physician.* 2015; 91(5): 308-314
20. Piscopo R, Guirmaraes R, Ueno J, Ikeda F, Jarmy Z, et al. Increased prevalence of endocervical Mycoplasma and Ureaplasma colonization in infertile women with tubal factor. *JBRA Assisted Reproduction* 2020;24(2):152-157
21. Van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28:1809-15
22. Rodrigues MM, Fernandes PÁ, Haddad JP, Paiva MC, Souza Mdo C, et al. Frequency of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis and Ureaplasma species in cervical samples. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31:237-41
23. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. American Society for Reproductive Medicine. 2015; 103 (6): e44-50
24. Seifoleslami M, Safari A, Khayyat M. Prevalence of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in High Vaginal Swab Samples of Infertile Females. *Iran Red Crescent Med J.* 2015; 17(12): 1-5
25. Milanezi F, Falconi A, Schnabel B, Ricardi L, Monfredni P, Ziliotto A, et al. Prevalence of Mycoplasma hominis and Ureaplasma spp. in Routine Gynecological Care in Sao Paulo City, Brazil, *Arch Clin Infect Dis.* 2016 ; 11(3):1-6
26. Zdrodowska B, Klosowska WM, Ostaszewska I, Bulhak V, Kotowicz B. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infection in women with urogenital diseases. *Adv Med Sct.* 2006; 51: 250-3
27. Rodriguez R, Hernandez R, Fuster F, Torres A, Prieto P, Alberto J. Genital infection and infertility. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19(6):261-6
28. Peerayeh SN, Samimi R. Detection of Ureaplasma urealyticum in clinical samples from infertile women by polymerase chain reaction. *Iran J Pharm Therapeut.* 2007;6(1):23-6

29. Leli C, Mencacci A, Bombaci JC, D'Alo F, Farinelli S, Vitali M, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in a population of Italian and immigrant outpatients. *Infez Med.* 2012; 20(2):82-7
30. Callejo J, Cortés L, Murcia N. Técnicas de Reproducción Asistida. En: González J. Ginecología. 9a ed. España: Elsevier; 2014: 131-143
31. Fan M, Ma L. Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2016; 106:322
32. García C, Liébana C, Gutiérrez B, Expósito M, Navarro J, Gutiérrez J. Prevalencia en varones de la población general de agentes productores de infecciones no ulcerativas del aparato genital, asistidos en atención especializada. *Rev Esp Quimioter* 2019;32(6):545-55
33. Góngora A, González C, Parra L. Estudio retrospectivo en el diagnóstico de *Mycoplasma* y *Ureaplasma* en muestra seminal de 89 pacientes en la Ciudad de México. *Rev Fac Med* 2015;58(1):1-12
34. Kelsey JL, Whittemore AS, Evans AS, Thompson WD. *Methods in Observational Epidemiology*. 2da Edición. New York: Oxford University Press; 1996.
35. Díaz MC, Velázquez ME. Estudios afroamericanos: una revisión historiográfica y antropológica. *Tabula Rasa* 2017; (27): 221-248