

**CURSO  
VIRTUAL**

**INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL  
UN ENFOQUE PRÁCTICO A  
UN PROBLEMA COMPLEJO**

**MÓDULO 2**

**AGENTES ETIOLÓGICOS Y SU MICROBIOLOGÍA**

***MYCOPLASMA GENITALIUM***

**MÓDULO 2****AGENTES ETIOLÓGICOS Y SU MICROBIOLOGÍA  
MYCOPLASMA GENITALIUM**

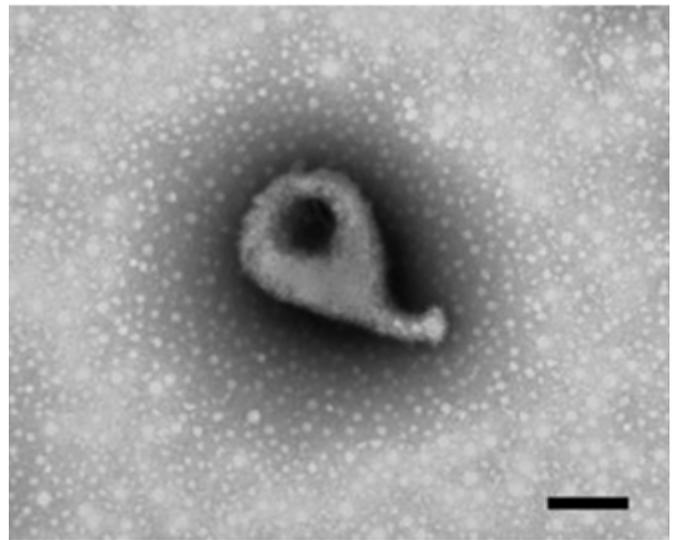
Elaborado por.

Dra. Maryi Viviana Estrada Bonilla M.D., MsC. Epidemiología | Dr. Carlos E. Pérez Díaz, M.D. Infectólogo

**AGENTE CAUSAL: DEFINICIÓN Y MICROBIOLOGÍA**

Los mycoplasmas son las bacterias más pequeñas capaces de vivir y replicarse por fuera de la célula huésped. Debido a su principal característica (ausencia de pared celular) hacen parte de la clase de microorganismos *Mollicutes* (lat. Mollis = suave; cutis = skin). Esta a su vez se subdivide en cinco familias que engloban alrededor de 200 especies. Los mycoplasmas genitales comprenden aquellos que colonizan de manera primaria el tracto genitourinario, pertenecientes a dos géneros: *Mycoplasma* y *Ureaplasma* que comprenden siete y dos especies de origen humano, respectivamente (1,2). *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, y *Ureaplasma spp.* son considerados patógenos para los humanos, causando una gran variedad de síndromes clínicos, desde infecciones comunes del tracto genital hasta manifestaciones raras como el síndrome de Reiter (2).

*M. genitalium* fue descrito en 1981 al ser aislado del exudado uretral de dos hombres con uretritis no gonocócica (UNG) (3). Es un microorganismo de crecimiento lento, anaerobio facultativo, con un tiempo de generación de 1 a 6 horas en medios artificiales acelulares (4). Tiene forma de botella de 0.6 a 0.7  $\mu\text{m}$ , con 0.3 a 0.4  $\mu\text{m}$  en la parte más ancha. A través de microscopía electrónica se ha observado que *M. genitalium*, posee un organelo terminal ligeramente curvado que comparte con otras especies de *Mycoplasma*, aunque con morfología distinta (3). Estas estructuras terminales están compuestas de proteínas adhesivas que se encargan de adherirse a las células huésped, con proyecciones de 7-8 nm de longitud que facilitan su adhesión (2)



**FIGURA 1.**

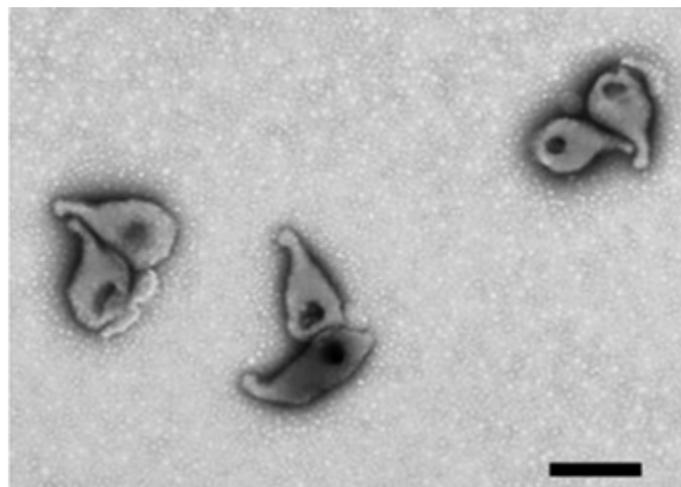
Microscopía electrónica de *M. genitalium* (bar: 200 nm). Tomado de: *Mycoplasma genitalium: A Review*. Gnanadurai R, Fifer H. *Microbiology* 2020;166:21–29

Debido a su pequeño tamaño puede pasar a través de los filtros microbiológicos (de diámetro 0.45  $\mu\text{m}$ ), razón por la cual se habían considerado virus (2). El tamaño de su genoma es el más pequeño entre las bacterias, con 580 kb (580.070 pares de bases) (2,3), lo que es una aproximación cercana al conjunto mínimo de genes requerido para sustentar vida bacteriana, esto lo hace un modelo apropiado de los requerimientos mínimos para vida celular.

Los mycoplasmas están contenidos por una membrana celular de triple capa y no poseen pared celular, lo que los hace pleomorfos en apariencia con forma de cocos, ovoides, filamentosos o irregulares

y así mismo les confiere resistencia natural a antibióticos que actúen en este punto, como penicilinas y cefalosporinas (2,4). Requieren esteroides exógenos que les proporciona el suero animal que se añade al medio de crecimiento o que toman de las membranas citoplasmáticas del huésped, lo que les da fortaleza para hacer sus membranas más rígidas (2).

Algunos mycoplasmas genitales (i.e. *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. penetrans*) son móviles de manera activa demostrando contractilidad y/o motilidad en forma de deslizamiento, la punta se mueve primero y usualmente se mueve en círculos con velocidades promedio para *M. genitalium* de aprox. 0.1  $\mu\text{m}$  por segundo (2).



**FIGURA 2.**

Microscopía electrónica de *M. genitalium* (bar 500 nm).

Tomado de: *Mycoplasma genitalium: A Review*. Gnanadurai R, Fifer H. *Microbiology* 2020;166:21–29

## EPIDEMIOLOGÍA

Los niños, especialmente las niñas están colonizadas al nacer por *M. hominis*, *M. genitalium* y *Ureaplasma spp*, aunque es este último el que se aísla con una frecuencia mayor. El estado de portador de estos mycoplasmas no suele ser persistente, sin embargo, una pequeña población de niños prepúberes están colonizados. La incidencia de mycoplasmas genitales aumenta después de la pubertad, que corresponde con el aumento de la actividad sexual. Los mycoplasmas genitales pueden transmitirse por contacto directo entre huéspedes, más comúnmente a través de contacto genital-genital u oro-genital (2,4).

El *M. genitalium* se identificó por primera vez al principio de la década de los 80s y se ha reconocido como una causa de uretritis en hombres, responsable por aproximadamente el 15% - 20% de las UNG, 20% - 25% de las UNG no causadas por *Chlamydia* y aproximadamente el 30% de las uretritis recurrentes o persistentes (5). Aún no se tiene establecido con certeza si este microorganismo puede asociarse a infertilidad masculina u otros síndromes del tracto anogenital masculino.

El estudio de la asociación del *M.genitalium* con las infecciones del tracto genital en mujeres ha

presentado varias limitaciones dadas por varios factores, entre ellos la diferencia en los criterios diagnósticos, con el uso de síntomas vs criterios objetivos, o por la necesidad de obtención de muestras diagnósticas invasivas que pueden no ser apropiadas para todas las pacientes (ej. endometritis) (2,3). Un estudio realizado en 2017 en Zagreb, Croacia, en pacientes de bajo riesgo reportó una prevalencia de *M. genitalium* de 0,3% en mujeres y 1,1% en hombres y se ubicó entre la prevalencia de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, en pacientes que asistían a una clínica para ETSs en Seattle, EEUU, *M. genitalium* se detectó en el 14% de mujeres y 9% de hombres (2).

## Factores de Riesgo

Dentro de los factores asociados con la colonización/ infección por *M. genitalium* están una edad más joven (< 22 años), estrato socioeconómico más bajo y actividad sexual con múltiples compañeros, etnia africana o americana y uso de anticonceptivos orales (2). Otros que se han descrito incluyen el tabaquismo, sexo vaginal e infección por VIH (6).

## PATOGÉNESIS

Los mycoplasmas genitales son parásitos o comensales que residen en el tracto genital de los humanos. Su capacidad biosintética limitada y la necesidad de obtener nutrientes que ellos no pueden sintetizar del huésped explica su naturaleza de parásitos (2). Los indicios que han asociado estos microorganismos con enfermedades son 1) aislamiento de bacterias de muestras de pacientes infectados, 2) respuesta serológica frente al microorganismo, 3) mejoría clínica después del tratamiento con antibióticos específicos, 4) demostración de enfermedad en un modelo animal o 5) combinación de estos hallazgos (4).

Además del movimiento de deslizamiento que le permite penetrar la capa mucosa que cubre las células epiteliales y atacarlas e invadirlas, existen varios factores de virulencia que juegan un rol clave en la patogénesis de la infección causada por mycoplasmas genitales, entre ellos: (2,3):

### 1. Expresión de proteínas específicas de adhesión

El primer paso para la colonización e infección es la adhesión de los mycoplasmas a las células del tracto genitourinario y dado que no poseen pared celular sus proteínas de membrana son las que median la unión directa de las bacterias a las células del huésped. Debido a la ausencia de pared celular sus principales determinantes antigénicos son los glucolípidos y las proteínas de membrana, que tienen reactividad cruzada con los tejidos del ser humano y con otras bacterias (4).

La citoadherencia de *M. genitalium* está mediada por las proteínas de adherencia MgPa de 140kDA y P110 (también conocidas como MG191 y MG192, respectivamente) en colaboración con proteínas accesorias, como la MG218 y la MG317. Se demostró que la MgPa se agrupa en los organelos terminales y permite la adherencia a muchas células epiteliales, espermatozoides, eritrocitos y superficies artificiales.

### 2. Variación antigénica (2)

La variación de los antígenos de superficie de los

mycoplasmas genitales explica en parte la evasión a la respuesta inmune del huésped y puede estar asociada con la persistencia de estos organismos en sitios invasivos. Un subconjunto de elementos de DNA repetitivos homólogos al gen de la adhesina MgPa conocidos como MgPars que están dispersos en nueve loci del genoma del *M. genitalium* pueden servir como secuencias donadoras que pueden recombinar en dos o tres genes codificados por el operón MgPa, lo que contribuye a la variación de la proteína codificada por el gen MgPa.

### 3. Producción de enzimas (2)

*M. genitalium* tiene una nucleasa asociada a la membrana dependiente de calcio con la habilidad de degradar los ácidos nucleicos del huésped que sirven como fuente de precursores de nucleótidos para el crecimiento y para procesos patogénicos. Las enzimas también cumplen un rol importante en la patogénesis de enfermedades por mycoplasmas en el establecimiento de la colonización y en la inducción de respuesta inflamatoria y en el daño tisular del huésped.

### 4. Localización intracelular facultativa (2)

La habilidad de los mycoplasmas para sobrevivir dentro de las células huésped es una característica significativa que puede ayudar a explicar la naturaleza crónica de muchas infecciones causadas por estos y la persistencia de los portadores asintomáticos. La localización intracelular de muchos mycoplasmas genitales (e.g. *M. hominis*, *M. fermentans*, *M. penetrans*, *M. genitalium*) ha sido demostrada claramente en distintos tipos de células humanas. Esto puede en parte explicar las dificultades para la resolución de la infección en pacientes que reciben varios esquemas de tratamiento antibiótico altamente activo con una mejoría temporal y luego una recaída.

### 5. Capacidad de inducir la respuesta inmune innata del huésped

El primer paso para la colonización e infección es La estimulación y supresión de las células inmunes

del huésped (linfocitos, monocitos y macrófagos) a través de la inducción de la producción de citoquinas tiene un rol significativo en la patogénesis (2). La unión de los receptores de las células epiteliales del huésped al *M. genitalium* (3) y sus lipoproteínas desencadenan señales inflamatorias agudas a través de los sensores de la respuesta inmune innata que tienen alta expresión en estas células. Esto resulta en la activación de señales pro-inflamatorias incluyendo quimioquinas potentes, lo que finalmente resulta en el reclutamiento de leucocitos en el sitio de infección. Sin embargo, la totalidad de los factores que resultan en la evasión inmune no están claros y el rol de los anticuerpos y la inmunidad celular requieren mayores estudios.

tanto en hombres como en mujeres y de manera muy rara manifestaciones extragenitales. Uno de los principales puntos a tener en cuenta es la colonización silenciosa que pueden causar, con rol patogénico potencial que pueden resultar en consecuencias a largo plazo en ambos sexos (2).

## Infección urogenital en hombres

En la siguiente tabla se resumen los principales cuadros clínicos en hombres con la evidencia que apoya la asociación de cada uno con los mycoplasmas genitales, sobre todo con el *M. genitalium*:

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los mycoplasmas genitales pueden causar enfermedad del tracto urogenital inferior y superior

**TABLA 1. RESUMEN EVIDENCIA DE INFECCIÓN UROGENITAL POR MYCOPLASMAS EN HOMBRES (2,3)**

CUADRO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS	ASOCIACIÓN FINAL
<b>Uretritis aguda no gonocócica (UNG)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>M. genitalium</i> desde principio de los 90s aumentó su detección con la disponibilidad de los test de ácidos nucleicos, por la dificultad de aislarlo en cultivos (25% vs 8,5% en hombres sin UNG). Ahora es una ETS establecida y una causa de uretritis aguda</li> <li>El de mayor asociación con UNG ni por <i>C. trachomatis</i>, se encontró en más de un tercio de hombres con esta infección</li> <li>Meta-análisis de 19 estudios (2004) de pacientes con UNG estaba presente en 21% pacientes vs 7% sin UNG</li> <li>Meta-análisis de 37 estudios (hasta 2010) OR 5,5 de UNG y OR acumulado de 7,6 para UNG ni por <i>C. trachomatis</i></li> </ul>	<b>CAUSANTE</b>
<b>Epididimitis, orquitis y prostatitis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La epididimitis aguda se asocia con frecuencia a uretritis, que puede ser causada por <i>M. genitalium</i> o por <i>U. urealyticum</i></li> <li>Estudio de uso de antibióticos <i>M. genitalium</i> puede causar epididimitis aguda y también es prevalente en hombres con prostatitis, sobre todo si recibieron tratamiento inefectivo</li> </ul>	<b>CAUSANTE</b>
<b>Balanitis y postitis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un estudio de 114 hombres con UNG sintomática encontró <i>M. genitalium</i> como agente causal en contexto de epididimitis</li> </ul>	<b>POSIBLE</b>
<b>Uretritis crónica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>M. genitalium</i> se ha demostrado después de tratamiento con doxiciclina hasta en 40% de pacientes con UNG persistente o recurrente, con un OR acumulado de 26 de uretritis persistente cuando este es el agente causante</li> </ul>	<b>CAUSANTE</b>
<b>Infertilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La prevalencia de mycoplasmas genitales es mayor en hombres infértiles vs fértiles. Aunque menor prevalencia de <i>M. genitalium</i> en comparación con <i>M. hominis</i> y <i>U.urealyticum</i></li> </ul>	<b>POSIBLE</b>

## Infeción urogenital en mujeres

En mujeres, el rol patogénico es menos definitivo que en hombres, aunque puede ser encontrado a nivel de vagina, cérvix y endometrio y de manera similar a las infecciones por *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* puede cursar de manera asintomática. Puede ser detectado del 10% al 30% de mujeres con cervicitis clínica, con varios estudios que han demostrado que este germen es más común en mujeres con cervicitis que aquellas que no la tienen (5). En la siguiente

tabla se resumen los principales cuadros clínicos en mujeres con la evidencia que apoya la asociación de cada uno con los mycoplasmas genitales, sobre todo con el *M. genitalium*:

**TABLA 2. RESUMEN EVIDENCIA DE INFECCIÓN UROGENITAL POR MYCOPLASMAS EN MUJERES (2,3)**

CUADRO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS	ASOCIACIÓN FINAL
<b>Vaginosis Bacteriana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>M. genitalium</i> no se ha visto asociado a este cuadro clínico, <i>M. hominis</i> en mayor frecuencia y número, aprovecha entorno generado por <i>Gardnerella vaginalis</i></li> </ul>	<b>NO CAUSANTE</b>
<b>Cervicitis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>M. genitalium</i> es el único mycoplasma asociado a cervicitis. 70% de riesgo atribuible</li> <li>Se ha aislado en el 10% de mujeres con cervicitis, exudado cervical y leucocitosis</li> <li>La correlación es igual de alta que la que tiene con <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i></li> </ul>	<b>CAUSANTE</b>
<b>Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etiología polimicrobiana, con <i>C. trachomatis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> en 1/3 de casos ☐ Sin embargo, <i>M. genitalium</i> tiene relación independiente y causal pues la PCR positiva se relacionó con 3 veces mayor riesgo de endometritis incidental en un seguimiento a 30 días después del inicial</li> <li>El porcentaje en el cual se ha aislado la <i>M. genitalium</i> en mujeres con EPI varía de acuerdo con el contexto, con reportes de entre 2% al 22% (promedio 10%), con evidencia inconsistente para la asociación entre los anticuerpos contra <i>M. genitalium</i> y el desarrollo de EPI</li> <li>Mayor detección en el cérvix y endometrio de las mujeres con EPI y se ha asociado con el desarrollo de endosalpingitis en primates no humanos después de que se les ha inoculado</li> <li>Cuadros asintomáticos de infección por <i>M. genitalium</i> al igual que lo que sucede con <i>C. trachomatis</i>, se asocian con mayor riesgo de EPI silenciosa</li> <li>Estudio en Australia (2018) encontró que 5,5% de los casos EPI se asociaron a <i>M. genitalium</i> sin encontrar aislamiento de otro germen, con cuadro clínico similar al causado por <i>C. trachomatis</i>, aunque con menor reporte de sangrado post-coital (OR 0,42 IC 95% 0, 18 – 0,98) y mayor de dolor abdominal bajo (OR 2,36 IC 95% 1,29 – 4,28)</li> </ul>	<b>CAUSANTE (en menor frecuencia que <i>C. trachomatis</i>)</b>
<b>Infertilidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pocos estudios de seroprevalencia han encontrado que mujeres con infertilidad de causa tubárica son más propensas a tener anticuerpos contra <i>M. genitalium</i> que las mujeres fértiles</li> <li>22% vs 6% de anticuerpos contra <i>M. genitalium</i> en mujeres con infertilidad de causa tubárica vs infertilidad sin causa tubárica</li> <li>Se han descrito asociaciones con embarazo ectópico y dolor pélvico crónico</li> </ul>	<b>POSIBLE</b>

## DIAGNÓSTICO

Las guías europeas y australianas recomiendan realizar pruebas diagnósticas sólo en individuos sintomáticos como en hombres con síntomas sugestivos de UNG y mujeres con EPI y considerar realizarlos en pacientes con otros síndromes clínicos, como cervicitis, epidídimo-orquitis y proctitis (4). Otras recomendaciones incluyen realizar pruebas para *M. genitalium* sólo en pacientes con pruebas negativas para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* o a quienes no respondan al tratamiento empírico de primera línea. En pacientes con síntomas persistentes o recurrentes es importante el diagnóstico diferencial con *Trichomonas vaginalis* y virus herpes simple(6).

El *M. genitalium* es un organismo de crecimiento lento, por lo que el cultivo puede tomarse hasta 6 meses y sólo unos pocos laboratorios en el mundo tienen la capacidad de obtener aislamientos clínicos (5). Así mismo, es extremadamente sensible a condiciones ambientales adversas, en particular al calor y a la resequedad, sin poder sobrevivir fuera del huésped por largo tiempo (2).

Es por esto que el método preferido es la prueba de ácidos nucleicos realizados en orina, o por hisopados uretrales, vaginales y cervicales o a través de biopsias endometriales, usando PCR por técnicas moleculares que han sido desarrollados para todos los mycoplasmas genitales de importancia clínica (2,5).

Hasta el 2015 no existía una prueba diagnóstica aprobada por la FDA para el *M. genitalium* en los Estados Unidos. (5). Sin embargo, en la actualidad ya se cuenta con un test de ácidos nucleicos (NAAT – nucleic acid amplification testing) con estas condiciones conocido como Aptima™ Mycoplasma genitalium (Hologic, Inc) y el test cobas® TV/MG (Roche diagnostics)(6). En contextos de investigación, además de PCR cualitativas, se dispone de PCR cuantitativas lo que ha permitido la asociación entre la carga del *M. genitalium* con los signos y síntomas (2).

No existen pruebas serológicas que hayan sido estandarizadas y estén comercialmente disponibles, por lo que no pueden recomendarse de manera

rutinaria. Así mismo, la interpretación de pruebas serológicas está limitada por la presencia de mycoplasmas genitales en personas saludables y por la reactividad cruzada del *M. genitalium* con *M. pneumoniae*, sin embargo, son de utilidad en estudios epidemiológicos y de investigación. Para el caso de *M. genitalium* existe una prueba serológica basada en una proteína de membrana asociada a lípidos sin reactividad cruzada evidente, que se ha desarrollado como método de evaluación en las evaluaciones de enfermedades tubéricas y EPI causadas por este germen (2).

## TRATAMIENTO

Los antibióticos que están diseñados para bloquear la biosíntesis de la pared celular son inefectivos contra los mycoplasmas, pues carecen de pared celular (ej. Beta-lactámicos incluyendo penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos), así como los glicopéptidos. También son resistentes de manera innata a la rifampicina, sulfonamidas y trimetropin (2,5).

Teniendo en cuenta las dificultades con test de susceptibilidad fenotípica, los test genotípicos para detectar mutaciones asociados a resistencia se usan de manera más frecuente para predecir resistencia antimicrobiana de las especies. Las tasas de resistencias a las opciones de tratamiento de primera y segunda línea (azitromicina y fluoroquinolonas) están aumentando a nivel mundial, lo que es preocupante teniendo en cuenta las pocas opciones disponibles de tratamiento actual (3)

El tratamiento del *M. genitalium* suele darse en el contexto del manejo sindromático de la uretritis, cervicitis y de la EPI (5).

En el contexto de EPI, es de resaltar que los esquemas se basan en antibióticos que no son efectivos contra este germen, por lo que se debe considerar agregar medicamentos específicos en casos de EPI que no respondan a la terapia en los primeros 7 a 10 días. Si está disponible se puede utilizar una prueba específica para la detección de *M. genitalium* y si se comprueba su presencia un régimen con moxifloxacina 400 mg al día por 14 días ha sido efectivo para erradicarlo.

## PATRONES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

### MACRÓLIDOS (Azitromicina)

Los patrones de resistencia de los mycoplasmas genitales asociados a los macrólidos se asocian con mutaciones en el gen *Rna 23S* y pueden ocurrir en una sola base, con pérdida mínima del fitness del organismo, lo que le permite continuar con la transmisión de la mutación (2).

Los factores de riesgo para la resistencia asociada a macrólidos incluyen una ETS reciente, coinfección con otra ETS y uso de antibióticos en los 30 días previos. El uso de azitromicina como tratamiento estándar para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* se ha asociado con altas tasas de resistencia a macrólidos en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) (6).

La azitromicina ha sido la primera línea de tratamiento en varias guías, con una tasa de cura de 85-95% para infecciones susceptibles que ha ido en disminución, llegando a 40% en ensayos clínicos más recientes (2). En el momento se reportan tasas de resistencia a nivel mundial del 30 – 100%, con una gran variabilidad de acuerdo con el contexto y con la primera detección en Australia en 2008. En Reino Unido la resistencia a macrólidos ha llegado a 82,4% en especímenes recibidos por laboratorios a nivel nacional (3)

Con el esquema de tratamiento más largo (dosis inicial de 500 mg seguida por 250mg día por 4 días) se ha logrado una mayor tasa de cura. Sin embargo, en algunos contextos aproximadamente 50% de todas las infecciones por *M. genitalium* son causadas por cepas que ya son resistentes (3,5).

Un meta-análisis realizado en 2015 sobre la eficacia del tratamiento con 1 gr de azitromicina mostró una eficacia acumulada de 77,2%, sin embargo, con una heterogeneidad considerable en el estudio. Así mismo, se observa que la cura microbiológica era mayor para estudios realizados antes del 2009 (85,3% IC 53,3% – 90,8%) vs después del 2009 (67% IC 57 – 76,9%) lo que muestra las tendencias de mayor resistencia. Otro meta-análisis más reciente del 2018 que comparó una dosis única de 1 gr vs 5 días de tratamiento (500 mg el día 1, luego 250 mg al día por 4 días) mostró que 13,3% (47/352)

de pacientes tratados con 1 gr siguieron positivos para *M. genitalium* vs 3,7% (3/82) con 5 días de tratamiento (3). Las infecciones que persistieron a pesar del tratamiento tendieron a tener una mayor carga bacteriana pre-tratamiento que aquellos que se curaron (log10 promedio 4,6 versus log10 3,2 p=0.002).

### FLUOROQUINOLONAS (Moxifloxacin)

La resistencia a las quinolonas se ha asociado con las mutaciones en los genes que codifican para la DNA girasa y/o topoisomerasa IV (2). La DNA girasa está compuesta de *GyrA* y *GyrB*, con la resistencia dada por alteraciones en las topoisomerasas, sobre todo por sustitución de aminoácidos en la región determinante de resistencia a quinolonas (QRDR) del gen *parC* y mutaciones en *gyrA* (3).

Varias guías recomiendan la moxifloxacin como segunda línea de tratamiento, sin embargo, la resistencia va en aumento con tasas de cura de 96% antes de 2010 llegando hasta 89% después del 2010, con los primeros casos de resistencia identificados en Australia (3). La moxifloxacin ha sido usada para tratar *M. genitalium* de manera exitosa en hombres y mujeres con fallas de tratamiento previas, con tasas de cura del 100% en reportes iniciales. Sin embargo, se ha usado en pocos casos y no se ha probado en ensayos clínicos (5).

Una revisión de la literatura realizada en 2015 la levofloxacin y ofloxacin tuvieron menos tasas de cura que las fluoroquinolonas de cuarta generación (incluyendo moxifloxacin, gatifloxacin y sitafloxacin). Un meta-análisis de estudios observacionales comparó la eficacia de duraciones de tratamiento de 7 y 10 días para la moxifloxacin sin encontrar diferencias significativas (6)

Un estudio realizado en EEUU en una clínica de VIH encontró una prevalencia de *M. genitalium* en frotis urogenital y rectal en HSH en 10,8% y 4,6% respectivamente, con mutaciones QRDR en 26,7% (4/15) y 40% (4/10) respectivamente. En Europa la

resistencia es menos común, con la primera línea de cepas resistentes reportadas en Londres en 2011, sin embargo, estas cepas no tuvieron resistencia a macrólidos y pudieron ser exitosamente tratadas con azitromicina (3).

## TETRACICLINAS (Doxiciclina)

Las mutaciones que explican la resistencia de los mycoplasmas genitales a las tetraciclinas se asocian a la presencia del elemento genético móvil tet (M)(2), lo cual no ha sido demostrado para el *M. genitalium*, para el cual las mutaciones que explican la resistencia a doxiciclina no ha sido bien estudiada. Este germen es relativamente resistente a este grupo de antibióticos (tasa cura menos del 60%) (3).

Los resultados del tratamiento de *M. genitalium* con doxiciclina son variables. Se ha usado como tercera línea después de falla en el tratamiento con azitromicina y la moxifloxacina y en estos casos la erradicación ha ocurrido en aproximadamente 30% de los casos. El más reciente de 3 ensayos clínicos realizados comparando una dosis única de azitromicina con doxiciclina no encontró diferencia significativa entre esquemas, aunque las tasas de cura clínica después de 3 semanas fueron bajas (63% para azitromicina vs 48% para doxiciclina  $p=0.23$ ), y aún más baja para cura microbiológica (40% para azitromicina vs 30% para doxiciclina  $p=0.41$ ), indicando un aumento en la resistencia a azitromicina (3).

*M. genitalium* sin resistencia a macrólidos, recibieron una dosis de azitromicina oral de 2,5 gr por 4 días (1 gr en día 1 y luego 500 mg al día de día 2 a 4) (6). Los individuos con infección por *M. genitalium* resistente a macrólidos recibieron moxifloxacina oral 400 mg cada día por 7 días. Se realizó un test de cura de 2 a 4 semanas después del tratamiento. La tasa de cura con este esquema fue de 92%, incluso en regiones con resistencia a quinolonas reportada del 15% al 20% (6).

Una clínica en Australia cambió el tratamiento empírico de primera línea para UNG, cervicitis y proctitis a doxiciclina 100 mg dos veces al día por 7 días, y posteriormente, el tratamiento de *M. genitalium* se escogió de acuerdo con el test de resistencia a macrólidos. Para las cepas susceptibles se indicó el esquema extendido (1 gr el primer día y 500 mg cada día por 4 días), y para las cepas resistentes a macrólidos se indicó sitafloxacina (una fluoroquinolona de amplio espectro a dosis de 100 mg 2 veces al día por 7 días). Los resultados mostraron cura microbiológica en 94,8% ( $n=72$ ) en infecciones susceptibles a macrólidos y 92,2% ( $n=154$ ) en cepas resistentes a macrólidos. Se encontró que la doxiciclina reduce la carga bacteriana en orina en el momento de pre-tratamiento (con un promedio de 13-14 dosis tomadas) por 2.6 log<sub>10</sub> (3).

El régimen de tratamiento recomendado para las infecciones por *M. genitalium* se muestra en la siguiente tabla:

## ESQUEMA DE DOS PASOS

Esta aproximación al tratamiento antimicrobiano ha mejorado el éxito del tratamiento en los reportes publicados, lo que ha llevado que este esquema se incluya en las guías de Australia y Reino Unido (3,6). La premisa de este esquema es que el pre-tratamiento con doxiciclina ha demostrado la disminución de la carga bacteriana, haciendo el tratamiento con un segundo medicamento más eficaz. Individuos con un síndrome de ETS recibieron un esquema de doxiciclina 100 mg 2 veces al día de manera empírica y después si se detecta un

**TABLA 3. RESUMEN EVIDENCIA DE TRATAMIENTO PARA INFECCIONES POR M.GENITALIUM POR EL NEW YORK STATE DEPARTMENT OF HEALTH (NYSDOH) (SEPTIEMBRE 2020) (6)**

Régimen Oral	Consideraciones
<b>Moxifloxacina 400 mg cada día por 7 a 14 días.</b> <b>14 días se prefiere para el tratamiento de la EPI.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda para la infección sintomática por <i>M. genitalium</i> confirmada por laboratorio</li> <li>Considerarlo después de una terapia empírica fallida para síndromes de ETS cuando el test diagnóstico para <i>M. genitalium</i> no esté disponible y después de excluir ETSs o que no sean probables la infección por <i>C. trachomatis</i>, <i>T. vaginalis</i> y otras</li> <li>No se recomienda para pacientes en embarazo.</li> </ul>
<b>Azitromicina 1 gr como única dosis Ó 500 mg en el día 1, seguido por 250 mg en días 2, 3, 4 y 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altas tasas de resistencia.</li> <li>La dosis única de azitromicina se consideró superior a doxiciclina, sin embargo, la prevalencia de resistencia ahora es &gt;50% en la mayoría de áreas.</li> <li>Es el único régimen disponible en EEUU que no contiene medicamentos contraindicados en el embarazo.</li> </ul>
<b>Doxiciclina 100 mg 2 veces al día por 7 días, seguido por azitromicina 1 gr en el día 1, luego 500 mg en días 2, 3 y 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso en el esquema de dos pasos cuando la resistencia a los macrólidos no se sospecha o no está confirmada.</li> <li>No para síndromes recurrentes o persistentes.</li> <li>No se recomienda generalmente para pacientes embarazadas.</li> </ul>
<b>Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 7 días, seguida de moxifloxacina 400 mg cada día por 7 a 14 días</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uso en el esquema de dos pasos cuando existe preocupación por resistencia a macrólidos.</li> <li>La resistencia es más común entre HSH e individuos con exposición previa a azitromicina.</li> <li>No se recomienda generalmente para pacientes embarazadas.</li> </ul>
<b>Pristinamicina 1gr 4 veces al día por 10 días (grupo de las estreptograminas)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Una opción cuando hay falla con el tratamiento con macrólidos y moxifloxacina</li> <li>No disponible en EEUU y Canadá</li> </ul>

## SEGUIMIENTO

En contextos donde se tenga disponibilidad para las pruebas para la detección de *M. genitalium*, los pacientes con uretritis, cervicitis persistentes o EPI pueden ser tratados con moxifloxacina. Sin embargo, no se recomiendan las pruebas de cura de rutina en personas asintomáticas (5).

Una prueba para verificar cura (o test of cure) puede ser considerada después de finalizar el tratamiento en pacientes que continúan sintomáticos, sin embargo, el tiempo al cual debe hacerse el test es altamente variable. Guías de Europa, Australia y Reino Unido recomiendan hacerlo después de 2 a 5

semanas después del tratamiento, dado que hacer la prueba muy pronto puede detectar partículas residuales no infecciosas (6).

## MANEJO DE COMPAÑEROS SEXUALES

La infección por *M. genitalium* transmitida por un compañero positivo para este germen se ha demostrado en 48,2% de mujeres, 31% de hombres heterosexuales y 41,7% de HSH en un estudio de corte transversal de pacientes con síntomas que asistían en una clínica de salud sexual de Melbourne (3). Algunas guías recomiendan realizar test y tratar solo a las parejas sexuales actuales para prevenir la reinfección del caso índice, en contraste con otros patógenos causantes de ETS donde la búsqueda de contactos y el tratamiento de todos los contactos sexuales de los 3 meses previos se recomienda para disminuir la transmisión y la carga de enfermedad en la comunidad (3)

Las parejas sexuales deben ser manejados de acuerdo con las guías para los pacientes con UNG, cervicitis y EPI. Si se dispone de pruebas específicas para la detección de *M. genitalium* se pueden usar para dirigir el tratamiento (5). No hay evidencia suficiente para definir si los compañeros deben recibir tratamiento sin realización de pruebas o si deben ser tratados sólo si la infección se confirma por un test, sin embargo, ahora que existe un test aprobado por la FDA, se ha considerado razonable tratar únicamente a los compañeros con resultados positivos (6)

## POBLACIONES ESPECIALES

### Población con VIH

Deben recibir el mismo tratamiento que las personas sin la infección (5). Aunque la infección por *M. genitalium* se ha asociado con la diseminación viral desde el cérvix en estudios pequeños de mujeres con VIH en Kenia y Zimbabwe, la evidencia sobre un aumento de la transmisión es insuficiente (6).

### Pacientes embarazadas

Los mycoplasmas genitales también pueden transmitirse verticalmente desde la madre a sus hijos, durante la gestación o en el parto. Para el caso de *Ureaplasma spp.* y *M. hominis* se han identificado al menos 3 rutas: 1) de manera ascendente desde el tracto genital bajo causando infección intrauterina e invasión del saco amniótico, 2) por vía hematógica a través de la infección placentaria por el compromiso de los vasos umbilicales, y 3) en el paso por el canal del parto (2). La tasa de transmisión vertical es de 18% - 55% entre los nacidos de madres colonizadas y tiende a no persistir, disminuyendo a medida que los neonatos se hacen mayores (2).

La moxifloxacina y doxiciclina están generalmente dentro de los medicamentos no recomendados en el embarazo, por lo que se puede considerar un tratamiento únicamente con azitromicina. Dadas las altas tasas de resistencias, se recomienda un proceso de decisión compartido teniendo en cuenta los riesgos de una infección por *M. genitalium* no tratada durante el embarazo con los posibles efectos adversos asociados con los antibióticos que no se usan generalmente en esta etapa (6).

En el momento no existe evidencia suficiente acerca de las complicaciones del embarazo y los beneficios del tratamiento para realizar o no tamizaje en pacientes embarazadas asintomáticas. Sin embargo, un meta-análisis del 2015 sugirió asociaciones significativas con parto pretérmino y aborto espontáneo, así como un riesgo de infertilidad elevado pero no estadísticamente significativo (6).

### Personas transgénero

No existe evidencia suficiente para esta población, dado que no se ha evaluado la muestra y el sitio de toma óptimos para el diagnóstico de la sensibilidad óptima, así como tampoco existen datos suficientes para reafirmar una recomendación para el diagnóstico o tratamiento en individuos asintomáticos transgénero (6).

# BIBLIOGRAFÍA

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. Ninth. Vol. 9. New York, NY: Elsevier Inc.; 2021. 1–987 p.
2. Singh SK. Diagnostics to pathogenomics of sexually transmitted infections. First. Diagnostics to Pathogenomics of Sexually Transmitted Infections. Varanasi, India: Wiley Blackwell; 2018. 1–392 p.
3. Gnanadurai R, Fifer H. Mycoplasma genitalium: A review. Microbiol (United Kingdom). 2020;166(1):21–9.
4. Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. Mycoplasma y Ureaplasma. In: Microbiología Médica. 2006. p. 443–7.
5. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis S and T prevention, Prevention D of S. Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines. J Miss State Med Assoc. 2015;56(12):372–5.
6. Dimarco DE, Urban MA. Guidance on Screening, Diagnosis, and Treatment of Mycoplasma genitalium. NYSDOH AIDS Inst Guid. 2020;1–10.