



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**“Evaluación de la actividad *in-vitro* de la
Roxitromicina contra *Mycoplasma hominis* y
Ureaplasma urealyticum”**

Presenta:

Salvador Eduardo Rodríguez Martínez

Director: Dr. Reynerio Fagundo Sierra

Asesora: Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

Noviembre 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Este trabajo se llevó a cabo en Carpermor,
Laboratorio de Referencia Internacional.

Quiero agradecerles a todas aquellas personas que me brindaron su apoyo, me dieron un poco de su tiempo, creyeron en mí, y por lo cual hoy es posible terminar una etapa en mi vida.

A TODOS y cada uno, quiero decirles que me siento muy orgulloso de poder compartir con ustedes éste día, este momento, este logro y que espero también hagan suya ésta felicidad que hoy me embarga.

Han sido un gran ejemplo a seguir y continuaré siempre adelante esperando nunca defraudarlos.

Mi más sincero agradecimiento del corazón para ustedes...

¡GRACIAS!

QFB. Salvador Eduardo Rodríguez Martínez
Noviembre, 2008.

Índice.

• Resumen	1
• Introducción	2
• Marco teórico	4
○ Generalidades	4
○ Epidemiología	7
○ Diagnósticos	9
○ Sensibilidad a antibióticos	11
○ Efecto antibacteriano	16
○ Propiedades farmacocinéticas	16
○ Aplicación terapéutica	17
○ Efectos adversos	18
• Planteamiento del problema	19
• Objetivo	20
• Hipótesis	20
• Metodología	20
○ Diseño experimental	20
○ Materiales y métodos	21
○ Principio	23
○ Técnica	23
○ Diagrama de flujo	26
• Resultados	27
• Discusión de resultados	32
• Conclusión	37
• Propuestas	38
• Referencias	39

Resumen

Antecedentes: *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* son agentes causales de uretritis no gonocócica (UNG), prostatitis, vaginosis bacteriana, endometritis, inflamación pélvica e infertilidad. Actualmente los antimicrobianos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de dichas infecciones son los macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas, mismos que presentan variados patrones de resistencia en diferentes zonas geográficas.

Objetivo: Evaluar el comportamiento *in vitro* de *M. hominis* y *U. urealyticum* ante la roxitromicina en la población mexicana.

Material y métodos: Estudiamos los resultados de 1,244 muestras de exudado vaginal, exudado uretral y esperma recibidas de enero a mayo del 2008 en un laboratorio de referencia internacional (México DF) en que solicitaron identificación y antibiograma de micoplasmas. Las muestras se procesaron utilizando el Kit MYCOFAST Evolution 3 (*International Microbiology*) que realiza la identificación, cuantificación y antibiograma, los antibióticos evaluados fueron: azitromicina (AZI), ciprofloxacina (CIP), lincomicina (LIN), ofloxacina (OFL), roxitromicina (ROX), josamicina (JOS), doxiciclina (DOX) y pristinamicina (PRI).

Resultados: En las 253 muestras positivas, *M. hominis* se aisló en 44 (17%) ocasiones, mientras que *U. urealyticum* en 209 (83%), dentro de las cuales se obtuvieron 27 cultivos con presencia de ambos microorganismos (*M. hominis* + *U. urealyticum*). La susceptibilidad global (en todas las cepas aisladas) frente a la roxitromicina fue de un 68% para *M. hominis* y de 91% para *U. urealyticum*. En la evaluación de los otros antibióticos contenidos en el estuche para *M. hominis* se obtuvo la mayor susceptibilidad a la pristinamicina (89%), siguiéndole la doxiciclina (84%) y después la josamicina (80%), mientras que los antibióticos a los cuales se presentó una susceptibilidad baja fueron ofloxacina, lincomicina, ciprofloxacina y por último azitromicina .

En los aislamientos de *U. urealyticum* se obtuvo la mayor susceptibilidad frente a pristinamicina (97%), siguiéndole la doxiciclina y josamicina (ambas 94%), y a la azitromicina (85%). Se obtuvo una susceptibilidad baja frente a la ofloxacina, ciprofloxacina y al final lincomicina; notando que para ambos microorganismos la susceptibilidad presentada frente a la roxitromicina es alta.

Conclusión: Las cepas estudiadas mostraron buena susceptibilidad *in vitro* a la roxitromicina, por lo que este antibiótico puede ser considerado una buena opción terapéutica en infecciones genitales causadas por *M. hominis* y *U. urealyticum* en nuestra población.

Introducción

Los micoplasmas fueron descritos por vez primera en 1898 por Nocard y Roux, quienes aislaron el *Mycoplasma mycoides* de casos de pleuroneumonía bovina. En ese mismo siglo se aisló la segunda especie de micoplasmas que se le denominó PPLO (*Pleuropneumoniae liorganism*) y desde entonces se han encontrado en diversos hospederos tales como peces, reptiles, aves, mamíferos y humanos, aislándose en este último por primera vez (*Mycoplasma hominis*) en 1938 de un absceso de la glándula de Bartholin, para posteriormente ser aislado de los tractos respiratorio, genitourinario, sangre y líquido cefalorraquídeo.

La presencia de micoplasmas en el tracto genitourinario se ha asociado con diversas condiciones clínicas como: aborto y parto prematuro, baja calidad espermática e infertilidad, uretritis, prostatitis, vaginosis bacteriana, endometritis, inflamación pélvica, infecciones puerperales, así como bajo peso al nacimiento e infecciones respiratorias y neurológicas en el recién nacido. Además de lo anterior, existen diversos estudios epidemiológicos que apuntan a que la incidencia de enfermedades asociadas a micoplasmas podría incrementarse, haciendo necesario el desarrollo de nuevas propuestas para su prevención y tratamiento.

Los micoplasmas carecen de pared celular lo cual les confiere resistencia natural a todos los antibióticos betalactámicos. Otra de sus particularidades es que no sintetizan el ácido fólico, lo que los hace resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol. Se consideran además resistentes a la rifampicina y a los aminoglucósidos. Aunado a lo anterior, el uso indiscriminado de antibióticos favorece el desarrollo de resistencia en organismos previamente susceptibles, así como resistencia a múltiples antibióticos, todo lo cual conlleva a frecuentes fracasos en el tratamiento.

La resistencia adquirida de una bacteria frente a muchos antimicrobianos se está haciendo cada vez más frecuente. En el caso de los micoplasmas, dicha resistencia se desarrolla por mutación genética o por adquisición de genes de resistencia a los antibióticos a los que son usualmente susceptibles.

En algunos países se ha reportado la resistencia de los micoplasmas genitales a macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas. En México se ha reportado la resistencia de *M. hominis* a macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono (azitromicina, eritromicina y claritromicina) y a la ofloxacina, y de *U. urealyticum* a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina). Así también se ha reportado buena susceptibilidad a la josamicina, pristinamicina, doxiciclina y tetraciclina en ambas especies de micoplasmas, sin embargo, los dos primeros antibióticos mencionados no se encuentran disponibles en nuestra población y por otra parte; para la doxiciclina y tetraciclina se ha pronosticado un incremento significativo de su resistencia en los próximos años.

La alta resistencia de los micoplasmas genitales observada en nuestro país indica la conveniencia de proponer tratamientos eficaces, minimizando los riesgos potenciales que pueden generar en la salud, por lo que se hace necesario evaluar la actividad *in-vitro* de nuevas opciones terapéuticas, como la roxitromicina, contra de estos microorganismos en nuestra población.

Marco Teórico

GENERALIDADES

Los micoplasmas se caracterizan por ser las formas de vida libre autorreplicantes más pequeñas que han sido descritas hasta el momento en términos de dimensiones celulares (300-850 nm), ya que no requieren de una célula hospedera para poder sobrevivir y reproducirse(1).

El tamaño de su genoma y la composición de sus bases constituyen propiedades inusuales de los micoplasmas. Proporcionalmente a su tamaño, las especies de micoplasma tienen genomas que van de 600 a 2300 kpb. Siendo los más pequeños reportados hasta la fecha, sin embargo, presentan numerosas secuencias repetidas de pares de bases que tienen un rol sumamente importante en el papel evolutivo de estas bacterias como son: el mimetismo que pueden presentar con antígenos del huésped, supervivencia dentro de las células fagocíticas y no fagocíticas, la variación antigénica que les ha permitido seguir siendo parásitos exitosos, la capacidad de evadir la respuesta inmune del huésped, además de ser considerados como un grupo de organismos ideales para realizar estudios de comparación genómica, entre otras más(1).

El pequeño tamaño de su genoma impone requerimientos nutricionales complejos, así como la dependencia de fuentes externas de precursores biosintéticos tales como aminoácidos, nucleótidos, ácidos grasos y esteroides. Los micoplasmas evolucionaron a través del tiempo a partir de bacterias grampositivas con genomas promedio de 2500-2700 kpb (1) La composición de las bases del ácido desoxirribonucleico (ADN) micoplásmico es también excepcional. Poseen un bajo contenido de dominios guanina-citosina, a semejanza de sus ancestros.

Debido a la limitada capacidad de codificación de su genoma, los micoplasmas carecen de muchas vías enzimáticas características de la mayoría de bacterias; no poseen por ejemplo el mecanismo para la síntesis de novo de las purinas, un ciclo funcional del ácido tricarboxílico, ni un sistema de transporte de electrones mediado por citocromo(2).

Por otro lado, la regulación de las propiedades estructurales y funcionales de las adhesinas micoplásmicas parece llevarse a cabo a través de eventos recombinantes, lo que podría burlar la respuesta inmune del huésped. Los micoplasmas evolucionaron de bacterias; específicamente a partir de una rama del árbol filogenético que contenía bacterias grampositivas con ADN bajo en contenido guanina-citosina (2) Comparten entonces un ancestro común con los bacilos, clostridios, enterococos, lactobacilos, estafilococos y estreptococos; de este modo, las señales de expresión génica y muchos otros aspectos de la biología molecular de los micoplasmas serían similares a los de aquellas bacterias grampositivas.

Estos microorganismos se caracterizan por la carencia de una pared celular debido a que no son capaces de sintetizar los precursores químicos necesarios para la formación del peptidoglucano necesario para la misma. Por tal motivo solamente están delimitados por la membrana plasmática, compuesta por tres capas de esteroides que les confiere soporte estructural; estos procariontes tienen un aspecto pleomórfico, que van desde esféricos o piriformes hasta filamentosos ramificados o helicoidales. La mayoría de las especies son inmóviles, pero capaces de deslizarse por superficies cubiertas de líquido y con esto llegar a un lugar propicio para realizar su colonización. Gran parte de este grupo de bacterias difieren de las otras ya que uno de los requerimientos fundamentales para su crecimiento son los esteroides, que posteriormente los incorporan a su membrana plasmática lo cual les funciona como un factor

estabilizador en cuestión de cambios osmóticos. Habitualmente son anaerobios facultativos, pero algunos son anaerobios estrictos. El metabolismo de los micoplasmas no es especialmente raro, aunque presentan limitadas habilidades biosintéticas. Tienen extremadas dificultades para su multiplicación *in vitro* debido a varios factores, como su marcada sensibilidad a cambios de pH, temperatura, presión osmótica, rayos ultravioleta, agentes tensoactivos, anticuerpos y complemento, aunado a que se requieren medios sumamente complejos, que generalmente contienen caldos cerebro-corazón, peptona, extracto de levadura y suero de algunos mamíferos que es utilizado como fuente de colesterol. Hecho que dificulta el aislamiento mediante el cultivo bacteriológico (3).

Los micoplasmas están taxonómicamente separados de otras bacterias, habiendo sido asignados a su propia clase, *Mollicutes*, (proveniente del latín *mollis* que significa suave, y *cutis* que significa piel, por lo que el término *Mollicutes* hace referencia a la falta de pared celular) la cual solamente incluye el orden *Mycoplasmatales*, para después dividirse en las familias *Mycoplasmataceae*, que abarcan los organismos interés médico que son capaces de infectar y colonizar humanos y animales; *Acholeplasmataceae*, la mayoría de los cuales son aislados de aves; *Spiroplasmataceae*, micoplasmas vegetales y *Anaeroplasmataceae*, que está conformada por anaerobios estrictos que han sido aislados de ganado y aves, siendo desconocida su capacidad de infectar al ser humano.

Hasta la fecha ya se han descrito más de 150 especies de la clase *Mollicutes* que se encuentran distribuidas en ocho géneros; *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Spiroplasma*, *Acholeplasma*, *Anaeroplasma*, *Entomoplasma*, *Mesoplasma* y *Asteroleplasma*; de los cuales, más de 100 especies son pertenecientes al género *Mycoplasma*. Su distribución es sumamente variada ya que se han identificado

en diversos huéspedes como son: plantas, aves, reptiles, peces, artrópodos, mamíferos y humanos. Aislándose en este último principalmente de los tractos respiratorio y/o genitourinario, con un índice menor en enfermos con complicaciones neurológicas, en pacientes con padecimientos articulares, sangre y líquido cefalorraquídeo (4).

Principalmente cinco especies de micoplasmas han sido asociadas con diferentes enfermedades del tracto respiratorio y urogenital, tanto en mujeres, hombres y niños. Tres de ellas pertenecen al género *Mycoplasma* (*M. pneumoniae*, *M. hominis* y *M. genitalium*) y dos al género *Ureaplasma* (*U. urealyticum* y *U. parvum*, este último antiguamente se consideraba una biovariedad de *U. urealyticum*) (5).

EPIDEMIOLOGÍA

M. hominis, *M. genitalium* y *U. urealyticum* se consideran parte de la flora comensal genital en un número importante de individuos, la frecuencia de esta colonización es variable y depende de la edad, factores hormonales, nivel socioeconómico y actividad sexual (5). La tasa de colonización es difícil de evaluar y es más frecuente en mujeres que en hombres, para *U. urealyticum* se considera que es del 50% y para *M. hominis* del 10% (6). La prevalencia de infección por micoplasmas genitales, de acuerdo con los diferentes estudios publicados, es muy variable; para *M. genitalium* se han reportado cifras de 1-2%, para *M. hominis* del 20-50% y para *U. urealyticum* del 40-80% (2,7). Estos rangos tan amplios se deben a que los estudios han sido realizados en áreas geográficas diferentes, con metodologías diferentes, y utilizando diferentes criterios de inclusión de los pacientes. En México se han reportado prevalencias de infección variables que van desde 4% hasta 31% (2,4).

Los micoplasmas genitales deben su patogenicidad a que son capaces de adherirse a la célula causándole citotoxicidad directa a través de la generación de radicales superóxidos ($O_2^{\cdot-}$), lisis por reacción antígeno-anticuerpo y quimiotaxis de células inflamatorias, así también son capaces de penetrar en la célula donde causan daño debido a su actividad enzimática (proteasa, fosfolipasa, ureasa) y la producción de ciertos metabolitos (3). Se considera que están implicados en una gran variedad de entidades clínicas; infecciones genitales como uretritis, cervicitis, prostatitis, vaginosis bacteriana, endometritis e inflamación pélvica. Problemas en la reproducción e infecciones neonatales; infertilidad, prematuridad, bajo peso al nacimiento e infecciones respiratorias y neurológicas en el recién nacido (cuadro 1). También se ha documentado que están asociados a diversas enfermedades en pacientes inmunosuprimidos (artritis séptica, infecciones respiratorias, bacteriemia, absceso hepático y renal, así como infecciones del sistema nervioso central) (3, 8, 9).

Cuadro 1. Infecciones humanas por micoplasmas genitales.

	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>	<i>M. genitalium</i>
Infecciones genitales masculinas			
Uretritis	-	+	+
Epididimitis, prostatitis	±	±	±
Infertilidad	-	±	¿
Infecciones ginecológicas			
Vaginosis bacteriana	±	±	¿
Cervicitis	-	-	+
Endometritis	+	+	+
Salpingitis	+	-	±

Problemas en el embarazo			
Corioamnionitis	+	+	¿
Fiebres endometriales post-parto	+	+	¿
Aborto espontáneo	±	±	¿
Parto pretérmino	-	+	¿
Retardo en el crecimiento intrauterino	-	±	¿
Enfermedades neonatales			
Bajo peso al nacer	-	+	¿
Infecciones respiratorias y neurológicas	+	+	¿
Infecciones extragenitales			
Artritis séptica	+	+	+

Nota: +: Asociación causal demostrado, ±: Asociación significativa, pero no se ha demostrado el rol causal, -:Sin asociación y ¿: No se ha determinado el rol causal .

Tomado de: Bebear C, 2007.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico microbiológico de estos microorganismos es difícil debido a que no son visibles en la tinción de Gram y no crecen en los medios bacteriológicos convencionales, por lo que no son diagnosticados comúnmente en los laboratorios de análisis clínicos. Los medios para su aislamiento generalmente contienen sueros animales, peptonas, extractos de levaduras y sustratos metabólicos tales como glucosa, arginina y urea, e incorporan antibióticos (β-lactámicos y otros) en sus formulaciones para inhibir la contaminación por hongos y levaduras.

En los medios de agar que se han desarrollado para su cultivo, las colonias no son iguales al resto de las bacterias, presentando un centro denso debido al crecimiento dentro del agar y crecimiento poco denso en las zonas periféricas. *M. hominis* y *U. urealyticum*, a diferencia de otros micoplasmas, se caracterizan

por un crecimiento rápido en los cultivos (18-48 horas), por su parte *M. genitalium* es muy difícil de cultivar (3).

Una vez aislados estos organismos pueden ser identificados fácilmente debido a que *M. hominis* tiene la capacidad de hidrolizar la arginina y *U. urealyticum* la urea, provocando un cambio en el pH del medio de cultivo (alcalinización), evidenciado por el cambio de color el indicador. Estos medios se preparan con diluciones de 10^1 a 10^4 para permitir una apreciación cuantitativa del crecimiento, expresado por el número de unidades cambiantes de color (UCC/mL), que se correlaciona bien con las unidades formadoras de colonias (UFC/mL) en los medios sólidos. Esta cuantificación del crecimiento de los micoplasmas genitales en los medios líquidos es de gran importancia para diferenciar entre colonización e infección y aunque esta diferenciación es difícil establecer, por lo general se considera que una concentración mayor de 10^4 UCC/mL es indicativa de infección (3).

En la actualidad están disponibles diversos estuches comerciales para el cultivo de micoplasmas genitales, estos sistemas generalmente están constituidos por cúpulas que contienen sustratos deshidratados que permiten la detección (y conteo estimado de bacterias), la identificación y la realización de pruebas de susceptibilidad, con base al cambio de color producido por el indicador de pH contenido en el medio. Estos sustratos contienen antibióticos y antifúngicos para evitar la contaminación eventualmente presente en la muestra. Para el diagnóstico de micoplasmas pueden emplearse también algunas técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque no son de uso común en los laboratorios de análisis clínicos y debido a la facilidad para el manejo de los kits comerciales indicados anteriormente, su uso se ha reservado más para el diagnóstico de las especies difíciles de cultivar. El PCR es el único método que permite en la práctica

detectar *M. genitalium* (10). No se han comercializado métodos serológicos para el diagnóstico de infecciones por micoplasmas genitales.

SENSIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS

Con respecto al comportamiento antimicrobiano hay que destacar que debido a que estos microorganismos carecen de pared celular, poseen resistencia natural a todos los antibióticos betalactámicos, no sintetizan el ácido fólico, lo que los hace resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol y se consideran además resistentes a la rifampicina y a los aminoglucósidos (4). Aunado a lo anterior, el uso indiscriminado de antibióticos ha favorecido el desarrollo de resistencia antimicrobiana en organismos previamente susceptibles, así como resistencia a múltiples antibióticos, todo lo cual conlleva a frecuentes fracasos en el tratamiento.

La resistencia adquirida de una bacteria frente a muchos antimicrobianos se está haciendo cada vez más frecuente. Los micoplasmas genitales no están exentos de desarrollar resistencia.

Bebear y cols.(11) publicaron una serie extensa de aislamientos clínicos de micoplasmas genitales resistentes a las fluoroquinolonas, en la que observaron que los pacientes que habían sido sometidos a regímenes intensos de tratamiento con dichos antibióticos desarrollaron resistencia cruzada a las fluoroquinolonas, secundaria a mutaciones en los genes que codifican para la ADN girasa y la topoisomerasa IV, que son el sitio diana de estos antibióticos. La resistencia adquirida de *U. urealyticum* a las fluoroquinolonas también ha sido documentada por otros autores (12). Por otra parte se ha documentado la resistencia de *M. hominis* a diversos macrólidos, la cual se debe a mecanismos de exclusión activa del antibiótico y baja afinidad del mismo por los ribosomas (13).

Aunque numerosos autores, de diversos países y regiones, han reportado el comportamiento de susceptibilidad y resistencia de los aislamientos clínicos de micoplasmas genitales para el resto de los antibióticos (tetraciclinas, fluoroquinolonas, macrólidos y estreptograminas),(14,15) esta problemática no era bien conocida en pacientes mexicanos, como tampoco su patrón de evolución en el tiempo. En un estudio realizado en México por Fagundo y cols. (2) con 1,751 cepas de micoplasma genitales, se observó para *M. hominis* la mayor resistencia en el grupo de los macrólidos, en particular; azitromicina (86%), eritromicina (82%) y claritromicina (68%), y en el grupo de las fluoroquinolonas, a la ciprofloxacina (42%). Para *U. urealyticum* se encontró la mayor resistencia a las fluoroquinolonas; ciprofloxacina (70%) y ofloxacina (38%). En estas cepas se observó una alta susceptibilidad a la josamicina, pristinamicina, doxiciclina y tetraciclina en ambas especies de micoplasmas, lo cual coincide con lo observado por otros autores (15,16). Sin embargo, cabe señalar que los dos primeros antibióticos mencionados; josamicina y pristinamicina, no se encuentran disponibles en México, por su parte la doxiciclina y la tetraciclina si se encuentran disponibles, pero se observó un incremento significativo de su resistencia del 2001 al 2005 para *U. urealyticum*, pronosticando una mayor resistencia en el futuro. Por otra parte, se detectó un aumento en el número de cepas resistentes a todos los antibióticos evaluados, lo cual es indicativo de la gran resistencia que van adquiriendo los micoplasmas y ureaplasmas genitales, representando desde el punto de vista terapéutico, un reto difícil de resolver.

Considerando todo lo anterior y ante la eventual dificultad de encontrar un antibiótico eficaz, disponer de información actualizada acerca de su resistencia antimicrobiana *in vitro* permite establecer la mejor opción terapéutica contra estos microorganismos.

Desde el surgimiento de la familia de los macrólidos con el descubrimiento de la eritromicina en 1952, este grupo de antimicrobianos está extendiéndose de forma importante. Durante los últimos años se ha visto estimulado el desarrollo de nuevos derivados por la necesidad de disponer de un tratamiento eficaz que cubra una serie de microorganismos, entre los que cabe destacar los micoplasmas. Como resultado de este desarrollo, los antibióticos macrólidos han vuelto a jugar un papel importante en el tratamiento de las infecciones y se han venido sumando a este grupo nuevos compuestos, hasta contar en la actualidad con más de 10 productos en el mercado. Estos antibióticos se caracterizan por tener un anillo macrocíclico lactónico unido mediante enlaces glucosídicos a uno o dos azúcares (17).

Los macrólidos actúan a nivel intracelular uniéndose al sitio P de la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos, inhibiendo la síntesis proteica. Por su estructura química, se los divide en cuatro grupos principales: macrólidos de 14 átomos, de 15 átomos (azólidos), de 16 átomos y los estólidos (cuadro2).

Cuadro 2. Clasificación de los macrólidos por estructura.

14 carbonos	15 carbonos	16 carbonos
Eritromicina	Azitromicina	Espiramicina
Oleandomicina		Josamicina
Roxitromicina		Miocamicina
Fluritromicina		Rokitamicina
Claritromicina		Tilosina
Diritromicina		

Tomado de: Giner Almaraz S, 1995.

En la actualidad, se consideran ser macrólidos de segunda generación a los que tienen un origen semisintético, con un espectro de acción más amplio, menos efectos secundarios y mejores características farmacocinéticas

(cuadro3) y farmacodinámicas (mayor penetración tisular, estabilidad al pH gástrico, mayor tiempo de vida medio (cuadro 4), mejor tolerancia tras la administración por vía oral, escasas interacciones farmacológicas y un mayor efecto postantibiótico), algunos ejemplos de estos son los azólidos, los cetólidos (telitromicina), la claritromicina, diritromicina, azitromicina, miocamicina y roxitromicina.

Cuadro 3. Características farmacocinéticas de los macrólidos.

	Dosis (mg)	T máx (h)	C máx (mg/l)	T ½ (h)
Eritromicina	500	1.2	2.1	1.6
Roxitromicina	150	1.9	7.9	10.5
Claritromicina	400	1.9	1.1	3.6
Azitromicina	500	1.7	0.4	11-14
Espiramicina	2.000	3.3	3.1	3.8
Josamicina	1.000	0.72	3.7	1.2
Miocamicina	600	1	1.3	0.7
Oleandomicina	500	ND	0.8	1

Tomado de: Giner Almaraz S, 1995.

Cuadro 4. Concentraciones que alcanzan los nuevos macrólidos en tejidos y PMN en relación a la concentración en suero.

Macrólidos (dosis)	C máx (mg/l)	Tejido/suero	Tejido/PMN	Vida media (h)
Eritromicina (1 g)	3-4	<1	4-8	1.5-3
Roxitromicina (0.3 g)	9.1	<1	10-25	8.5-13
Claritromicina (0.25-0.5 g)	1.4-3	5-10	>15	3.8
Azitromicina	0.3	>7	25-50	11-14

Tomado de: Giner Almaraz S, 1995.

La roxitromicina es un macrólido de nueva generación, muy liposoluble, que penetra bien en los tejidos proporcionando altas concentraciones y permanencias por más tiempo en el interior de las células, en particular en los

leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, que lo hacen particularmente activo contra los micoplasmas y se encuentra disponible en México (18).

Desde hace unos 40 años, la eritromicina está demostrando ser un antibiótico con una buena tolerancia. En la última década, se han definido nuevas indicaciones de este fármaco, después de que se hubiera reconocido su eficacia frente a gérmenes de creciente importancia, como *Legionella*, *Campylobacter* y *Chlamydia*.

A diferencia de otros grupos de antibióticos, hasta la fecha no se han desarrollado derivados semisintéticos destacables en el grupo de los macrólidos. Únicamente se han presentado nuevas formas estéricas de la eritromicina que en general, no presentan ventajas notables frente a la molécula inicial. Ahora, se introduce un nuevo preparado, la roxitromicina, que representa el primero de una serie de nuevos macrólidos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas.

EFFECTO ANTIBACTERIANO

El espectro antibacteriano del nuevo macrólido es muy similar al de la eritromicina; ambas moléculas inhiben la biosíntesis proteica por fijación a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos. Algunos gérmenes grampositivos importantes como los estreptococos (con excepción de los enterococos) se inhiben a bajas concentraciones (< 1 mg/L). Los estafilococos son menos sensibles, e incluso algunos de ellos son resistentes.

Dentro de los gérmenes gramnegativos, se observa una sensibilidad especial en el caso de *Branhamella catarrhalis* y de *Gardnerella vaginalis* aunque

también quedan cubiertos *Legionella* y *Neisseria* a concentraciones terapéuticas. Al igual que con otros macrólidos, la sensibilidad de *Haemophilus influenzae in vitro* es variable. Para la inhibición del crecimiento se precisan concentraciones que difícilmente se alcanzan en plasma con las dosis habituales. La eficacia de la roxitromicina frente a *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Ureaplasma urealyticum* es similar a la de la eritromicina. En comparación con la eritromicina, la actividad de la roxitromicina frente a especies de *Campylobacter* es claramente inferior. Al igual que los antiguos macrólidos, la roxitromicina también es eficaz frente a enterobacterias, como por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella* o *Enterobacter*; sin embargo la mayor parte de los anaerobios, como *Bacteroides* y especies de *Clostridium*, son resistentes.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

A diferencia de la eritromicina, la roxitromicina es estable frente a los ácidos. Aproximadamente dos horas después de la administración oral de una dosis única de 150 mg de roxitromicina, se alcanzan concentraciones plasmáticas entre 6,6 y 7,9 mg/L. La absorción completa del fármaco en el tracto gastrointestinal se constata en sus elevados valores del ABC (“área bajo la curva de concentración tiempo”), que son 10 veces superiores a los valores obtenidos tras la toma de 500 mg de eritromicina. La biodisponibilidad se ve influenciada por la ingesta de comida antes de la toma del fármaco; por ello, el preparado debe administrarse en ayunas. En comparación con otros antibióticos (p.ej., las penicilinas), las concentraciones de roxitromicina en tejidos y líquidos corporales son elevadas. El antibiótico también alcanza concentraciones intracelulares elevadas, lo que supone una diferencia importante con los betalactámicos. La roxitromicina se elimina del plasma con una semivida de 12 horas (para la eritromicina es de dos a tres

horas). Aproximadamente, la mitad de la dosis administrada se encuentra en forma inalterada en orina y heces y el resto se metaboliza. En caso de insuficiencia renal, no se altera su cinética, de forma que no es necesario ajustar la dosis. Por el contrario, en pacientes con cirrosis hepática grave, se retarda la eliminación, por lo que en estos casos debe reducirse la dosis.

APLICACIÓN TERAPÉUTICA

En la mayor parte de los pacientes con agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en pacientes con neumonía típica o atípica, se obtuvieron buenos resultados con el tratamiento con 150 mg de roxitromicina / 2 veces al día. Las tasas de éxito se situaron en 80 – 90% y fueron comparables a las registradas con antibióticos conocidos, como por ejemplo, eritromicina, doxicilina o amoxicilina. También se obtuvieron elevadas tasas de éxito clínico y bacteriológico en caso de otitis, rinitis y faringitis. De forma similar, con dosis de 150 mg/2 veces al día o de 300 mg/1 vez al día, también se registraron resultados favorables en el tratamiento de uretritis y cervicovaginitis no gonorréicas agudas o crónicas. El coste terapéutico diario (aprox. 3,5 euros) es inferior al de algunos preparados de eritromicina, por lo que el nuevo producto tiene un coste sorprendentemente bajo. Sin embargo, al compararlo con la eritromicina genérica de bajo precio, el coste es un 25% inferior.

EFFECTOS ADVERSOS

Como ocurre con todos los medicamentos en el momento de su lanzamiento, tampoco puede darse un veredicto seguro y concluyente sobre la tolerancia de la roxitromicina. Sin embargo, al parecer, la tolerancia de la roxitromicina es buena. Durante el ensayo clínico, menos del 1% de los pacientes interrumpió el tratamiento. Aproximadamente el 4% de los pacientes presentó alteraciones gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal y diarrea). En algunos casos, se produjeron manifestaciones cutáneas, vómitos, estreñimiento o cefalea(23).

Planteamiento del problema

Se ha documentado en México la alta resistencia de los micoplasmas genitales a macrólidos como eritromicina, claritromicina y azitromicina. Por otro lado, es significativo el incremento de la resistencia de *U. urealyticum* a la josamicina, debido a que no es un macrólido disponible en México, lo cual podría indicar transmisión de resistencia cruzada con otros macrólidos.

Resulta difícil en la actualidad elegir el tratamiento empírico más adecuado para manejar las infecciones causadas por los micoplasmas genitales, por lo que es fundamental contar con información microbiológica actualizada que sirva de base para recomendar la mejor alternativa de entre las pocas opciones con que se cuenta.

Resultado de un estudio anterior, en el laboratorio de Microbiología de Carpermor se cambió la batería de antibióticos empleados para el antibiograma de los micoplasmas genitales con la inclusión de la roxitromicina por sus ventajas en el tratamiento y estar disponible en México. Por otra parte no se tienen reportes de la evaluación del comportamiento de susceptibilidad y resistencia *in vitro* de los micoplasmas genitales (*M. hominis* y *U. urealyticum*) ante la roxitromicina en la población mexicana por lo que se hace necesario evaluarla para ofrecer a los médicos tratantes una mejor opción terapéutica.

Objetivo

Evaluar el comportamiento *in vitro* de *M. hominis* y *U. urealyticum* ante la roxitromicina en la población mexicana.

Hipótesis

La roxitromicina es un macrólido de nueva generación que está disponible en México, tiene una gran liposolubilidad y penetración en los tejidos, por lo que es posible que los micoplasmas genitales tengan una alta sensibilidad a este antimicrobiano, resultando una buena opción terapéutica.

Metodología

DISEÑO EXPERIMENTAL

- **Tipo de estudio:** Observacional, prolectivo, transversal y descriptivo.
- **Población de estudio:** Se evaluaron las cepas obtenidas a partir de muestras clínicas de exudados endocervicales y uretrales, recibidas en el laboratorio de microbiología de Carpermor, procedentes de pacientes que acuden a diversos laboratorios de la República Mexicana con la indicación específica de realizarse un cultivo de micoplasmas genitales, en un período de 5 meses (del 1 de enero al 30 de mayo de 2008).
- **Criterios de inclusión:** Todas las cepas de *M. hominis* y *U. urealyticum* obtenidas en el período indicado.
- **Criterios de exclusión:** Muestras con menos de 10^4 UFC/mL de *M. hominis* y *U. urealyticum*.
- **Variables:** Interpretación del antibiograma por microdilución a las concentraciones de 1 y $4\mu\text{g}/\text{mL}$; Susceptible, Intermedio y Resistente.

MATERIALES Y MÉTODOS :

Materiales:

Estuche MYCOFAST Evolution 3, de *International Microbiology* (distribuido en México por Diasa). Este estuche permite realizar de forma manual y simultánea el cultivo, identificación (de *M. hominis* y *U. urealyticum*), conteo estimado de bacterias y el antibiograma.

Consta de:

- Vial de transporte para micoplasmas (UMMt) .

Composición en g/L de agua destilada:

Caldo especial para micoplasmas 20g

Antibióticos 10mL

pH 6.0+/- 0.2

- Vial de medio de crecimiento liofilizado (UMMlyo)

- Medio reconstituido (UMMt + UMMlyo). Composición en g/L de agua destilada:

Caldo especial para micoplasmas 20g

Suero de Potrillo 200mL

Extracto de Levadura 5.8g

Cisteína 0.3g

Arginina 9g

Urea 3.6g

Rojo de fenol 0.04g

Antibióticos 10mL

pH 6.1 +/- 0.1

- Suplemento activador de crecimiento para *M. hominis* (SMh)
- Galería MYCOFAST Evolution 3. Consta de 20 pozos los cuales se dividen en 4 partes:

Pozos	Propósito
1-3	Cuantificación de <i>U. urealyticum</i> entre 10^3 y $\geq 10^5$ UCC/mL
4-6	Patrón de antibióticos para la resistencia de <i>M. hominis</i> y de <i>U. urealyticum</i> vía resistencia a Lincomicina (L), Trimetropim/Sulfametoxazol (SXT) y Eritromicina (E).
7	Cuantificación de <i>M. hominis</i> $\geq 10^4$ UCC/mL.
8-20	Prueba de susceptibilidad a los antibióticos.

El antibiograma se realiza con 7 antibióticos en las siguientes concentraciones; roxitromicina (1 y 4 $\mu\text{g/mL}$), azitromicina (0.5 y 4 $\mu\text{g/mL}$), ciprofloxacina (1 y 2 $\mu\text{g/L}$), doxiciclina (4 y 8 mg/L), eritromicina (1 y 4 mg/L), josamicina (1 y 4 $\mu\text{g/mL}$), ofloxacina (1 y 4 $\mu\text{g/mL}$) y pristinamicina (2 $\mu\text{g/mL}$).

El cultivo está adaptado al crecimiento óptimo de los micoplasmas (pH, substratos y factores de crecimiento) e incluye substratos específicos (urea para *U. urealyticum* y arginina para *M. hominis*) y un indicador (rojo de fenol) que permite, en caso de cultivos positivos, visualizar un cambio de color vinculado a un aumento de pH por la liberación de amoníaco en el medio de cultivo. Se considera una muestra como positiva a *M. hominis* y/o *U. urealyticum* si el conteo estimado de bacterias es mayor o igual a 10^4 unidades cambiantes de color, que se correlaciona con las unidades formadoras de colonias (UFC), como umbral establecido para diferenciar entre colonización e infección.

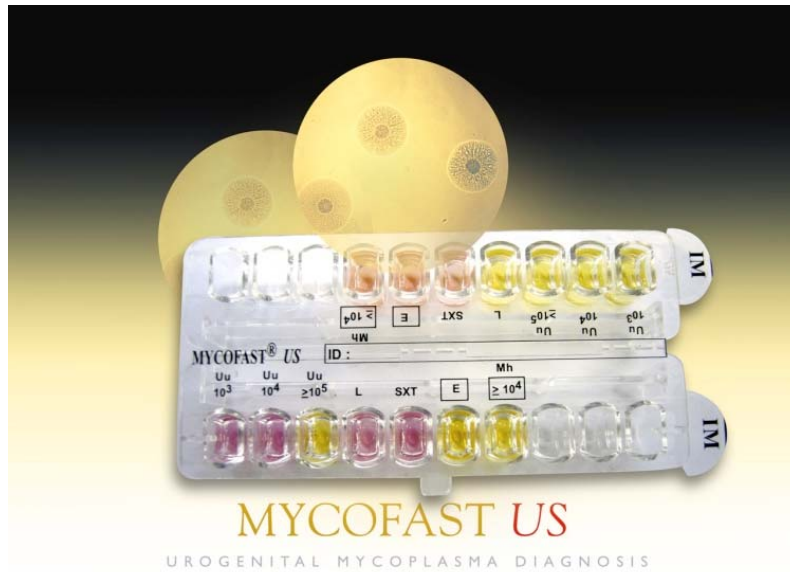


Figura 1. Estuche para el diagnóstico de *Mycoplasmas*.

PRINCIPIO.

El estuche identifica el crecimiento de *U. urealyticum* y *M. hominis* después de 24 horas de incubación en medio líquido. Durante el desarrollo de estos microorganismos, metabolizan la urea o la arginina según sea el caso, resultando en un cambio de color del medio, el cual contiene como indicador rojo de fenol, que vira de rojo. Este color se debe a la liberación de amoníaco resultando un pH alcalino en el medio.

TÉCNICA:

Después de haberse tomado la muestra por personal que es capacitado constantemente, para así poder ofrecer a nuestros clientes resultados confiables que cumplan todos nuestros parámetros de calidad y ser transportada al laboratorio bajo las condiciones que la muestra requiere; se prosigue a inocular el medio UMMt con 300 μ L de la muestra (en caso de que sea líquida). En caso que la muestra sea tomada con hisopo o cepillo citológico, éste se coloca directamente dentro del medio UMMt. Se prosigue con la reconstitución del medio UMMlyo transfiriendo el medio UMMt inoculado al nuevo vial UMMlyo en donde la coloración del medio debe tornarse anaranjado.

Se lleva a cabo la inoculación de los 20 pozos de la galería con 100 μ L del medio UMMlyo reconstituido, a los pozos 6-7 (E y Mh) se les adicionan 50 μ L del suplemento SMh, posteriormente se agregan dos gotas de aceite mineral a cada uno de los pozos inoculados y se les recubre con una película adhesiva. Se incuba la galería a $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 24 a 48 horas. Al término de la incubación se realiza la lectura de cada posillo para detectar su cambio de color, y con esto poder interpretar los resultados de la forma siguiente:

Un color rojo se considera positivo (así también un color naranja), un color amarillo se interpreta como negativo.

En la sección de identificación del microorganismo; pozos 4, 5 y 6 (L, SXT y E), la presencia de *U. urealyticum* se interpreta por los colores rojo, rojo y amarillo, y la presencia de *M. hominis* por los colores amarillo, rojo y rojo respectivamente (cuadro 5).

Cuadro 5. Identificación del microorganismo.

Microorganismo	Pozos		
	4	5	6

<i>U. urealyticum</i>	Rojo	Rojo	Amarillo
<i>M. hominis</i>	Amarillo	Rojo	Rojo

En la sección de cuantificación de colonias (pozos 1, 2, 3 y 7), se interpreta el resultado como sigue: el color rojo observado en el pozo 1 corresponde a *U. urealyticum* 10^3 UCC/mL, una coloración roja en los pozos 1 y 2 corresponde a *U. urealyticum* 10^4 UCC/mL y en los pozos 1,2 y 3 corresponde a *U. urealyticum* $\geq 10^5$ UCC/mL. En el caso de una coloración roja en el pozo 7 corresponde a *M. hominis* a la concentración de 10^4 UCC/mL.

Para interpretar la sección de susceptibilidad a los antibióticos (pozos 8-20), el cambio de color en el pozo que contiene un antibiótico indica crecimiento bacteriano y por ende, resistencia al antibiótico. El color amarillo en el medio indica una ausencia de crecimiento bacteriano por susceptibilidad al antibiótico a la concentración probada. Las cepas se caracterizan como sensibles (S), intermedias (I) y resistentes (R) de acuerdo a los siguientes criterios:

- La cepa es sensible cuando su desarrollo es inhibido por el antibiótico a las concentraciones críticas alta y baja.
- La cepa es intermedia cuando su desarrollo es inhibido por el antibiótico a la concentración crítica alta, pero no a la concentración crítica baja.
- La cepa es resistente cuando su desarrollo no es inhibido por el antibiótico a ninguna de las concentraciones (un caso particular es la pristinamicina que sólo se prueba una concentración).

Se interpreta como contaminación bacteriana en caso de observar turbio el contenido del pozo. En caso de que todos los pozos de la galería se encuentren

rojos se diluye la muestra inoculando un nuevo medio UMMt con 300 μ L del medio UMMlyo original conservado en refrigeración y se procede a realizar nuevamente la prueba como está descrito con anterioridad. Una muestra con una carga baja de micoplasmas puede provocar un cambio de color aleatorio en los diferentes pozos de la galería. Ya con la lectura e interpretación de resultados se prosigue al reporte de los mismos.

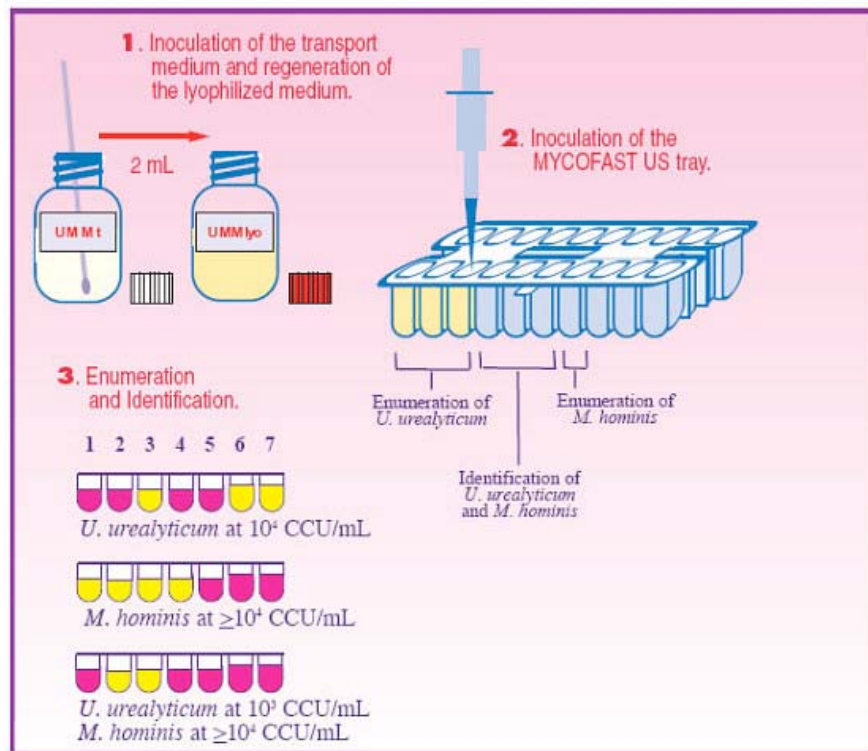
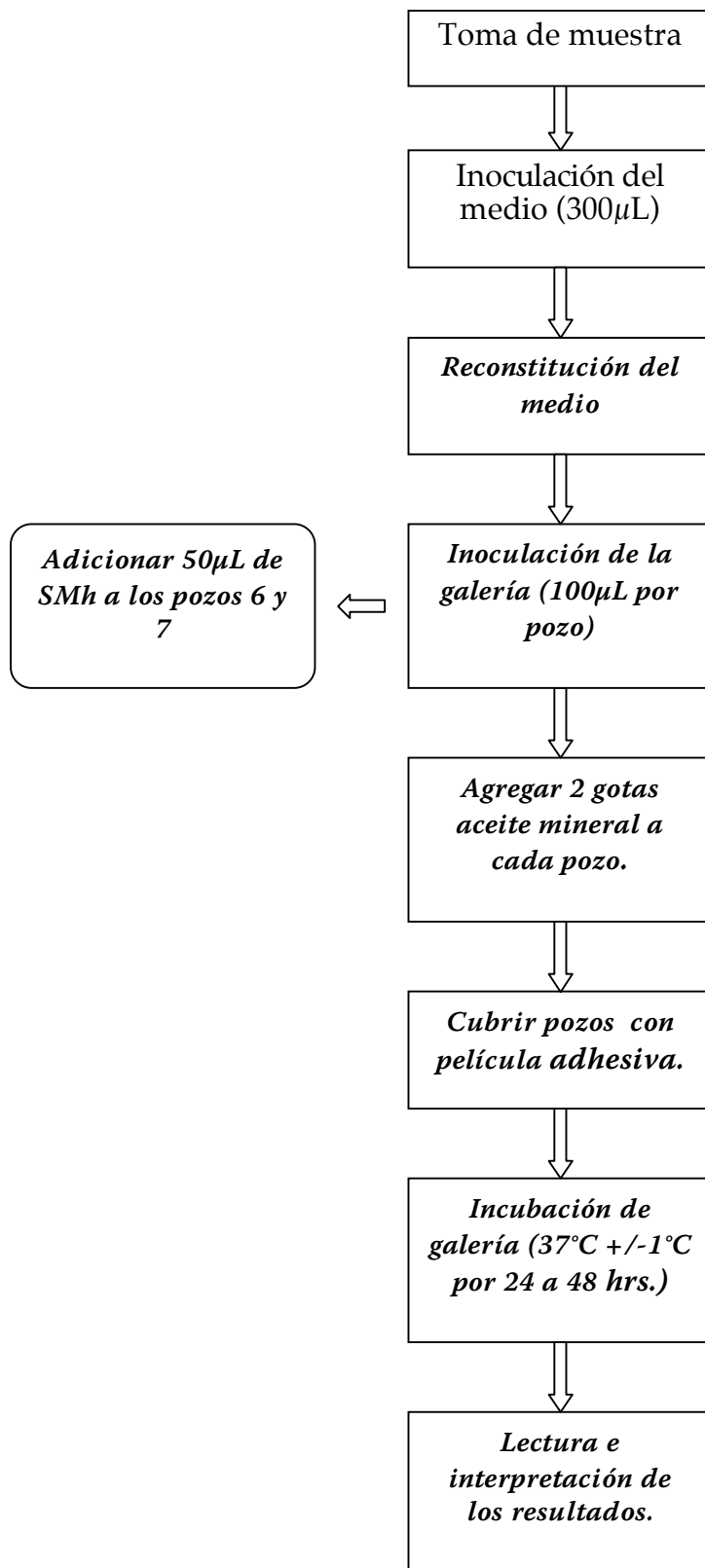


Figura 2. Procedimiento para la identificación de *Micoplasmas*.

Diagrama de flujo:



Resultados

De las 1,244 muestras recibidas en el período de estudio, 253 fueron positivas a *M. hominis* y/o *U. urealyticum*, lo que denota un 20% de positividad general (figura 3).

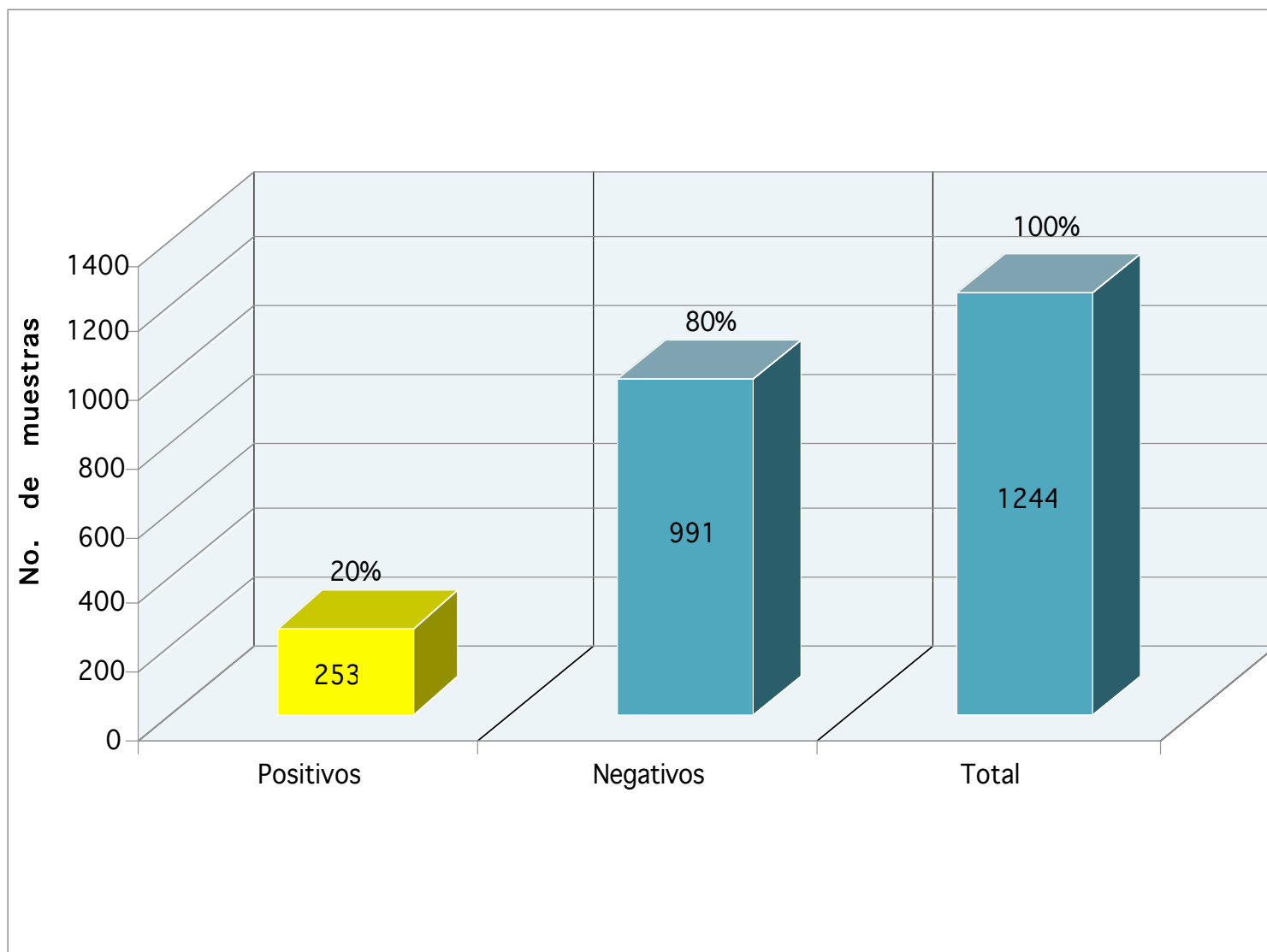


Figura 3. Positividad de los cultivos de micoplasmas genitales procesados de enero a mayo del 2008.

En los cultivos positivos (253), se encontró que 229 (91%) procedieron de personas del sexo femenino y 24 (9%) del masculino de edades comprendidas entre 18 a 55 años para ambos (mediana 32)

En las 253 muestras positivas, *M. hominis* se aisló en 44 (17%) ocasiones, mientras que *U. urealyticum* en 209 (83%), dentro de las cuales se obtuvieron 27 cultivos con presencia de ambos microorganismos (*M. hominis* + *U. urealyticum*).

La susceptibilidad global (en todas las cepas aisladas) frente a la roxitromicina fue de un 68% para *M. hominis* (figura 4) y de 91% para *U. urealyticum* (figura 5).

En la evaluación de los otros antibióticos contenidos en el estuche MYCOFAST Evolution 3, para *M. hominis* se obtuvo la mayor susceptibilidad a la pristinamicina (89%), siguiéndole la doxiciclina (84%) y después la josamicina (80%), mientras que los antibióticos a los cuales se presentó una susceptibilidad baja fueron ofloxacina, lincomicina, ciprofloxacina y por último azitromicina (figura 4).

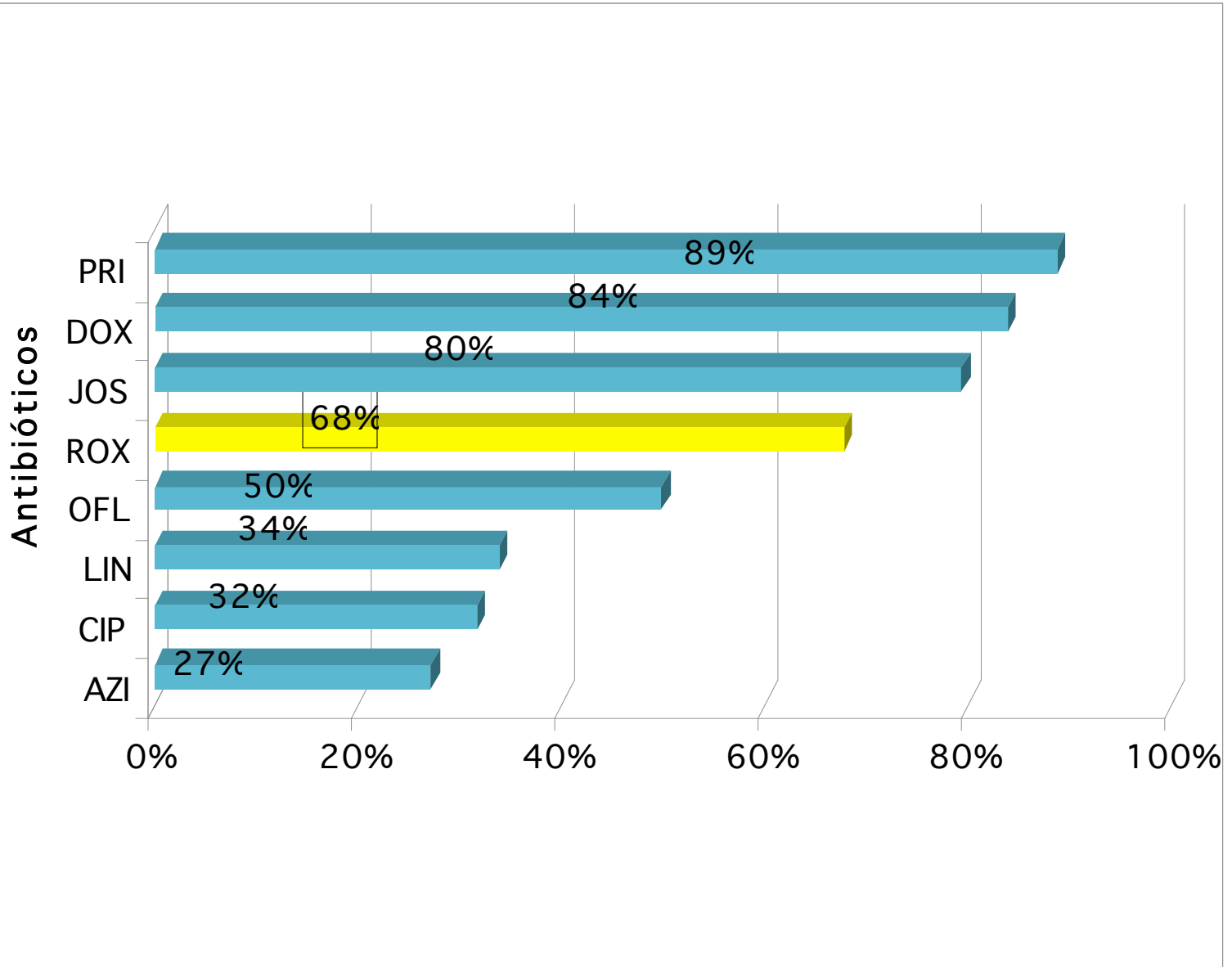


Figura 4 Susceptibilidad global perteneciente a cepas aisladas de *M. hominis*. Antibióticos evaluados: azitromicina (AZI), ciprofloxacina (CIP), lincomicina (LIN), ofloxacina (OFL), roxitromicina (ROX), josamicina (JOS), doxiciclina (DOX) y pristinamicina (PRI).

En los aislamientos de *U. urealyticum* se obtuvo la mayor susceptibilidad frente a pristinamicina (97%), siguiéndole la doxiciclina y josamicina (ambas 94%), y a la azitromicina (85%). Se obtuvo una susceptibilidad baja frente a la ofloxacina, ciprofloxacina y al final lincomicina (figura 5) notando que para

ambos microorganismos la susceptibilidad presentada frente a la roxitromicina es alta.

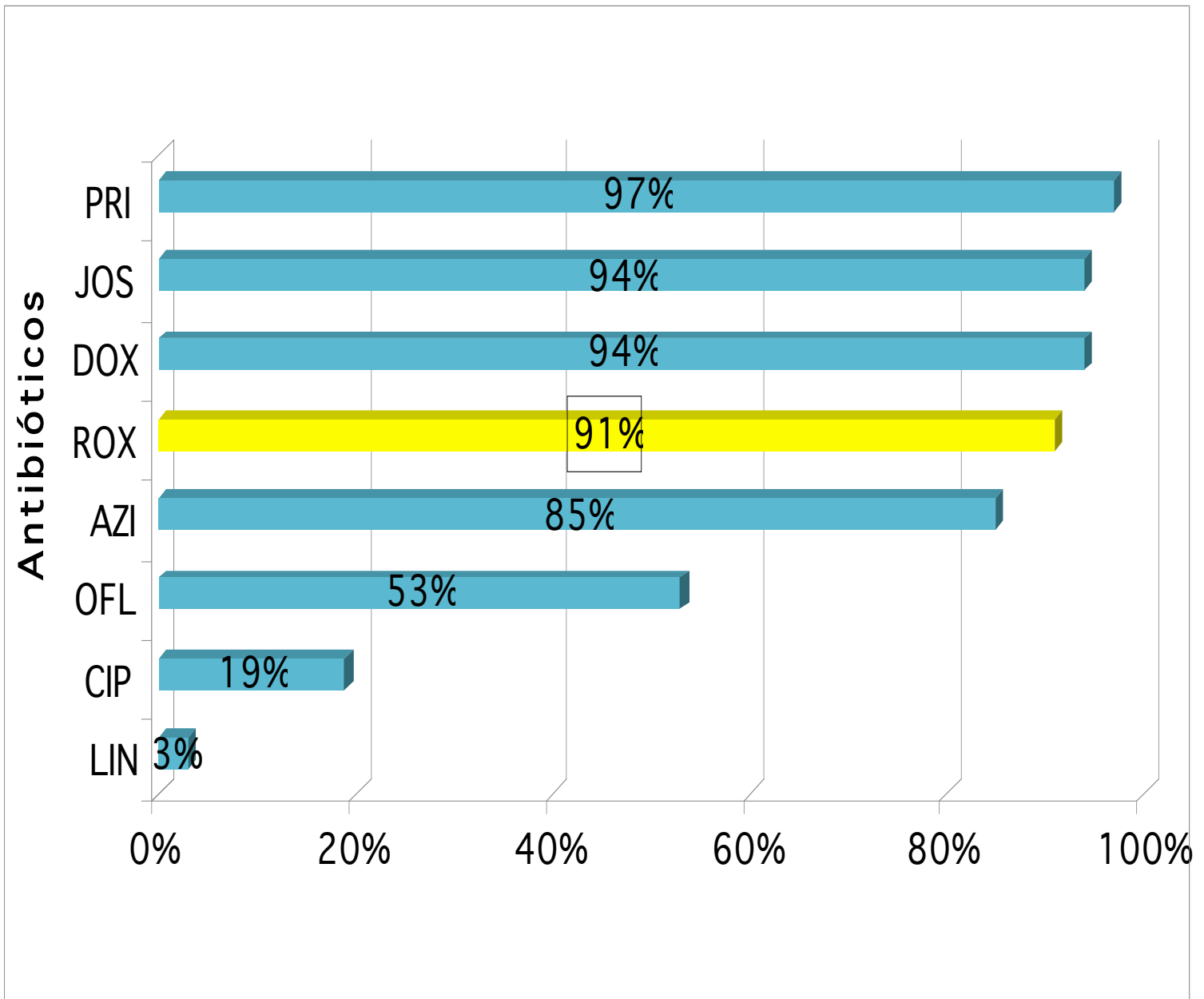


Figura 5. Susceptibilidad global perteneciente a cepas aisladas de *M. hominis*. Antibióticos evaluados: Azitromicina (AZI), Ciprofloxacina (CIP), Lincomicina

(LIN), Ofloxacina (OFL), Roxitromicina (ROX), Josamicina (JOS), Doxiciclina (DOX) y Pristinamicina (PRI).

En el transcurso del estudio, solo 5 cepas resultaron resistentes a todos los antibióticos evaluados, cabe mencionar que las 5 cepas multirresistentes estaban dentro de los 27 asilamientos mixtos (*M. hominis* + *U. urealyticum*) mencionados con anterioridad.

Discusión

En México se han reportado prevalencias variables para los micoplasmas genitales, que van desde 4% hasta 31%.

En este estudio, la positividad de las muestras analizadas fue del 20%, aislándose *U. urealyticum* con mucha mayor frecuencia que *M. hominis* y que los aislamientos mixtos. La positividad reportada alrededor del mundo para estos microorganismos es sumamente variable, y esto se debe a que los estudios han sido realizados en áreas geográficas diferentes, por métodos diferentes y con diferencia en la selección de los pacientes.

Los resultados muestran que en nuestra población de estudio la prevalencia es mucho más alta en pacientes del sexo femenino que en el masculino, ya que un incremento en el pH vaginal es uno de los parámetros más importantes que favorecen la multiplicación exacerbada de microorganismos, entre ellos los micoplasmas. Pero esto no deja exento al sexo masculino, ya que Díaz-García y otros mostraron la capacidad de estos microorganismos para adherirse *in vitro* a los espermatozoides, lo que pudiera interferir con la fertilidad de la pareja (19).

La problemática en salud pública de la resistencia de microorganismos a antibióticos ha dado paso a la evaluación de nuevos antimicrobianos. La mayor resistencia puede atribuirse al incremento del uso de antibióticos durante los últimos 50 años y a la considerable propagación de las bacterias resistentes a ellos (4).

Con relación a lo antes expuesto surge la interrogante: ¿qué se sabe respecto a la resistencia a antibióticos en micoplasmas? En principio, la importancia médica de los micoplasmas se debe a su relación con diversas enfermedades como las articulares, las del tracto respiratorio y las del tracto urogenital.

Es importante señalar que en la práctica clínica no es muy común que se solicite el diagnóstico de micoplasmas, lo cual es un factor importante para que otros grupos de bacterias desarrollen resistencia, ya que el tratamiento que se da a un paciente se basa en antibióticos diseñados comúnmente para gram positivos y gram negativos, sin considerar que los micoplasmas carecen de pared celular. Así, la selección de diversos microorganismos resistentes puede ocurrir durante o después de tratamientos, ya que los residuos de antibióticos pueden establecerse durante grandes periodos de tiempo posteriores al tratamiento, lo que favorece la inactivación de los antibióticos y la diseminación de genes de resistencia (20).

La roxitromicina hoy en día cuenta con ventajas importantes sobre macrólidos anteriores como la eritromicina, dentro de éstas están sus características farmacocinéticas, la mayor penetración tisular, su alta estabilidad presentada frente al pH gástrico, una mayor vida media, una mejor tolerancia tras la administración por vía oral, escasas interacciones farmacológicas y un mayor efecto postantibiótico. (18)

Las vidas medias más largas y el aumento de las concentraciones en los tejidos permiten pautar dosis menores al día y los períodos de tratamiento serán más cortos, todo ello factores que favorecen el cumplimiento del tratamiento por el paciente.

El abuso en la utilización de macrólidos, como cualquier otro antibiótico producirá, sin lugar a dudas, un aumento en el número de cepas resistentes, obviamente no sólo hablando de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, sino de todas las bacterias.

La eficacia presentada por la roxitromicina en nuestro estudio es considerablemente aceptable, y es importante mencionarlo ya que este es el criterio más importante para la elección de un régimen terapéutico. Los datos

sobre la eficacia de un antibiótico, no se pueden transferir confiablemente de una población a otra, por lo tanto, las evaluaciones deben estar basadas en estudios correctamente diseñados y realizados en las poblaciones en las que se aplicará el tratamiento. Se recomienda la vigilancia periódica de la eficacia clínica y/o de la sensibilidad *in vitro*.

La toxicidad que pudiera presentar un antibiótico se considera entre los principales factores para el inicio de un tratamiento, debido a la frecuencia de reinfección entre los pacientes y la exposición a ciclos repetidos de antimicrobianos. Además, el tratamiento de los microorganismos resistentes muchas veces exige que se logren niveles séricos elevados de antimicrobianos y, en algunos casos, durante períodos de siete o más días. El tratamiento combinado aumenta el riesgo de sufrir efectos adversos a los medicamentos. El embarazo, que es relativamente frecuente en grupos sexualmente activos con alta incidencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS), representa una situación especial en la cual es importante evaluar otros aspectos de la seguridad fetal. Notando para todo lo anterior que la roxitromicina y en general el grupo terapéutico de los nuevos macrólidos se caracteriza por la escasez de efectos adversos en los pacientes y el bajo riesgo de interacciones con otros fármacos (18).

El costo es un factor limitante significativo en todos los países. Sin embargo, cuando se calcula el costo total de diversos regímenes, es importante ponderar los costos asociados con los tratamientos menos efectivos: repetición del tratamiento, mayor transmisión de la infección, complicaciones y selección de resistencia microbiana. La elección del tratamiento más adecuado se basa en un análisis formal. A veces, los análisis de sensibilidad pueden compensar las incertidumbres que se observan en los datos primarios.

El cumplimiento del paciente con el régimen terapéutico en una infección, constituye un problema que afecta seriamente la efectividad de los regímenes con dosis múltiples, como los que incluyen la roxitromicina. Por lo tanto, se debe instaurar un régimen con dosis única o de muy corta duración. Se ha demostrado que la educación y la consejería en materia de salud mejora el cumplimiento y debe ser parte del manejo clínico. Es necesario dedicar esfuerzos adicionales para mejorar el cumplimiento de los pacientes adolescentes, ya que suelen presentar una menor tolerancia a los efectos secundarios. Además, es posible que deseen ocultar que reciben tratamiento. Los prestadores de salud deben asegurarse de que los pacientes comprendan las instrucciones claramente (en especial si se trata de varios regímenes), inclusive las consecuencias que surgirán si no cumplen con el tratamiento.

La distribución geográfica y la disponibilidad de los medicamentos varían considerablemente. Y a diferencia de otros nuevos macrólidos que presentan un porcentaje muy alto de susceptibilidad para los micoplasmas genitales como la josamicina y la doxiciclina que no se encuentran disponibles en el territorio Mexicano, la roxitromicina si esta disponible en listas nacionales de medicamentos esenciales.

En la evaluación de la roxitromicina frente a los micoplasmas genitales, se observó una susceptibilidad muy aceptable para ambas especies, esto se puede deber a que es un antibiótico relativamente nuevo y por consiguiente su uso en la población mexicana para el tratamiento de este tipo de infecciones es muy bajo aún.

Al analizar la susceptibilidad de *M. hominis* frente a los otros antibióticos evaluados, se observó una alta susceptibilidad a la pristinamicina, doxiciclina y josamicina; por el contrario, presentó alta resistencia frente a ofloxacina, lincomicina, ciprofloxacina y azitromicina, lo cual coincide con Guo y col. que

reportan un incremento de la resistencia del 2001 al 2003 a la azitromicina, levofloxacina, ofloxacina y clindamicina, permaneciendo sin cambios la resistencia a la josamicina, minomicina y doxiciclina (21).

En el caso de *U. urealyticum* se observó un comportamiento antimicrobiano muy similar al de *M. hominis*, (alta susceptibilidad frente a pristinamicina, doxiciclina y josamicina) pero con la gran diferencia que la azitromicina presenta una susceptibilidad muy aceptable, y para *M. hominis* se encontró como el antibiótico con el menor porcentaje de cepas susceptibles.

La alta susceptibilidad a la pristinamicina, josamicina y doxiciclina en ambas especies de micoplasmas, ha sido observada por otros autores (16,17, 22). Un dato que es muy importante de destacar es, que tanto la josamicina, como la pristinamicina son antibióticos que no se encuentran disponibles en México, lo cual nos puede explicar que estos microorganismos presenten una alta sensibilidad a estos antibióticos en nuestra población. En el caso de la doxiciclina, que tiene un amplio uso en nuestra población, se ha mantenido hasta la fecha con un porcentaje de susceptibilidad bastante alto para ambas especies; siendo de hecho el tratamiento de elección en la uretritis y cervicitis no gonocócica (11).

Conclusión

Las cepas estudiadas mostraron buena susceptibilidad *in vitro* a la roxitromicina, por lo que este antibiótico puede ser considerado una buena opción terapéutica en infecciones genitales causadas por *M. hominis* y *U. urealyticum* en nuestra población.

Propuestas

- Teniendo en cuenta la gran variedad de cuadros clínicos que pueden ocasionar *M. hominis* y *U. urealyticum*, el disponer de información actualizada acerca de su resistencia antimicrobiana permite establecer la mejor opción terapéutica en contra de estos microorganismos en nuestra población, por lo cual es necesario seguir realizando este tipo de estudios.
- Deben ser evaluadas con esta prueba especialmente las parejas que presenten infertilidad, mujeres con pérdida del embarazo, dolor pélvico, síntomas premenstruales o secreción vaginal y hombres con secreción uretral o disminución del número de espermatozoides o de su motilidad.
- Realizar este estudio a pacientes que presentan uretritis o cervicitis, negativos a *Neisseria* o *Chlamydia*.
- Realizar este estudio a pacientes que presentan infección urinaria con urocultivos convencionales negativos.

Referencias

1. Karabay O, Topcuoglu A, Kocoglu E, Gurel S, Gurel H, Ince NK. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in a university hospital in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006; 33: 36-8.
2. Fagundo-Sierra R, Sánchez-Saínz A, Pérez-Jáuregui J. Resistencia *in vitro* de aislamientos clínicos de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en México. *Bioquímica.* 2006; 31:124-31.
3. Bebear CM. Physiopathologie et diagnostic des infections a` *Mycoplasma pneumoniae*. Pathogenesis and laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Rev Fr Allergol Immunol Cliniq.* 2007; 47; 438–41.
4. Rivera JA, Centeno M, Santillán M, Rodríguez N. Prevalencia de *Ureaplasma urealyticum* en mujeres. *Rev Mex Patol Clin.* 2004; 51: 33-6.
5. Bebear C, Bebear CM. Infections humaines a mycoplasmes. *Rev Francophone Laborat.* 2007; 391:63-9.
6. Bebear C. Mycoplasmes et chlamydiae, Collection MediBio, Nicolas J.C. Ed. París: Elsevier; 2002.
7. Harrison T. Principios de Medicina Interna. 15ª edición Ed. Mc Graw-Hill Interamericana Editores; México 2002. p. 1267.
8. Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, et al. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 51-5.
9. Waites KB, Talkington D. New developments in human diseases due to mycoplasmas. In: Blanchard A. Browning GF [Ed]. *Mycoplasmas: pathogenesis, molecular biology, and emerging strategies for control.* Wymondham: Horizon Bioscience; 2005. p. 289-354.

10. Jensen J, Bjornelius E, Dohn B, Lidbrink P. Use of Taqman 5' nucleasa real-time PCR for quantitative detection of *Mycoplasma genitalium* DNA in males with and without urethritis who were attendees at a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:683-92.
11. Bebear C, Renaudin H, Charrion A, Clerc M, Pereyre S, Bebear C. DNA girasa and topoisomerasa IV mutations in clinical isolates of *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis* resistant to fluoroquinolonas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47: 3323-5.
12. Xie X, Zhang J. Trends in the rates of resistance of *Ureaplasma urealyticum* to antibiotics and identification of the mutation site in the quinolone resistance-determining region in Chinese patients. *FEMS Microbiol Lett.* 2006; 259:181-6.
13. Pereyre S, Gonzalez P, de Barbeyrac B, Darnige A, Renaudin H, Charron A, Raheison S, Bébéar C, Bébéar CM. Mutations in 23S rRNA account for intrinsic resistance to macrolides in *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma fermentans* and for acquired resistance to macrolides in *M. hominis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3142-50.
14. Zuo CX, Huang JH, Chen J, Lu JY, Xiang YP. Female urogenital mycoplasma infection and drug sensitivity status in Changsha. *Nan fang yi ke da xue xue bao.* 2006; 26: 831-6.
15. Kihe D, Basar M, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis.* 2004; 57: 17-20.
16. Bauriaud R, Seror C, Lareng MB, Lefevre JC. *In vitro* sensitivity to antibiotics of genital mycoplasmas isolated in Toulouse. Study of new molecules (macrolides and quinolones). *Pathol Biol (Paris).* 1992 ; 40: 479-82.

17. Karabay O, Topcuoglu A, Kocoglu E, Gurel S, Gurel H, Ince NK. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in a university hospital in Turkey. Clin Exp Obstet Gynecol. 2006; 33: 36-8.
18. Giner S, Canós C, Rodilla C, Ferrer G. Nuevos macrólidos ¿superan a eritromicina?. Farm Hosp 1995; 19: 259-65.
19. Díaz-García FJ, Herrera-Mendoza AP. *Mycoplasma hominis* attacks to and locates intracellularly in human spermatozoa. Human Reprod 2006; 21 :1591-8.
20. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. Science 1994; 264; 375-82.
21. Guo X, Ye Z, Deng R. Male urogenital tract mycoplasma infection and drug resistance evolution. Zhonghua Nan Ke Xue. 2004; 10: 122-4.
22. Huang C, Liu Z, Lin N, Tu Y, Li J, Zhang D. Susceptibility of mixed infection of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* to seven antimicrobial agents and comparison with that of *Ureaplasma urealyticum* Infection. Jhuazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2003; 23:203-5.
23. Young , R.A. y cols. Drugs 37: 8 – 43, 2000
24. Andersen B, Sokolowski L, Ostergard L, Moller JK, Olesen F, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium*. Prevalence and behavioural risk factors in the general population. Sex Transm Infect. 2006; 33:407-15.
25. Ramírez C, Casanova G, Menocal G, Ortiz J, Ahued R. Prevalencia de la infección cervicovaginal por *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en pacientes ginecológicas del Instituto Nacional de Perinatología. Enf Infec Microbiol. 2004; 24: 1-5.
26. Wang Y, Liang CL, Wu JQ, Xu C, Qin SX, Gao ES. Do *Ureaplasma urealyticum* infections in the genital tract affect semen quality? Asian J Androl. 2006; 8: 562-8.

27. Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. Jpn J Infect Dis. 2004; 57: 17-20.