

Infertilidad humana causada por *Mycoplasma* spp

Karina Beatriz López-Ávila ¹, Jorge Zavala-Castro ¹, Juan José Arias-León ², Fernando I. Puerto ¹, Karla Rossanet Dzul-Rosado ¹

¹ Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

RESUMEN

En los últimos años, ha aumentado el número de consultas de hombres y mujeres a las clínicas de infertilidad, debido a diversos factores como ovarios poliquísticos, inflamación de las trompas de Falopio, disminución de la calidad del óvulo por la edad e infecciones genitales por agentes patógenos como *Chlamydia* y *Mycoplasma* spp. Los micoplasmas genitales son considerados patógenos humanos de gran importancia como agentes de transmisión sexual y están implicados en una gran variedad de infecciones, tales como uretritis, prostatitis, vaginosis bacteriana y otros procesos inflamatorios, que conducen a la infertilidad. Por lo tanto, este artículo de revisión tiene como objetivo describir la influencia que tiene *Mycoplasma* spp. como causa de infertilidad.

Palabras clave: infertilidad, micoplasma, transmisión sexual

ABSTRACT

Human infertility caused by *Mycoplasma* spp.

In recent years the number of consultations of men and women to the fertility clinics has increased due to various factors such as: polycystic ovaries, Fallopian tube inflammation, decreasing quality of the egg due to age and ge-

nital infection by pathogens such as *Chlamydia* and *Mycoplasma* spp.

Genital *Mycoplasma* are considered a human pathogen of great importance as sexually transmitted agents and are involved in a variety of infections such as: urethritis, prostatitis, bacterial vaginitis and other inflammatory processes which leads to infertility. Therefore this review article (you have target) describes the influence of *Mycoplasma* spp. as cause of infertility.

Key words: infertility, mycoplasma, sexual transmission

INTRODUCCIÓN

La infertilidad se define como la incapacidad de completar un embarazo posterior a un tiempo razonable de relaciones sexuales sin tomar medidas anticonceptivas; afecta al 15-20% de las parejas en edad reproductiva (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS), así como la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE), consideran infértil a una pareja cuando el embarazo no ocurre en un plazo mínimo de dos años (2). La infertilidad conyugal es actualmente un problema de distribución mundial y magnitud creciente. Se calcula que el 20 al 35% de las parejas que desean procrear no pueden tener hijos

Autor para correspondencia: Karla Rossanet Dzul Rosado Laboratorio de Enfermedades Emergentes y Reemergentes, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi" Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México. **E-mail:** karla.dzul@uady.mx

Recibido: el 10 de marzo de 2014. **Aceptado para publicación:** el 16 de mayo de 2014

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb142525.pdf>

y que el factor masculino es responsable de un 30 a 50% de esos casos (3).

Las infecciones genitales adquiridas por vía de transmisión sexual y provocadas por *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) y *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) son algunas de las causas más importantes de trastornos reproductivos en los últimos años (3). En 1937 se registró el primer reporte del aislamiento de micoplasma asociado a una condición patológica, el cual fue a partir de un absceso de glándula de Bartholini de una mujer; este microorganismo aislado probablemente se trató del ahora conocido como *M. hominis*, ya que el término de *Mycoplasma* no fue utilizado hasta 1950 (4). *U. urealyticum* puede ser encontrado en las superficies mucosas de la vagina en 40 a 80% de las mujeres sexualmente activas y asintomáticas, mientras que *M. hominis* se encuentra en 21 a 53% de los casos (5).

Algunos mecanismos de daño involucrados en las infecciones por organismos patógenos como *Mycoplasma* spp., que afectan o interrumpen el proceso de fecundación, son: estrés oxidativo, mecanismo de daño vía receptor, por enzimas de membrana y por fragmentación del DNA (6).

Epidemiología

La infertilidad es una problemática a nivel mundial. Cerca del 30% de los casos se debe a factores que involucran al varón. Cuando los defectos corresponden a la mujer, aproximadamente 40% se debe a insuficiencia ovulatoria; 40% se debe a enfermedad del endometrio o las trompas uterinas; 10% se debe a causas poco frecuentes, tales como enfermedad de la tiroides, y 10% permanecen indefinidas (7). Asimismo, otro factor que produce estas alteraciones son infecciones producidas por agentes patógenos como *Mycoplasma* spp (7).

M. hominis y *U. urealyticum* se asocian con diversas enfermedades de la mujer en edad reproductiva, como uretritis, infecciones del aparato urinario, corioamnioitis, abortos espontáneos, enfermedad pélvica inflamatoria e inferti-

lidad. En México, se reconocen como dos de los principales microorganismos aislados de pacientes con diagnóstico de infertilidad secundaria a obstrucción tubaria, con cifras superiores respecto a otros agentes, como *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (7). El 10% de las parejas mexicanas padece problemas de infertilidad; por lo tanto, 1.5 millones tienen dificultades para procrear, según cifras de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados y el INEGI (8).

En México, se ha reportado la presencia de *M. hominis* en 24.2% de los pacientes infértiles, en los que se ha observado una disminución de 87.5% en la motilidad espermática, con un 98.8% de alteraciones morfológicas (9). En un estudio realizado en el período enero de 2001 a noviembre de 2005, se analizaron 8,731 muestras clínicas obtenidas de pacientes mexicanos, de las cuales 1,751 fueron positivas para cepas de *M. hominis*, *U. urealyticum* o ambos microorganismos. *M. hominis* se aisló en 81 muestras (5%), *U. urealyticum* en 1,535 (88%) y ambos microorganismos (*M. hominis* + *U. urealyticum*) en las 135 muestras restantes (8%), demostrando la actual incidencia que tiene este microorganismo en nuestro medio. Estas muestras positivas procedieron de 1,331 mujeres (76%) y de 420 hombres (24%) en edades comprendidas de 17 a 71 años de edad (10).

En otro estudio realizado en México, se realizó a 1,947 pacientes cultivos genitales, a 523 pacientes cultivo de *Mycoplasma* spp. y a 644 búsqueda de *Chlamydia*. De los pacientes a los que se les realizó cultivos genitales, 444 (22.8%) resultaron positivos para otros agentes patógenos diferentes de *Mycoplasma* spp. y *Chlamydia*; de aquellos a los que se les realizó cultivo de *Mycoplasma* spp, resultaron positivos 182 (34.8%) y a los de búsqueda de *Chlamydia*, fueron positivos 188 pacientes (29.19%), demostrando la presencia de estos patógenos en la población mexicana (11).

En los últimos 15 años, el Instituto Nacional de Perinatología en México ha observado

que la infección por micoplasmas, en pacientes con infertilidad por alteraciones tubáricas, está presente en 19.4% de los casos, frente a 6.9% de *Chlamydia trachomatis* y 0% de aislamiento de *Neisseria gonorrhoeae*. Asimismo, *U. urealyticum* y *M. hominis* fueron identificados en muestras de semen y exudado endocervical provenientes de parejas con problemas de infertilidad (12).

Taxonomía

Los micoplasmas conforman una clase taxonómica independiente designada con el nombre de Mollicutes (*Mollis*, blando, y *cutis*, piel); se divide en cuatro familias principales: Mycoplasmataceae, que está compuesta por microorganismos que infectan y colonizan seres humanos y animales; Spiroplasmataceae y Entomoplasmataceae, que abarcan los micoplasmas de plantas e insectos, y por último, Achleplasmataceae, compuesta por microorganismos aislados de ganado bovino y ovino (13,14).

La familia Mycoplasmataceae está compuesta por dos géneros responsables de casos de infección humana: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*; el género *Mycoplasma* abarca 13 especies capaces de infectar al ser humano: *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarum*, *M. buccale*, *M. facium*, *M. lipophilum*, *M. spermatophilum*, *M. genitalium*, *M. fermentans*, *M. penetrans*, *M. pirum* (4,14). El género *Ureaplasma* incluye los micoplasmas que específicamente pueden hidrolizar la urea. Abarca dos especies: *U. urealyticum* y *Ureaplasma parvum* (13,14). La identificación y la clasificación de los miembros de la clase Mollicutes han sido basadas en características fenotípicas, como la habilidad de metabolizar la glucosa y la arginina, hidrolizar la urea y asociaciones serológicas, y en secuencias de rRNA (5).

Estructura y fisiología

Pertenecientes a la clase Mollicutes, los micoplasmas representan los organismos autorreplicables más pequeños conocidos, que se en-

cuentran desprovistos de pared celular o precursores químicos del peptidoglucano, que impide que se tiñan con la tinción de Gram y solamente están limitados por una membrana plasmática que les confiere pleomorfismo (15-18). Son resistentes a los antibióticos β -lactámicos y están limitados por una membrana celular que contiene esteroides que les confiere pleomorfismo, los hace susceptibles a la deshidratación y los limita a una existencia parasitaria en las células eucarióticas de sus huéspedes (5,13,19). A pesar de carecer de pared celular, tienen la capacidad de estimular linfocitos, monocitos y macrófagos, células que son responsables de producir citocinas (20). Los micoplasmas son considerados bacterias gram positivas con bajo contenido en guanina y citosina, sensibles a las variaciones de pH, temperatura y tensión osmótica (17,21).

Los micoplasmas son filtrables a través de membranas de 450 nm, con requerimientos nutricionales exigentes como el colesterol para su crecimiento y con un genoma que consiste en una molécula de DNA de doble cadena, que puede ir de 577 a 2,200 kbp (kilopares de bases); se distingue de otras bacterias por su bajo contenido de guanina y citosina (16,22).

Su genoma es muy pequeño, 8 a 10 veces menor que *Escherichia coli*, y no muy superior al de algunos virus de gran tamaño, lo que explica que su capacidad biosintética sea limitada, fundamentalmente para la biosíntesis de aminoácidos y de vitaminas. Por ello, dependen de células eucariotas en las que viven adheridos o, incluso, a veces en su interior, lo que dificulta su cultivo (23). Se desarrollan en medios de cultivo ricos en esteroides y con precursores de aminoácidos y nucleótidos preformados, como el caldo infusión de corazón con peptonas, suplementado con 0.5% de glucosa, 0.2% de arginina, 10% de extracto de levaduras y colesterol del suero de caballo (18,24). Requieren de colesterol, vitaminas, aminoácidos, purinas y pirimidinas para su crecimiento; algunos hidrolizan urea, oxidan ácidos grasos de cadenas cortas o degradan azú-

cares durante sus procesos glucolíticos (16,21). El requerimiento de colesterol es debido a que es el componente basal de su cubierta externa y el funcionamiento como tal depende de la concentración de esta molécula (25). Para diferenciar las especies, se recurre a características metabólicas, como la fermentación de glucosa o adherencia de eritrocitos (hemadsorción) por *M. pneumoniae*, la utilización de arginina con producción de amoníaco por *Mycoplasma hominis* o la hidrólisis de la urea a amoníaco por *U. urealyticum* (23).

Patogenia

Los Mollicutes residen en las superficies epiteliales de las mucosas de los tractos respiratorio y urogenital (26). Poseen estructuras polares especializadas en sus extremos, como proteínas y adhesinas que median su adherencia a las células huéspedes, ocasionando inflamación y ciliostasis (27,28). Por tal motivo, el factor de mayor virulencia de los micoplasmas es su capacidad de adhesión e invasión a las células de los tejidos del hospedero (29); su variabilidad en la generación de proteínas de superficie, que contribuyen a su supervivencia al evadir la respuesta inmunológica, explica por qué estos organismos son patógenos exitosos, a pesar del reducido tamaño de su genoma (16,30). Estos microorganismos se fijan a la superficie de las células ciliadas y no ciliadas, a través de proteínas sialoconjugadas y glucolípidos sulfatados de las células mucosas (13,23). El metabolismo de arginina por *M. hominis* y la actividad de ureasa en *Ureaplasma* se han sugerido como factores potenciales de virulencia. *M. hominis* genera ATP por la hidrólisis de arginina dando como productos finales CO_2 y NH_3 . La liberación de amonio en grandes cantidades puede ocasionar depleción de arginina *in vitro*, lo cual resulta en un efecto tóxico (4).

Muchos micoplasmas patógenos muestran estructuras polares especializadas en sus extremos que median la adherencia a las células hués-

pedes. Estas estructuras son un grupo complejo de proteínas interactivas, adhesinas y proteínas accesorias para la adherencia, que poseen grandes cantidades de prolina, la cual influye en el plegamiento y la unión de la proteína y es importante en la adherencia a las células. Los micoplasmas se unen a las superficies de células ciliadas y no ciliadas a través de glucolípidos sialoconjugados y sulfatados de las células mucosas (27).

U. urealyticum libera NH_3 a través de hidrólisis de la urea; este proceso es mediado por una ureasa muy potente. La hidrólisis de la urea es el medio predominante por el cual estos microorganismos generan ATP. La liberación de amonio en el tracto urinario puede causar un incremento en el pH urinario y la precipitación de fosfatos amónico y magnésico, también conocida como estruvitas, que da lugar a la producción de cálculos renales (4). También les confiere patogenicidad su capacidad de producir sustancias como el peróxido de hidrógeno o el amoníaco, que provocan lesiones tisulares (28).

La íntima asociación del micoplasma con las células huéspedes proporciona un ambiente en el cual los productos metabólicos tóxicos se acumulan, dañando a los tejidos del huésped. Ambos, el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido, son productos del metabolismo de micoplasma que han sido implicados en la patogénesis de los tejidos infectados, ya que en estos se han encontrado lípidos oxidados del huésped. Además, se ha demostrado que el micoplasma inhibe la actividad de la catalasa de la célula huésped, con lo que se aumentan las concentraciones del peróxido (**Figura 1**) (32).

Asimismo, la citotoxicidad directa a través de la generación de peróxido y radicales superóxido, la citólisis mediada por reacciones antígeno-anticuerpo, la acción de las células mononucleares y la competencia por nutrientes y/o agotamiento de estos son otras de las afecciones o daños provocados en el organismo por las infecciones de micoplasmas (27).

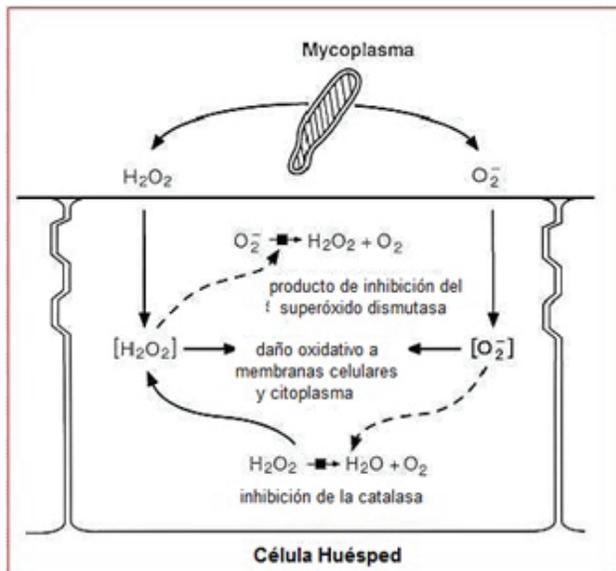


Figura 1. El *Mycoplasma* spp. produce especies reactivas de oxígeno que causan daño oxidativo a las membranas celulares y al citoplasma del huésped. Un ejemplo de ello es el *M. pneumoniae* que, al adherirse al epitelio respiratorio, provoca ciliostasis e inflamación debido a la citotoxicidad mediada por los radicales libres (H_2O_2), que finalmente determina la necrosis epitelial (20)

Signos y síntomas

M. hominis y *U. urealyticum* son parte de la flora genital normal y la colonización por los mismos se produce con frecuencia al nacer, mientras el feto atraviesa el canal del parto. Sin embargo, a lo largo de los meses y de los años siguientes su presencia disminuye, de modo que, al llegar a la pubertad, menos del 5% de los varones y menos del 10% de las mujeres están colonizados. Después de la pubertad, el porcentaje de personas colonizadas aumenta sustancialmente como consecuencia de la actividad sexual; aproximadamente el 15% se colonizan con *M. hominis* y entre 45% a 75% con *U. urealyticum* (28,30), de modo que los dos gémenes son habituales en los adultos sanos y sexualmente activos de ambos sexos, aunque su presencia en las mujeres es algo mayor que en los varones; en las mujeres producen infecciones urinarias y genitales (28). Los micoplasmas son de importancia, ya que provocan infecciones genitales de tipo inespecífico poco sintomáticas; generalmente, pasan

inadvertidas manteniendo la infección oculta por mucho tiempo y provocando una patología inflamatoria crónica de los órganos del aparato reproductivo, que traen como consecuencia infertilidad y otras secuelas, como pielonefritis, enfermedades pélvicas inflamatorias, septicemia postparto y uretritis no gonocócica, entre otras (3,33). Cuando se presenta sintomatología en la mujer, el examen pélvico revela enrojecimiento del meato urinario, hipersensibilidad del mismo y cervicitis que se manifiesta con eritema y edema del cérvix; asimismo, se presentan síntomas semejantes a la cistitis, como ardor al orinar, polaquiuria y nicturia. En el hombre, lo usual es detectar disuria, prurito en el meato uretral y el exudado es de aspecto mucoso (34).

En la mujer se relaciona con abortos sépticos, bajo peso al nacer, fiebre puerperal, infección u obstrucción tubáricas, enfermedad pélvica inflamatoria e infertilidad de causa inexplicable (3). En mujeres embarazadas, *Mycoplasma hominis* está asociado a ruptura de membranas, parto prematuro, aborto, fiebre postparto, corioamnionitis, así como 40% de la transmisión de estas especies de las madres infectadas a sus hijos al nacer (26,35). *M. hominis* es un importante componente en la vaginosis bacteriana y esta condición en mujeres ha sido propuesta como una causa de uretritis no-gonocócica en el hombre (36). Tanto *M. hominis* como *U. urealyticum* son una de las mayores causas de uretritis no gonocócica y epididimitis; asimismo, son capaces de adherirse e internalizarse en los espermatozoides. La interacción de estos microorganismos producen alteraciones morfológicas en las colas y la región media de los espermatozoides, así como una disminución en la movilidad, lo que genera dificultades en el proceso de fecundación y, por consiguiente, problemas de infertilidad (37,38). La naturaleza de cronicidad de la infección por micoplasmas y su evolución primordialmente asintomática, aunado a la poca disponibilidad de los recursos de laboratorios en la mayoría de los centros que atienden a mujeres en edad reproduc-

tiva, dificultan el diagnóstico clínico (36).

Tratamiento

La ausencia de pared celular en los micoplasmas, blanco de agentes antibacterianos, les confiere resistencia contra todos los antibióticos β -lactámicos, como las penicilinas y las cefalosporinas, pero son susceptibles a macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina y josamina) y a tetraciclinas (doxiciclina), rifampicina, lincosamidas y estreptograminas (4,10,19). También son susceptibles a antibióticos como las fluoroquinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino), que actúan inhibiendo la cadena de DNA (topoisomerasa) (10,34). Otra de sus particularidades es que no sintetizan el ácido fólico, lo que los hace resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol (10). En México, se ha reportado que *M. hominis* posee mayor sensibilidad para la doxiciclina, cuando se trata de aislamientos puros. Sin embargo, aunque la doxiciclina es un antibiótico de amplio uso en la población mexicana para el tratamiento de uretritis y cervicitis no gonocócica, se demostró por el centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos de América que este antibiótico no es suficiente para la erradicación de los micoplasmas genitales, considerando el tratamiento más efectivo a base de azitromicina, lo cual concuerda con los resultados obtenidos en los aislamientos de *U. urealyticum* (30). Sin embargo, es importante considerar la posibilidad de otros antibióticos, como glicilciclinas (GAR-936) contra *M. hominis* y quinupristina con dal-fopristina contra *U. urealyticum* a los cuales son más susceptibles estos organismos (30).

Diagnóstico de laboratorio

Cultivo. Los micoplasmas genitales pueden aislarse en diversas muestras, como exudados (uretral, vaginal y cervical), secreciones prostáticas, semen, orina, sangre, otros líquidos corporales (LCR, líquido amniótico, secreciones respiratorias, líquido sinovial, líquido pericárdico) y tejidos (p. ej., lavados y biopsias endometriales,

tejidos placentarios o amnióticos, tejidos fetales o de aborto, biopsias de la trompa de Falopio, biopsias uterinas, biopsias de herida, tejidos rectales). Las muestras se obtienen utilizando hisopos de Dacron®, de alginato de calcio o de poliéster con tallos plásticos o de aluminio. Tras la recolección, deben colocarse de inmediato en un medio de transporte o medio de cultivo (14). Pueden emplearse varios medios de transporte para los cultivos de micoplasmas genitales, como el caldo de tripticasa y soja con albúmina sérica bovina al 0.5%, caldo 2SP (suero fetal bovino inactivado por calor al 10%, con 0.2 M de sacarosa en 0.02 M de buffer fosfato, pH 7.2) o diversos tipos de medios de crecimiento para micoplasmas, como el caldo SP-4 (caldo de Shepard 10 B). Por lo general, se agregan antibióticos y antimicóticos (penicilina, 100,000 U/mL; polimixina B, 5,000 μ g/mL; anfotericina B, 2 mg/mL) para disminuir la contaminación por otros microorganismos bacterianos y micóticos. Las muestras se mantienen hasta 24 horas a 4°C antes de la siembra en los medios de crecimiento. Las muestras de orina para cultivo deben ser centrifugadas y el sedimento diluido en una relación 1:1 con medio de transporte antes del congelamiento (14). El cultivo de *Mycoplasma* spp. en el laboratorio es muy exigente, ya que estos organismos son uno de los grupos bacterianos de mayores requerimientos nutritivos debido a que carecen de las vías enzimáticas que sintetizan purinas y pirimidinas y requieren, además, colesterol para su crecimiento y la síntesis de su membrana (22). Por consiguiente, para el aislamiento *in vitro* se requieren medios de cultivo ricos en esteroides y con precursores de aminoácidos y nucleótidos preformados, como el caldo infusión de corazón con peptonas, suplementados con 0.5% de glucosa, 0.2% de arginina, 10% de extracto de levaduras y colesterol de suero de caballo (17); además, se agrega rojo de fenol como indicador para los cambios de pH y se añade acetato de talio y penicilina, que se emplean para inhibir el crecimiento

de bacterias u hongos contaminantes (18,24). Algunos medios que se emplean para el cultivo de los micoplasmas son el caldo H y el agar H. Estos medios se utilizan para aislar *M. hominis*, que metaboliza la arginina con la producción de amoníaco y el cambio del pH neutro a alcalino. El caldo U y el agar U (contiene urea y rojo de fenol) son utilizados para aislar *U. urealyticum*, que produce la enzima ureasa, que hidroliza la urea a amoníaco, lo que causa el cambio a un pH alcalino y el cambio del indicador rojo de fenol, observando un halo rojo que rodeará a la colonia (14). Estos medios líquidos se pueden adicionar a un medio sólido para aumentar la probabilidad de aislamiento de *Ureaplasma* spp. en un 8% y de *Mycoplasma* spp. en un 76% (39). Los medios líquidos para micoplasmas genitales incluyen el U-9, el caldo con azul de bromotimol, el caldo Boston S-2 y el medio SP-4 suplementado con urea o arginina para detectar específicamente *M. hominis* y *U. urealyticum*. Sin embargo, el medio más útil para detectar estas especies es el medio agar A7 de Shepard, que permite un buen crecimiento de *M. hominis* y *U. urealyticum* y ser diferenciados con facilidad por la morfología de sus colonias y la detección directa de la ureasa por los ureaplasmas (14).

El Agar A7 Mycoplasma es un medio selectivo empleado para el cultivo de *U. urealyticum* y *M. hominis* a partir de muestras urogenitales. La especie *U. urealyticum* se ha separado en dos especies nuevas, denominadas *U. parvum* y *U. urealyticum* (40). Este medio combina una base nutritiva rica con peptonas, suero de caballo y factores de crecimiento que favorecen el desarrollo de micoplasmas: cisteína, PoliViteXTM (agar chocolate enriquecido), arginina y urea (40).

Las colonias de *M. hominis* crecen en 1 a 5 días y presentan la morfología de "huevo frito", las cuales pueden distinguirse por tinción con el colorante de Dienes, que da color azul a causa de la presencia de la enzima maltasa en el micoplasma (**Figura 2**) (41).

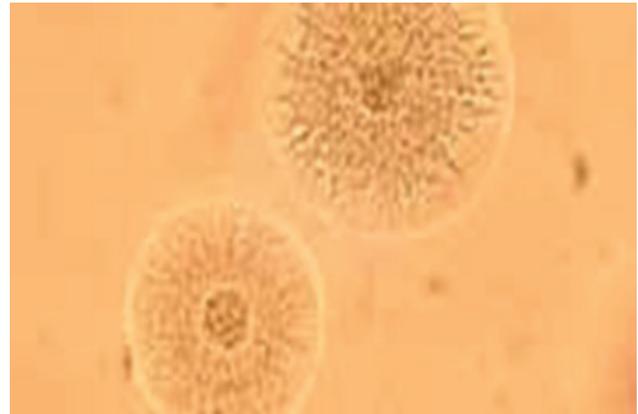


Figura 2. Colonias de *Mycoplasma hominis* (41)

Sin embargo, los medios de agar diferencial A7 de Shepard y sus modificaciones, los agares A7B y A8, tienen la ventaja que poseen la urea y el reactivo para la detección de la hidrólisis de la urea incorporados ya en el medio, de modo que no se requiere cubrir la placa con la técnica de cloruro manganoso (14). Entre las ventajas de utilizar esta técnica de cultivo, se encuentran la aplicación y el manejo de medios especiales selectivos y diferenciales para una fácil identificación y visualización de las colonias. Por ello, el agar A7 es selectivo para el cultivo de micoplasmas como *U. urealyticum* y *M. hominis* a partir de muestras urogenitales; por lo que no podemos emplearlo para identificar otros organismos patógenos (14,42).

Kit Mycoplasma duo. Recientemente, el uso del Kit Mycoplasma Duo se ha incrementado; este ensayo incorpora substratos específicos que se alteran enzimáticamente por la presencia de micoplasmas genitales (12,43). La identificación está basada en las propiedades metabólicas de cada especie: la hidrólisis de la urea por *U. urealyticum* y de la arginina por *M. hominis*, con la subsecuente liberación de amonio y la alcalinización del medio. La reacción es visualizada por un cambio en el color del indicador rojo de fenol, de amarillo a rojo. Asimismo, este kit cuenta con un panel de pocillos para hacer la identificación y

el antibiograma, para determinar la sensibilidad de estos microorganismos frente a ocho antibióticos (12,43). El Kit Mycoplasma Duo resulta una prueba rápida para detectar micoplasmas, ya que es un método de lectura simplificado que garantiza la correcta interpretación de los resultados dentro de 24 a 48 horas. Se considera una alternativa diagnóstica útil en sitios donde el aislamiento de estas bacterias es bajo o donde el manejo de las condiciones microbiológicas necesarias para su aislamiento es poco accesible (12). Se puede realizar el diagnóstico a partir de muestras como exudado endocervical, exudado uretral, esperma, orina y secreciones gástricas (43). En un estudio realizado para analizar la eficacia del Kit Mycoplasma Duo, se incluyeron muestras clínicas de exudado endocervical de 25 mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de infertilidad y 25 muestras de semen de sus respectivas parejas. En más del 70% de los casos se obtuvo una sensibilidad adecuada para identificar *U. urealyticum*, pero en 50% de los casos no se obtuvo la misma sensibilidad para determinar *M. hominis*. En cuanto a la especificidad, se logró identificar ambas especies en más del 70% de los casos (12). Sin embargo, el Kit Mycoplasma Duo muestra una tasa de detección significativamente más alta que el cultivo en agar diferencial A7 para diagnóstico de *M. hominis* (95% de confianza) y *U. urealyticum* (99% de confianza) (43).

Ensayo inmuno-enzimático (ELISA). El ensayo inmunoenzimático (ELISA) es probablemente uno de los métodos de análisis inmunológicos más utilizados, ya que permite llevar a cabo una gran cantidad de determinaciones en corto tiempo; en la actualidad, los marcadores de radioisótopos se están sustituyendo por marcadores fluorescentes o quimioluminiscentes (44). Los antígenos y los anticuerpos se pueden detectar usando los siguientes tipos de ELISA: ELISA directo, ELISA indirecto y ELISA tipo sándwich (45,46). Un aspecto importante de este ensayo es la detección de anticuerpos específicos contra *M. pneumoniae*, lo que

evita posibles reacciones cruzadas, que ocurren especialmente con anticuerpos contra la especie más cercanamente relacionada *M. genitalium*, ya que contiene la proteína MgPa (140KDa), la cual muestra un alto grado de similaridad con la proteína P1 (169KDa) de *M. pneumoniae*. Ambas proteínas son importantes para la citoadherencia, en donde la proteína P1 es el más potente determinante inmunogénico de *M. pneumoniae* (47). Para otras especies de micoplasmas como *M. bovis*, la técnica de ELISA utiliza antígenos de proteínas variables de superficie (PVS); en particular, la proteína variable de superficie "A" (PVSA), que es específica para toda infección provocada por esta especie. La prueba detecta anticuerpos de los 13 a los 720 días posinfección, con una sensibilidad de 83.3% y una especificidad de 83.56%. Para detectar anticuerpos contra otras especies de *Mycoplasma* spp., se ha observado que la técnica ELISA posee una sensibilidad de 96% y una especificidad de 98% (50). En comparación con el cultivo de *Mycoplasma* spp, se ha propuesto que la técnica ELISA es una herramienta más útil para el diagnóstico de este microorganismo, como una forma rápida, práctica, económica y altamente sensible para la detección de este patógeno. Además, pueden procesarse varias muestras en una sola corrida.

Reacción en cadena de la polimerasa. Los microorganismos pertenecientes a la clase Mollicutes son considerados extremadamente difíciles para su multiplicación *in vitro*, tanto por los requerimientos nutricionales para su multiplicación como por su marcada sensibilidad a cambios de pH, temperatura, presión osmótica, rayos ultravioletas, agentes tensoactivos, anticuerpos y complemento, hecho que dificulta el aislamiento mediante el cultivo bacteriológico (37). Por tales razones, el uso de técnicas de biología molecular y, particularmente, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, de sus siglas en inglés) ha sido aplicada para la detección de estas especies (51). En los ensayos de PCR para la amplificación y

la detección de micoplasmas genitales como *M. hominis*, se utiliza el juego de cebadores complementarios a un fragmento de 280 pb del gen del rRNA 16S específicos. Para *U. urealyticum*, se emplean las secuencias del gen para el antígeno MBA (*multiple banded antigen*, antígeno de bandeado múltiple) o las secuencias del gen para la ureasa (4,51).

La PCR es más sensible que los cultivos bacteriológicos, mejora la detección de micoplasmas genitales en un 24%. Este incremento de la sensibilidad fue observado primero en pacientes femeninas, donde más del 78% resultaron muestras positivas detectadas por PCR (53). Por ejemplo, en la evaluación de diferentes métodos de extracción de ADN de micoplasmas para su empleo en el diagnóstico por PCR, utilizaron esta técnica por las grandes ventajas que presenta, como gran sensibilidad, especificidad y rapidez en el diagnóstico (52). En un estudio sobre el diagnóstico de *U. urealyticum* a través de PCR, reportaron que la técnica presentó una sensibilidad y una especificidad de 94 y 81%, respectivamente (53). Se reportó mayor sensibilidad utilizando la técnica de PCR-múltiple para el diagnóstico de *Mycoplasma* spp., en comparación con otras técnicas (54). En otro estudio, la PCR múltiple empleada en microbiología clínica permite identificar de forma específica y rápida bacterias difíciles de aislar por los requerimientos especiales para su crecimiento, como en el caso de los micoplasmas (55). Entre las ventajas de la PCR se encuentran su alta sensibilidad y especificidad, que nos proporcionan un diagnóstico rápido y precoz del agente etiológico para poder iniciar el tratamiento lo antes posible (56); sin embargo, es una técnica susceptible de errores de ejecución y de contaminaciones (55).

Infecciones por agentes patógenos. Las infecciones genitales provocadas por *Mycoplasma* causan infertilidad masculina y femenina y se han perfilado en los últimos años como la principal etiopatogenia de esta entidad (57). La especie

Mycoplasma spp. es un patógeno que asciende por las mucosas húmedas, instalándose en las glándulas y los epitelios de revestimiento de los conductos genitales (57).

Entre los patógenos, que se reportan con mayor frecuencia en los cultivos seminales, están *Chlamydia trachomatis*, *U. urealyticum* y *M. hominis* (9).

Mecanismos de daño en infecciones por *Mycoplasma* spp. En los últimos años, ha aumentado el número de casos de infertilidad causados por infecciones de agentes patógenos como *Mycoplasma* spp.; algunos mecanismos de daño relacionados con infertilidad en infecciones por *Mycoplasma* spp. son: la generación de radicales libres por estrés oxidativo, mecanismo de daño vía receptores, mecanismo de daño por enzimas de membrana, mecanismo de daño por fragmentación del DNA (58).

Estrés oxidativo. En el organismo existen oxidantes y antioxidantes, cuyo desequilibrio trae consigo alteraciones bioquímicas y celulares que producen condiciones patológicas (60). Los procesos metabólicos normales del organismo producen grandes cantidades de formas parcialmente reducidas de oxígeno (O_2), llamadas Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), que son radicales libres que, debido a su alta reactividad y poder oxidante, son nocivos para la célula. Estas ROS son superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical hidroxilo (OH^\cdot), oxígeno singlete (1O_2) y ácido hipocloroso ($ClOH$) (59,60). Los radicales libres pueden ser definidos como especies químicas, moléculas o átomos que tienen un electrón desapareado, que los hace muy reactivos, ya que tienden a desplazar un electrón de moléculas estables con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica (59). A la situación en la que se produce un incremento en la concentración intracelular de ROS, debido al aumento en la velocidad de generación de estas y una disminución de los sistemas de defensa antioxidantes,

se le conoce como estrés oxidativo (60). En el hombre, las ROS producidas por el metabolismo final de los micoplasmas afectan los mecanismos moleculares, que interfieren con las funciones y la capacidad fecundante de los espermatozoides, produciendo, entre otros, depleción del contenido energético mediante el bloqueo de enzimas mitocondriales necesarias en el ciclo de Krebs, lo cual conlleva a una disminución en la motilidad espermática por deficiencia de ATP (9); de igual forma, las ROS causan peroxidación lipídica, disminución de la fluidez de la membrana y de los organelos del espermatozoide, así como cambios en la reacción acrosómica y en las actividades enzimáticas que afectan la concentración y la morfología del espermatozoide, causando con ello infertilidad masculina e infecciones genitales (3,6,61).

Mecanismo de daño vía receptores. Actualmente, en un gran número de clínicas de infertilidad se considera que la presencia de estos micoplasmas en el semen se encuentra asociada a la capacidad de los espermatozoides para transportar estas bacterias directamente al endometrio y/o a las trompas de Falopio, donde pueden causar alteraciones reproductivas como enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis, aborto espontáneo, ruptura de membranas y/o parto pretérmino (37). Después de la pubertad y al inicio de la actividad sexual, *M. hominis* y *U. urealyticum* son aislados comúnmente del tracto genital bajo en jóvenes sexualmente activos (62). Estas dos especies de micoplasmas representan importantes patógenos asociados a patologías obstétricas e infertilidad (4). La frecuencia de colonización vaginal reportada en mujeres sanas es de 40 a 50% para ureaplasmas y de 21 a 53% para *M. hominis* (58). Estudios *in vitro* también han demostrado que estas especies son capaces de adherirse e internalizarse a espermatozoides humanos. La interacción de estos microorganismos produce alteraciones morfológicas en las colas y en la región media de los espermatozoides infectados,

así como una disminución en la movilidad y en la reacción acrosómica (37). En el exterior de la membrana plasmática de las células germinales masculinas, se encuentra localizado un receptor para micoplasmas genitales denominado sulfogalactoglicerolipídico (SGG), el cual está implicado en la fusión de las membranas del óvulo con el espermatozoide durante la fecundación (6). Este receptor es el principal glucolípido sulfatado de la membrana citoplasmática del espermatozoide y puede encontrarse en cabeza, cuello y cola de los espermatozoides, siendo más frecuente la unión de los micoplasmas a la cabeza de estas células (37). Se distribuye asimétricamente a través de todo el espermatozoide, dependiendo del estado de maduración de esta célula. Dado que el SGG está implicado en la interacción del espermatozoide con el oocito, la infección por micoplasmas bloquea total o parcialmente el proceso de fertilización (37). El *U. urealyticum* se adhiere por medio del SGG al espermatozoide y altera sus funciones estructurales y metabólicas (58). Este mismo receptor proporciona a *M. hominis* una mayor flexibilidad para adherirse, adaptarse y colonizar el tracto urogenital y las células espermáticas, reduciendo el éxito de la fecundación, ya que se distribuye intracelularmente, localizándose en los espacios citoplasmáticos de la cabeza y cuerpo del espermatozoide (58). Las interacciones entre micoplasmas y espermatozoides provocan cambios en la viabilidad, alteraciones morfológicas como el enrollamiento de la cola, disminución de la hiperactivación durante la capacitación y disminución en la proporción de la reacción acrosómica; lo anterior sugiere que la unión de los micoplasmas al espermatozoide daña la membrana citoplásmica de esta célula, ya que tanto la capacitación como la reacción acrosómica son eventos donde está involucrada la membrana celular del espermatozoide (37). Asimismo, la presencia de estos micoplasmas en el semen se encuentra asociada a la capacidad de los espermatozoides para transportar estas bacterias directamente al endometrio y/o a las trompas de Falopio,

donde pueden causar alteraciones reproductivas como enfermedades pélvicas inflamatorias, endometriosis, aborto espontáneo, ruptura prematura de membranas y/o parto pretérmino (37).

Mecanismo de daño por enzimas de membrana. La patogenicidad de los micoplasmas se asocia con la producción de exotoxinas, fosfolipasas, proteasas, hemolisinas, ureasa y/o radicales libres. Además, se ha demostrado que los micoplasmas, al carecer de pared celular, no presentan lipopolisacáridos ni peptidoglicanos y su principal antígeno de superficie son las lipoproteínas, por medio de las cuales han desarrollado estrategias eficientes para evadir al sistema inmunológico a través de la variación antigénica durante la infección por estos microorganismos (62). Los micoplasmas están constituidos por proteínas que actúan como adhesinas de superficie, tales como la proteína P1 y P30, así como proteínas accesorias denominadas HMW1, HMW2, A, B y C que contribuyen a la distribución y disposición adecuada de las adhesinas. Los micoplasmas realizan movimientos de adhesión sobre las superficies celulares en donde participan estas proteínas (62). La adhesión de los micoplasmas es un requisito esencial para la colonización e infección. Algunas adhesinas conocidas son la P1 para *M. pneumoniae* y MgPa y P30 para *M. genitalium*. Por ejemplo, *M. pneumoniae* se fija a las células ciliadas del aparato respiratorio, evitando el movimiento de los cilios que son de importancia vital para la defensa de las vías respiratorias (62). *M. hominis* posee proteínas de citoadherencia en su superficie, que determinan el comienzo de la colonización y la infección. Dos de ellas son la P50 y P100, que permiten la adherencia a las células eucariotes. Los glucolípidos sulfatados y otros glucoconjugados están presentes en concentraciones elevadas en los aparatos genitales femenino y masculino; la interacción específica de *M. hominis* con estas moléculas explica la preferencia de esta especie por el tejido urogenital, ya que la proteína P50

se une a glucolípidos sulfatados ubicados en la membrana de la célula huésped (14). También, encontramos en la superficie de membrana de *M. hominis* una oligopeptidasa denominada OppA, que es una lipoproteína involucrada en la adherencia y en la liberación de ATP de las células, causando apoptosis de estas. Otras proteínas de superficie de *M. homini*, que poseen variación antigénica, son las lipoproteínas P120, P120', P60, P76, P80, Lmp1 y Lmp3, entre otras (63, 64). Los aislamientos de *M. hominis* a partir de muestras clínicas han demostrado que posee otra proteína en su superficie denominada Vaa. Esta proteína es una adhesina codificada por 6 tipos diferentes de genes que le confieren variación antigénica; la inserción o delección simple de nucleótidos en una región de poliadenina, dentro del extremo 5' terminal, permite los cambios que conducen a su expresión antigénica variable, para evadir al sistema inmunológico del huésped (62,63). En otro estudio relacionado, se aislaron cepas de *M. penetrans* y se analizaron proteínas de membrana asociadas a lípidos; se observó que el suero del paciente infectado contenía anticuerpos contra el antígeno P36, el cual se expresa en diferentes cepas de esta especie presentando variación antigénica. Esta variación de las proteínas asociadas a lípidos es otra forma de evadir al sistema inmunológico (63). *U. urealyticum* produce 3 fosfolipasas (A1, A2 y C) y una arilsulfatasa, ubicadas en su membrana. Estas enzimas hidrolizan fosfolípidos con la liberación de ácido araquidónico (14). Por lo tanto, al poseer *U. urealyticum* estas enzimas, ocasiona que el receptor SGG del espermatozoide sea degradado cuando esta especie se une a la membrana del espermatozoide, interfiriendo y provocando complicaciones durante la fecundación (58). Otro mecanismo de daño provocado por las enzimas de *Ureaplasma* spp. es la disminución significativa de las prostaglandinas E2; la disminución de estas se debe a la potente actividad fosfolipasa A2 de los ureaplasmas, que conduce a la liberación de cantidades excesivas de ácido araquidónico y a la inhibición de la síntesis de

prostaglandinas, necesarias para la implantación y el mantenimiento del producto de la gestación, provocando abortos espontáneos y partos prematuros (14,23). *U. urealyticum* posee también una proteína de superficie denominada MBA (antígeno de bandeado múltiple). El MBA es una proteína presente en las especies de ureaplasma que posee variación antigénica, por expresar diversas agrupaciones de genes que propician la inversión de sus cromosomas y alteran su expresión genética, causando una mayor virulencia para el huésped por parte de este microorganismo (65). Asimismo, *U. urealyticum* produce cambios en la función prostática. La próstata es una glándula de secreción externa y junto a las vesículas seminales constituyen el órgano sexual secundario más importante en el hombre, produciendo más del 15% del volumen total y de la composición química del semen. Esta glándula juega un papel importante en la fertilización; su papel principal es la secreción de una gran proporción de líquido seminal que contiene microelementos como Cu, Fe, Se, Cd, Mn y Zn, que sirven de vehículo y de nutrición para aumentar las posibilidades de supervivencia de los espermatozoides (66,67). Por lo tanto, cuando existe una infección producida por *U. urealyticum*, las secreciones emitidas por la próstata se ven modificadas por las enzimas de este micoplasma, afectando la concentración de algunos microelementos como Zn y Se (67). El Zn está asociado a la síntesis de enzimas, hormonas, ácidos nucleicos y proteínas; también a la división, crecimiento y regeneración de las células. El Se conserva la estructura y la función de la membrana celular al protegerla de lesiones causadas por peróxidos; por consiguiente, una deficiencia de cualquiera de estos microelementos produce una disminución de la calidad del líquido seminal, afectando el transporte, pH, proceso de maduración y capacidad de fertilización de los espermatozoides (66,67).

Mecanismo de daño por fragmentación del DNA. El contacto de los micoplasmas con las

membranas celulares del huésped puede provocar la fusión local entre las dos membranas o el intercambio de componentes de membrana y, con ello, la inyección directa de su contenido citoplasmático, afectando la fertilidad humana a través de la fragmentación del DNA, ya que las potentes nucleasas de este microorganismo combinadas con los radicales superóxidos pueden causar alteraciones cromosómicas, morfológicas y transformaciones celulares (62). Los micoplasmas liberan nucleasas que degradan los ácidos nucleicos del huésped (62). La endonucleasa del micoplasma induce la fragmentación del DNA internucleosomal y provoca efectos nocivos en la estructura de los cromosomas, alterando las líneas celulares y, por consiguiente, la viabilidad, la motilidad y la morfología de los espermatozoides (68). Por ejemplo, *U. urealyticum* induce la apoptosis de estas células germinales (69). Las anomalías de la cabeza del espermatozoide (**Figura 3**) se han vinculado con la fragmentación de su DNA, ocasionando falta de integridad del núcleo y la subsecuente disminución de la capacidad funcional para la activación del ovocito durante la fertilización (68,69). Mientras más efectos cromosómicos o genéticos existan más difícil será la fertilización (69).

DISCUSIÓN

Estos microorganismos son de particular importancia porque provocan infecciones genitales de tipo inespecífico, poco sintomáticas, que por lo general pasan desapercibidas, manteniéndose ocultas por mucho tiempo y provocando una patología inflamatoria crónica de los órganos del aparato reproductor, que puede traer como consecuencia infertilidad y otras secuelas.

Existe una gran dificultad para distinguir a pacientes infectados por micoplasmas. La identificación de estos microorganismos en el laboratorio presenta problemas debido a sus características microbiológicas particulares, que requieren caldos especiales de transporte, así como medios de cultivo especializados. Para resolver

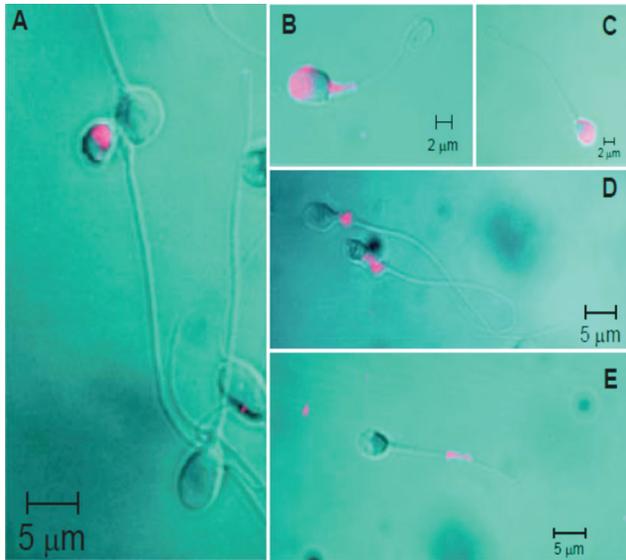


Figura 3. Muestra de semen donde se observan cambios morfológicos de los espermatozoides infectados con *Mycoplasma hominis*. A: Alteraciones en cabeza. B y C: Enrollamiento de la cola D: Engrosamiento del cuello. E: Infección de la cola (37).

este problema, se ha recurrido a diversas pruebas diagnósticas como el Kit Mycoplasma Duo, que ofrece un menor tiempo para la determinación de micoplasmas en comparación con los métodos convencionales; asimismo, permite conocer la sensibilidad a los antibióticos más frecuentemente utilizados en este tipo de infecciones. Sin embargo, los métodos de biología molecular, como PCR, son un mejor método de diagnóstico.

La PCR es una técnica de biología molecular altamente específica, sensible y versátil que detecta cantidades mínimas de un DNA específico. En los últimos años, se han desarrollado innumerables aplicaciones de la PCR en microbiología clínica. La identificación de micoplasmas mediante PCR es fácil y rápida; sin embargo, se requiere de equipo y de personal especializado, además de que el costo por muestra es más elevado; por lo que las condiciones que presentan los laboratorios de diagnóstico en el país permiten instrumentar con mayor facilidad la prueba de ELISA.

La habilidad de los micoplasmas para adherirse a receptores en las superficies de membrana de las células del hospedero es uno de los

primeros y esenciales mecanismos de daño para establecer la colonización y la infección. Estos microorganismos utilizan a los lípidos glucos conjugados y a las proteínas de superficie de las células infectadas como receptores. El resultado de las interacciones entre las adhesinas del micoplasma y los receptores del hospedero es específico, provocando daño e inflamación en los tejidos adheridos.

La interacción de los micoplasmas urogenitales con los espermatozoides tiene un impacto negativo sobre la fertilidad masculina; por lo que identificar las moléculas involucradas en esta interacción permitiría entender los diferentes mecanismos de daño que le producen al espermatozoide y, en consecuencia, a la fertilidad masculina y conyugal; además, se podrían proponer las medidas de intervención y prevención contra la infección por estas bacterias.

La infección por *U. urealyticum* y *M. hominis* produce poca movilidad de los espermatozoides, formas macrocefálicas y apoptosis de espermatozoides, las cuales son consideradas importantes causas de la infertilidad masculina. La unión y la adherencia de los micoplasmas genitales a los espermatozoides son diferentes y variables en cada individuo; por lo que podemos considerar que depende del estado de maduración de estas células espermáticas y de la cantidad de receptores expresados por las mismas.

Las reacciones óxido-reductoras pueden jugar roles fisiológicos y patológicos importantes en la regulación de la función espermática, enfatizando que la generación de estas especies reactivas de oxígeno (ROS) por el metabolismo de los micoplasmas está relacionada con casos de infertilidad masculina, debido a que afectan la integridad del DNA de estas células germinales al inducir la condensación de su cromatina.

Es posible que la población de micoplasmas presente diferentes fenotipos de proteínas de membrana; por tanto, las variaciones fenotípicas corresponden a una adaptación de los sitios específicos de colonización. De esta manera,

la diversidad antigénica puede contribuir a la adaptación del microorganismo y participar en el establecimiento exitoso de infecciones crónicas en el humano. Esto es de interés médico, ya que, en diversos episodios infecciosos, el médico no considera a estos microorganismos como posibles agentes etiológicos e, inclusive, algunos desconocen su existencia; por consiguiente, facilitan el establecimiento y la proliferación de las enfermedades ocasionadas por micoplasmas y evitan que se dé el tratamiento adecuado y oportuno. Además, es importante señalar que en la práctica clínica es poco común que se solicite la identificación de micoplasmas genitales; por lo que, antes de iniciar un tratamiento antimicrobiano contra alguno de ellos, es prioritario conocer el estado de susceptibilidad que presenta el patógeno, ya que el incremento en la resistencia contra los antibióticos se debe al aumento en el uso desmedido de estos y a la propagación de las bacterias en presencia de ellos.

A pesar de los datos que se tienen sobre las infecciones causadas por los micoplasmas en el humano, aún falta mucho por conocer acerca de la patogénesis y los factores de virulencia de estas bacterias, así como la importancia médica que se les debe dar; la mayoría de las veces no se tiene el conocimiento sobre estos microorganismos ni sobre las características de las infecciones que causan, por lo que su diagnóstico es erróneo y su tratamiento inadecuado.

CONCLUSIÓN

Las infecciones genitales se han perfilado en los últimos años como una de las causas más importantes en los trastornos reproductivos. *U. urealyticum* y *M. hominis* son dos especies patógenas de micoplasmas que ascienden por las mucosas, instalándose en glándulas y epitelios del revestimiento del aparato reproductor femenino y masculino. En el hombre, afecta directamente al espermatozoide al adherirse a él y penetrando a su citoplasma o, indirectamente, a través de especies reactivas del oxígeno, causando deterioro de la

calidad seminal, la disfunción espermática y la infertilidad conyugal.

Estos microorganismos son parásitos exitosos, porque, a pesar del tamaño de su genoma y de carecer de pared celular, han desarrollado sistemas genéticos que hacen posible su adherencia y su relación con los tejidos de los hospederos.

En el tracto urogenital masculino y femenino encontramos una alta concentración de glucolípidos sulfatados y sulfogalactoglucolípidos. Estos glucoconjugados sulfatados proporcionan a *M. hominis* y *U. urealyticum* numerosos sitios de recepción, a través de los cuales estos logran la adherencia y la subsecuente colonización e infección.

Al adherirse los micoplasmas a los espermatozoides generan radicales libres o especies reactivas de oxígeno (ROS) como productos finales de su metabolismo. Estos ROS son moléculas nocivas que se liberan durante la respuesta inflamatoria e inducen la peroxidación de los lípidos de la membrana espermática, lo cual conlleva a una marcada reducción de la fluidez de la misma, impidiendo la movilidad adecuada del espermatozoide y la reacción acrosómica, que limitan la capacidad de fertilización.

Los micoplasmas también poseen enzimas de membrana como las fosfolipasas A1, A2 y C de *U. urealyticum*, que interactúan con la membrana de la célula huésped, permitiendo a este microorganismo obtener los requerimientos nutricionales necesarios para su sobrevivencia. Por lo tanto, estas enzimas son un importante factor de virulencia ya que dañan la función y la biosíntesis de las células a las que se adhieren. Las infecciones genitales por micoplasmas se presentan en muchas ocasiones en forma asintomática, por lo que la primera manifestación puede ocurrir después de un largo período de tiempo y provocar severas complicaciones que afectan al endometrio o a la capacidad fecundante de los espermatozoides. Por lo tanto, conocer los mecanismos de daño de estos microorganismos es fundamental para prevenir futuras complica-

ciones que afecten o interfieran el proceso de fertilización.

REFERENCIAS

- Zegers F.** Descripción y análisis de la técnica de reproducción asistida (TRA) como tratamiento de infertilidad. (En línea) septiembre 2012 (consultado 10 febrero 2014). Disponible en URL: http://www.eticayreproduccionhumana.udp.cl/publicaciones/fallo/Documento_tecnico_infertilidad_Problema_salud.pdf.
- Gallegos G.** Infecciones por *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma* sp. Su relación en la infertilidad Masculina. Coleg Americ Urol. A.C. 2003 Jul-Sep; 23(3):106-12.
- Matorras R.** La infertilidad en España, situación actual y perspectivas. España: editorial Imago Concept; 2011.p.19.
- Martínez R, Vázquez T, Celis S.** Susceptibilidad de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* ante diferentes antibióticos. Rev Med Univ Veracruz. 2006 Dic; 6(2):11-5.
- Waites K, Katz B.** Mycoplasmas and Ureaplasmas as Neonatal Pathogens. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct; 18(4):757-89.
- García F, Mendoza A, Cerezo S.** *Mycoplasma hominis* Attached to and Locates Intracellularly in Human Spermatozoa. Hum Reprod. 2006 Ene; 21(6):1591-8.
- Vite J, Ortiz D, Hernández I.** Análisis epidemiológico de la Infertilidad en una población mexicana. Ginecol Obstet Mex. 2005 Jul; 73(7):360-4.
- Journal Mex,** La Reproducción Asistida: Concepción del futuro, (en línea) 2009. (consultado 17 febrero 2014). Disponible en URL: <https://journalmex.wordpress.com/2009/03/25/la-reproduccion-asistida-concepcion-del-futuro/>.
- Betancourt J.** Calidad espermática, aislamiento bacteriano y serología de Chlamydia trachomatis en pacientes infértiles provenientes de la Unidad de Fertilidad de la Clínica "Santa Rosa", Cumaná-estado Sucre. Tesis para obtener la categoría de agregado. Universidad del Oriente, Escuela de Ciencias. Sucre. Venezuela. Mayo 2009.
- Fagundo R, Sánchez A, Pérez J.** Comportamiento antimicrobiano de aislamientos clínicos de *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en México. Red Rev Cient Mex Cari Esp Port. 2006 May; 14(2):124-131.
- Ponce G, Bernardo J.** Estudios Genitales. Rev Mex Patol Clin. 2001 Mar ; 48:(1)46-48.
- Figueroa J, Villeda G, Ortiz F.** Detección de Micoplasmas genitales y su sensibilidad antimicrobiana mediante una prueba rápida en muestras clínicas de parejas mexicanas con infertilidad. Enf Inf Microbiol. 2009 Feb; 29(2):54-8.
- Mandell G, Bennett J, Dolin R.** Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 5ª ed. Argentina: Editorial Medica Panamericana; 2011. p. 2249-50, 2448-67.
- Koneman EW, Winn WC, Allen SD.** Koneman, Diagnóstico microbiológico. Texto y Atlas en color. 6ª ed. Madrid, España: Editorial Medica Panamericana; 2008. p. 975-1015.
- Pilo P, Vilei E, Klotz L.** A Metabolic enzyme as a Primary Virulence Factor of Mycoplasma subsp. Mycoides. Small Colony. J Bacteriol. 2005 Oct; 187 (19):6824-31.
- Rivera JA, Cedillo ML, Benítez MV.** Micoplasmas y su importancia médica. Rev Biomed. 2001 Oct-Dic; 12(4): 262-71.
- Matas L, Ausina V.** Diagnóstico serológico de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*. Serv Microbiol Hosp Univ Germ. 2004; 1-6.
- Saif, Y.M.** Diseases of poultry. 13a Ed. USA: Editorial Offices; 2013. p. 875.
- Wilson W.** Diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas. 1ª ed. México: Editorial Manual Moderno; 2004. p.797-801.
- Bernal J, Bogado M, Fuenzalida L.** *Mycoplasma pneumoniae*: infección vía aérea superior. Rev Otorrinol. 2006 Dic; 66:206-12.
- Prescott L, Harley J, Klein D.** Microbiología. 5ª ed. España: Editorial McGraw Hill Interamericana; 2004. p.476-565.
- Pino YE, Salazar TV.** Análisis de la reacción de la polimerasa en cadena para la detección de *Mycoplasma pneumoniae* en adultos mayores con neumonía adquirida en la comunidad. Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma de Chile. Septiembre 2004.
- Ausinan V, Moreno G.** Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1ª ed. España: McGraw Hill Panamericana; 2006. p. 557-64.
- San-Roman A.** *Mycoplasma hominis* y su relación con las infecciones del tracto genital femenino. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química. Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México. 2005.
- Farinati AE.** *Mycoplasma Genitallum* ¿Inocente o culpable?. Gac Infect Microbiol Clin. 2009 Mar; 3(1):8-9.
- Domingues D, Noguera F, Tavira L.** Papel que desempeñan los Micoplasmas en las Infecciones humanas. Act Med Port. 2005 Mar; 18: 377-384.
- Brooks G, Butel J, Morse S.** Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 18ª ed.; España: Editorial Manual Moderno; 2005, P.337-354.
- Roca B.** Infecciones por micoplasmas. Rev Clin Esp. 2006 May; 206(5):239-42.
- Miranda L, Ueno P, Buzinhani M, Cortez B, Neto R, Yamaguti M, Oliveria S, Guimaraes A, Monezi T, Braga A, Santelli G, Timenetsky J.** Invasion of *Ureaplasma diversum* in Hep-2 cells. BMC Microbiology. 2010 Mar; 10:83.
- Rivera J, Cedillo L, Bermejo B.** Papel de Mycoplasma fermentans en patologías gastrointestinales y su relación con la artritis reactiva. Rev Mex Patol Clin. 2006 Sep; 53(3):134-8.
- Baseman J, Tully J.** Mycoplasmas: Sophisticated, Reemerging and Burdered by their Notoriety. Emerg Infect Dis. 1997 Ene;3(1):21-32.
- Murray P.** Microbiología Médica. 5a ed. España, Editorial Elsevier; 2006, p. 440-465.
- Mirnejad R, Amirmozafari N, Kazemi B.**

- Simultaneous and rapid differential diagnosis of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* based on a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Indian J Med Microbiol.* 2011 Mar; 29(1):33-6.
34. **Sánchez H, Rivera T, Cortés S.** Afecciones genitourinarias y micoplasmas. *Rev Mex Pat Clin.* 2003 Abr; 50(2):71-6.
 35. **Tae K, Hye K, Soon M.** Detection of nanobacterian in patients with chronic prostatitis and vaginitis by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Korean J. Urol.* 2011 Mar; 52(3):194-9.
 36. **Orellana M, Gómez M, Sánchez M.** Diagnóstico microbiológico de uretritis en varones. Revisión de 3 años. *Ver Esp Quimioter.* 2009 Dic; 22(2):83-7.
 37. **López M, Guerra F.** Avances en la interacción entre micoplasmas y espermatozoides de humano. *Bioquímica.* 2008 Sep; 33(3):115-121.
 38. **Castañeda M.** Manual autoinformativo, Manejo Síndromico de las infecciones de transmisión sexual. 1ª ed. Lima Perú: Editorial R&F; 2009.
 39. **Stellrecht K, Woron A, Mishrik N.** Comparison of multiplex PCR assay with culture for detection of genital Mycoplasmas. *J Clin Microbiol.* 2004 Abr; 42(4):1528-33.
 40. **Díaz GA.** Fundamentos y Técnicas de análisis microbiológicos. 1ª ed. España: Editorial Edelvives; 2009. p.14-21.
 41. **Fernández C.** Diagnóstico de *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum* en pacientes con vaginosis bacteriana. *Rev Cub Med Trop.* 2007 Ago; 59(2):189-12.
 42. **Sudolska B, Zakrzewska D, Lauterbach R.** Assesment of various diagnostic methods or ureaplasma respiratory tract infections in newborns. *Acta Biochim Pol.* 2006 Oct; 53(3):609-11.
 43. **Evans G, Anderson T, Seaward L.** Evaluation of the Mycoplasma Duo Kit for the detection of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* from urogenital and placental specimens. *Depart Obstet Gynecol.* 2007 Mar; 64(2):66-9.
 44. **Roitt I, Brostoff, J, Male D.** Inmunología. 11ª ed. Madrid, España: Editorial Harcourt; 2008. p. 28-6.
 45. **Lozano JA, Galindo JD, García JC.** Bioquímica y Biología Molecular para Ciencias de la Salud. 3a ed. España: Editorial McGraw Hill Interamericana; 2005. p.411-15 y 667-74.
 46. **Pérez J, Pérez S.** Técnica de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). *Inmunol. Fac Est Sup Zrag.* 2009 May; 1-5.
 47. **Pérez I, Gómez M, González S.** El Diagnóstico convencional de *Mycoplasma pneumoniae* como agente causal de Neumonías Adquiridas en la Comunidad (NAC). *Rev Socied Venezol Microbiol.* 2007 May; 27 (2):73-8.
 48. **Janeway C, Travers P, Waloport M.** Inmunobiología, El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 7a ed. Barcelona España: Editorial Masson; 2010. p.35-43 y 619-20.
 49. **Abbas A, Lichtman A, Pober J.** Inmunología Celular y Molecular. 6a ed. España: Editorial McGraw Hill Interamericana; 2013. p.539-49.
 50. **Nuñez C, Morales E, Martínez J.** Detección de mastitis bovina subclínica por micoplasmosis mediante ELISA indirecta y aislamiento. *Vet Mex* 2008 Ago; 39(2):161-9.
 51. **Rodríguez N, Fernández C, Rodríguez I.** PCR múltiple para el diagnóstico de *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* y *Ureaplasma urealyticum*. *Rev Peru Med Exp Salud Púb.* 2007 Jun; 24(2):152-56.
 52. **Hernandez Y, Lobo E, Martinez S.** Evaluación de diferentes métodos de extracción de ADN de micoplasmas para su empleo en el diagnóstico por PCR. *Rev Salud Anim.* 2009 Ago; 31(2):108-114.
 53. **Dhawan B, Gupta V, Khanna N.** Evaluation of the diagnostic efficacy of PCR for *Ureaplasma urealyticum* infection in Indian adults with symptoms of genital discharge. *Jpn J Infect Dis.* 2006 Feb; 59(1):57-58.
 54. **Fernández C, Rodríguez N, Rodríguez I.** Diagnóstico de *Mycoplasma genitalium* por amplificación de los genes MgPa y ARN ribosomal 16 S. *Salud Pública Méx.* 2008 Sep; 50(5):358-9.
 55. **Mendez S, Pérez E.** La PCR múltiple en microbiología clínica. *Enf Infecc Microbiol Clin.* 2004 Oct; 22(3):183-92.
 56. **Costa J.** Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004 Mar; 22(5):299-305.
 57. **Schill W, Comhaire F, Hargreave T.** Andrology for the Clinician. New York: Springer; 2006.
 58. **Zdrodowski B, Klosowska W, Bulhak V, Kotowicz B.** *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection in women with urogenital diseases. *Advances in Medical Sciences.* 2006 May; 51: 250-1.
 59. **Román-Pérez F.** Evaluación del estrés oxidativo en fibrosis pulmonar inducida experimentalmente por talco: papel de la suplementación con α -tocoferol. Tesis doctoral. Universidad de Granada. Granada, España. 2005.
 60. **Castillo-Andreo E.** Regulación por estrés oxidativo de la actividad del factor de transcripción Pap1 de *Schizosaccharomyces pombe*. Tesis doctoral, Universidad Pompeu fabra, Barcelona, 2005.
 61. **Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, Znazen A, Keskes L, Rebai T, et al.** *Ureaplasmas urealyticum*, *Ureaplasmas parvum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* infections and semen quality of infertile men. *BMC Infect Dis.* 2007 Nov; 7:1-9.
 62. **Cervantes E.** Micoplasmas patógenos para el humano. *Rev. Fac. Med. UNAM.* 2009 Nov; 52(6):253-7.
 63. **González-Cardel M.** Estandarización de una PCR múltiple para la detección de patógenos bacterianos causantes de cervicitis. Tesis para obtener el título de Química Farmacéutica Bióloga. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. México. D.F. noviembre 2010.
 64. **Pereyre S, Sirand P, Beven L.** Life on arginine for *Mycoplasma hominis*. Clues from its minimal genome and comparison with other human urogenital micoplasmas. *Plus Genetics.* 2009 Oct; 5(10):1-14.
 65. **Zimmerman C, Rosengarten R, Sperguson J.** *Ureaplasma* antigenic variation beyond MBA phase variation: DNA inversions generating chimeric structures and switching in expression of the MBA N-terminal paralogue UU172. *Molec Microb.* 2011 Dic; 79(3):663-76.

66. Wang Y, Han D, Hou Y. *Ureaplasma urealyticum* infection related to seminal plasma immunosuppressive factors, semen pH and liquefaction duration. *Archiv Androl.* 2005 Ago; 51(4):267-70.
67. **Urología Avanzada (en línea)** (consultado en 19 febrero 2014) Disponible en URL: <http://www.urologiaavanzada.com/laser.htm#menu>.
68. Kably A, Carballo E, Estévez S. Impacto de las anomalías de la cabeza. *Ginecol Obstet Mex.* 2008 Mar; 76(3):151-5.
69. Yan W, Cui L, Jun W, Chen X, Shi Q, Sheng G. Do *Ureaplasma urealyticum* infections in the genital tract affect semen quality? *Asian J Androl.* 2006 Sep; 8(5):562-8.