

M^a Ángeles Orellana Miguel¹,
M^a Luisa Gómez-Lus Centelles²

¿Qué tratamiento empírico es el más adecuado en pacientes con uretritis?

¹ Laboratorio Centro de Especialidades Periféricas. Pontones. Área 11. Madrid

² Departamento de Medicina (Área Microbiología). Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Objetivo. Conocer el tratamiento empírico más adecuado de uretritis, en pacientes de la zona Centro de Madrid.

Métodos. Se analizó el exudado uretral de 2.021 hombres entre Enero 2003-Diciembre 2007. Además de los cultivos tradicionales se determinó la presencia de *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis* y *Herpes simplex*. La sensibilidad de *Neisseria gonorrhoeae* y *Haemophilus* spp. se realizó mediante el método de difusión en disco y la sensibilidad de *U. urealyticum* mediante *Mycoplasma* IST2.

Resultados. El porcentaje de muestras positivas fue de 30,6%. Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron: *U. urealyticum* 9,9%, *N. gonorrhoeae* 7,4%, *C. trachomatis* 5,1% y *Haemophilus* spp 3,8%. La resistencia de *N. gonorrhoeae* en el primer periodo fue: penicilina 11,8%, tetraciclina 5,9%, ciprofloxacino 8,8% y presencia de betalactamasas 11,8%. En el segundo periodo: penicilina 9,7%, amoxicilina/ácido clavulánico 1,4%, tetraciclina 8,3%, ciprofloxacino 23,6% y presencia de betalactamasas 10,5%. La resistencia a ciprofloxacino en no HSH (hombres que tienen relaciones sexuales con hombres) 20% y en HSH 56,2% ($p < 0,05$). La resistencia de *Haemophilus* spp en el primer periodo fue: ampicilina 38,2%, amoxicilina/ácido clavulánico 8,8%, claritromicina 35,3%, cotrimoxazol 64,7%, cefuroxima 5,9%, ciprofloxacino 8,8%, tetraciclina 12,1% y presencia de betalactamasas 26,5%. En el segundo periodo: presencia de betalactamasas 41,9%, ampicilina 53,1%, amoxicilina/ácido clavulánico 9,4%, cefuroxima 9,4%, claritromicina 18,7%, tetraciclina 34,4%, ciprofloxacino 15,6% y cotrimoxazol 68,7%. La resistencia de *U. urealyticum* fue: 80,7% ciprofloxacino, 32,4% ofloxacino, 17,5% eritromicina, 9,6% azitromicina, 3,5% tetraciclina y 0,8% doxiciclina.

Conclusiones. *N. gonorrhoeae* presentó mayor resistencia a

tetraciclina y ciprofloxacino en el segundo periodo, siendo estadísticamente significativo para ciprofloxacino ($p < 0,05$). La resistencia a quinolonas fue más elevada en HSH. *Haemophilus* spp presentó mayor resistencia a ampicilina, ciprofloxacino y tetraciclina en el segundo periodo; siendo significativo para tetraciclina ($p < 0,05$). *U. urealyticum* presentó elevada resistencia a ciprofloxacino (80,7%) y ofloxacino (32,4%) y baja para doxiciclina (0,8%) y tetraciclina (3,5%).

Palabras clave: uretritis, atención primaria, resistencia a antimicrobianos, tratamiento empírico, *N. gonorrhoeae*.

Which is the best empirical treatment in patients with urethritis?

ABSTRACT

Objective. To know the best empirical treatment of urethritis in patients at the City Center of Madrid.

Methods. 2.021 urethral exudates were analyzed in men between January 2003-December 2007. In addition to the traditional cultures, it was determined the presence of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis* and *Herpes simplex*. The susceptibility of *N.gonorrhoeae* and *Haemophilus* spp was performed by disk diffusion method and *U. urealyticum* by *Mycoplasma* IST.

Results. The percentage of positive samples was: 30.6%. The most frequently isolated microorganisms were: *U. urealyticum* 9.9%, *N. gonorrhoeae* 7.4%, *C. trachomatis* 5.1% and *Haemophilus* spp 3.8%. The resistance of *N. gonorrhoeae* in the first period was: penicillin 11.8%, tetracycline 5.9%, ciprofloxacin 8.8% and presence of betalactamase 11.8%. In the second period: penicillin 9.7%, amoxicillin/clavulanic acid 1.4%, tetracycline 8.3%, ciprofloxacin 23.6% and presence of betalactamase 10.5%. Resistance to ciprofloxacin in non-MSM (men having sex with men) was 20% and in MSM 56.2% ($p < 0.05$). Resistance of *Haemophilus* spp in the first period was: 38.2% ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid 8.8%, clarithromycin 35.3%, cotrimoxazole 64.7%, cefuroxime 5.9%, ciprofloxacin 8.8%, tetracycline 12.1% and presence of betalactamase 26.5%. In the second period:

Correspondencia:
M^a Ángeles Orellana Miguel
Laboratorio Centro de Especialidades Periféricas. Pontones. Área 11. Madrid
Ronda de Segovia 52. 28005 Madrid
Tfno: 913667559
E-mail: m.a.orellana@jv.e.telefonica.net

presence of betalactamase 41.9%, ampicillin 53.1%, amoxicillin/clavulanic acid 9.4%, cefuroxime 9.4%, clarithromycin 18.7%, tetracycline 34.4%, ciprofloxacin 15.6%, and cotrimoxazole 68.7%. Resistance of *U. urealyticum* was: ciprofloxacin 80.7%, ofloxacin 32.4%, erythromycin 17.5%, azithromycin 9.6%, tetracycline 3.5% and doxycycline 0.8%.

Conclusions. *N. gonorrhoeae* showed a level of resistance to tetracycline and ciprofloxacin higher in the second period, being significant for ciprofloxacin ($p < 0.05$). Quinolone resistance was higher in MSM. *Haemophilus* spp showed a level of resistance to ampicillin, ciprofloxacin and tetracycline higher in the second period, being significant for tetracycline ($p < 0.05$). *U. urealyticum* showed high level of resistance to ciprofloxacin (80.7%) and ofloxacin (32.4%) and low level of resistance to doxycycline (0.8%) and tetracycline (3.5%).

Key words: urethritis, primary assistance, antimicrobial resistance, empirical treatment, *N.gonorrhoeae*.

INTRODUCCION

La uretritis es el síndrome más común dentro de las infecciones de transmisión sexual (ITS)¹. Los factores de riesgo están asociados a hombres entre 20-35 años, con parejas sexuales múltiples y comportamiento sexual de alto riesgo. Igualmente presentan mayor riesgo las mujeres jóvenes en edad reproductiva, menores de 20 años, con múltiples compañeros sexuales y con antecedentes de ITS^{2,3}.

Los microorganismos más frecuentemente productores de uretritis son *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*⁴ seguidos de otros microorganismos, como *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus* spp, etc; cuya etiología como productores de uretritis es más controvertida.

N. gonorrhoeae desarrolla rápidamente resistencia a antimicrobianos, por mecanismos tanto cromosómicos como plasmídicos, por lo que es necesario tener información de la sensibilidad de las cepas aisladas⁴. La prevalencia de resistencias a fluoroquinolonas se ha incrementado en Asia, las islas del Pacífico (como Hawaii), California y entre hombres homosexuales (HSH) de algunas ciudades de Estados Unidos^{5,6}. En España la primera cepa resistente a quinolonas se detectó en el año 2002⁷ y desde entonces se han detectado cepas resistentes en diferentes regiones⁸. También en España están apareciendo cepas de gonococos resistentes a azitromicina, que están limitando su uso en el tratamiento simultáneo de la infección por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*⁴.

La uretritis por *C. trachomatis* es la ITS más frecuente en Estados Unidos⁹ así como en los países europeos con vigilancia epidemiológica¹⁰. Esta infección se ha tratado tradicionalmente con tetraciclina, doxiciclina o eritromicina durante 7 días, siendo azitromicina 1g en una sola dosis igual de eficaz¹¹.

La uretritis por *U. urealyticum* se trata preferentemente con un macrólido, siendo las tetraciclinas y quinolonas una alternativa, aunque se han descrito resistencias¹¹.

A veces, en Atención Primaria es necesario realizar trata-

miento empírico, bien por falta de accesibilidad a las pruebas diagnósticas, por la necesidad de un tratamiento precoz o por la posibilidad de no poder realizar seguimiento del paciente¹². Esto conlleva la necesidad de tener conocimiento de cuales son los microorganismos más prevalentes productores de uretritis en el área, así como sus perfiles de resistencia.

El objetivo de este trabajo es establecer el tratamiento empírico de uretritis más adecuado en pacientes de la zona Centro de Madrid, teniendo en cuenta el perfil de resistencia de los microorganismos más prevalentes del área.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal.

Este estudio se realizó en el Laboratorio del Centro de Especialidades Periféricas (CEP) Pontones, ubicado en la zona Centro de Madrid. Su actividad abarca a los distritos de Centro y Arganzuela. Este CEP ofrece atención médica especializada a una población de 288.584 habitantes (julio 2007) y sirve de apoyo diagnóstico a todas las especialidades integradas en el Centro, y a 14 Centros de Atención Primaria (CAP).

La edad de la población atendida es: 9,67% menores de 13 años, 74,53% entre 14-64 años y 15,79% mayores de 65 años; con un porcentaje de inmigración en el Distrito Centro próximo al 26% y en el Distrito Arganzuela cercano al 12%.

Sujetos de estudio

Se incluyen pacientes varones mayores de 15 años, procedentes de las consultas de Dermatología, Urología y los 14 Centros de Atención Primaria (CAP) adscritos al Centro, con petición de exudado uretral, durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero 2003-Diciembre 2007.

Métodos

La toma de muestra se realizó en el laboratorio, sin haber orinado el paciente por lo menos dos horas antes, con torundas de dracón, las cuales se introducen de 2 a 3 cm en la uretra. Se tomaron 4 torundas, siendo la secuencia de recogida:

1.- Torunda para tinción de Gram.

2.- Torunda para detección de *C. trachomatis*. Entre Enero del 2003 y Mayo del 2007, se realizó mediante inmunocromatografía CHLAMY-CHECK-1 (GRIFOLS, Alecon, Francia), según recomendaciones de la casa comercial y entre Mayo y Diciembre del 2007 mediante amplificación de ácidos nucleicos por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), con el analizador COBAS AMPLICOR® (ROCHE Diagnostics Corporation, Indianápolis, IN).

3.- Torunda para siembra en placas de agar-sangre 5% hemáticas de carnero, agar-chocolate polivitex, agar-chocolate polivitex VCAT3 y SGC2 agar- Sabouraud con gentamicina cloranfenicol (Biomerieux, Lyon, Francia). Las placas de agar-sangre se

incubaron a 37 °C en aerobiosis durante 18-24 horas. Las placas de agar-chocolate y agar-chocolate VCAT3 se incubaron en microaerofilia a 37 °C, durante 48 horas. Las placas de agar-Sabouraud se incubaron durante 48-72 horas a temperatura ambiente. Se consideró aislamiento significativo cuando existía crecimiento de microorganismos productores de ITS y/o cultivo puro de algún microorganismo con diverso grado de implicación en enfermedades genitales y con posible transmisión sexual.

La identificación de las colonias sospechosas de *N.gonorrhoeae* y *Haemophilus* spp se realizó mediante el sistema api NH (Biomerieux, Lyon, Francia), según recomendaciones de la casa comercial y el estudio de sensibilidad mediante el método de difusión en disco.

Los antibióticos estudiados para *N.gonorrhoeae* fueron: penicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ceftriaxona, tetraciclina, ciprofloxacino y claritromicina (para este último antibiótico se utilizó como criterio de sensibilidad, el diámetro de inhibición de *Haemophilus* spp). Los antibióticos estudiados para *Haemophilus* spp fueron: ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, claritromicina, tetraciclina, ciprofloxacino y cotrimoxazol. 22 cepas de *N.gonorrhoeae* fueron además enviadas al Instituto Carlos III (Majadahonda), donde se realizó estudio de sensibilidad mediante dilución en agar, utilizando agar GC. Los antibióticos estudiados fueron: penicilina, tetraciclina, cefoxitina, ceftriaxona, espectinomicina y ciprofloxacino.

La detección de la producción de betalactamasa se realizó por el método de cefalosporina cromogénica (cefinaise, Becton-Dickinson Microbiology Systems, Cockeysille, Md).

La identificación y estudio de sensibilidad del resto de bacterias se realizó mediante el sistema automático MicroScan Walkaway (DADE-Behring, Sacramento, USA) utilizando paneles cromogénicos, siguiendo las recomendaciones de la casa comercial y los criterios de sensibilidad del CLSI.

4.- Torunda para detección de *U. urealyticum* y *M. hominis*. Se realizó mediante el sistema Micoplasma IST2 (Biomerieux, Lyon, Francia), según recomendaciones de la casa comercial. Este método informa de la presencia de *U. urealyticum* y/o *M. hominis*, cuantifica el título de crecimiento ($\leq 10^4$ ó $\geq 10^4$ Unidades Cambiadoras de Color (UCC/ml)) y la sensibilidad a: doxiciclina, josamicina, ofloxacino, eritromicina, tetraciclina, ciprofloxacino, azitromicina y pristinamicina. Se consideró significativo el recuento de $\geq 10^4$ UCC/ml.

5.- Cuando existía lesión sospechosa, se realizó toma para el estudio del virus herpes simplex con el sistema de recogida Viral Pack (Biomedics) y se envió al Hospital 12 de Octubre para realización de cultivo celular.

6.- En pacientes con historia de pareja con infección por *Trichomonas vaginalis*, se realiza visualización directa con suero fisiológico, inmediatamente después de la toma de muestra.

El estudio estadístico se realizó mediante el paquete informático SAS System versión 9.1. (Institute IMC, Cary, NC, USA).

RESULTADOS

Entre Enero 2003 y Diciembre 2007, se analizaron 2.021 exudados uretrales, aislándose algún microorganismo en el 30,6%. Los microorganismos aislados en este periodo aparecen representados en la tabla 1. Se aislaron más de 2 microorganismos por muestra en 42 ocasiones, representando el 2,1% del total de las muestras analizadas y 6,8% de las muestras positivas, siendo el microorganismo más frecuentemente asociado *U. urealyticum* en 28 ocasiones (66,6%). Las asociaciones más frecuentes aparecen representadas en la tabla 2.

Sensibilidad de *N. gonorrhoeae*

Durante el periodo 2003-2005 se recuperaron 34 cepas de *N. gonorrhoeae*. De ellas el 79,4% fueron sensibles a todos los antibióticos testados. Los porcentajes de resistencia obtenidos fueron: penicilina 11,8%, tetraciclina 5,9% y ciprofloxacino 8,8%. No se encontraron resistencias a ceftriaxona, claritromicina ni amoxicilina/ácido clavulánico. Se detectó producción de betalactamasa en el 11,8% de las cepas.

Durante los años 2006 y 2007 se realizó estudio de sensibilidad a 72 cepas, de las cuales el 10,5% fueron productoras de betalactamasa. El 58,3% de las cepas fueron sensibles a todos los antibióticos testados. Los porcentajes de resistencia obtenidos fueron: penicilina 9,7%, amoxicilina/ácido clavulánico 1,4%, tetraciclina 8,3% y ciprofloxacino 23,6%. Todas las cepas fueron sensibles a ceftriaxona y claritromicina (tabla 3).

De las 22 cepas enviadas al Instituto de Salud Carlos III, el 13,6% fueron productoras de betalactamasa. El 4,5% fueron sensibles a todos los antibióticos estudiados. La sensibilidad intermedia (I) a penicilina, tetraciclina y cefoxitina fue: 63,6%, 63,6% y 13,6%, respectivamente. La resistencia (R) a penicilina fue 18,2%, a tetraciclina 18,2% y ciprofloxacino 27,3%. El porcentaje de I+R a penicilina fue del 81,8% y a tetraciclina 81,8%. No se encontraron resistencias frente a ceftriaxona ni espectinomicina.

El porcentaje de resistencia a ciprofloxacino en el grupo de pacientes no HSH fue del 20% y en el grupo HSH 56,2%, siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$).

Sensibilidad de *Haemophilus* spp.

Durante los años 2003-2005 se realizó estudio de sensibilidad a 34 cepas de *Haemophilus* spp, obteniendo una resistencia a ampicilina del 38,2%, amoxicilina/ácido clavulánico 8,8%, claritromicina 35,3%, cotrimoxazol 64,7%, cefuroxima 5,9%, ciprofloxacino 8,8% y tetraciclina 12,1%. Todas las cepas fueron sensibles a cefotaxima. El 26,5% de las cepas fueron productoras de betalactamasa. Durante los años 2006-2007 se analizaron 31 cepas. La producción de betalactamasa fue del 41,9%. El porcentaje de resistencias a los antibióticos estudiados fue: ampicilina 53,1%, amoxicilina/ácido clavulánico 9,4%, cefuroxima 9,4%, claritromicina 18,7%, tetraciclina 34,4%, ciprofloxacino 15,6% y cotrimo-

Tabla 1		Microorganismos aislados en exudados uretrales 2003-2007	
Microorganismo	Total		Positivos
	%	(n)	%
<i>U. urealyticum</i>	9,9	(201)	32,5
<i>N. gonorrhoeae</i>	7,4	(149)	24,1
<i>C. trachomatis</i>	5,1	(104)	16,8
<i>H. parainfluenzae</i>	2,2	(45)	7,3
Enterobacterias	2,2	(45)	7,3
<i>H. influenzae</i>	1,6	(32)	5,2
<i>S. agalactiae</i>	1,3	(26)	4,2
<i>Candida</i> spp	1,0	(20)	3,2
<i>M. hominis</i>	0,6	(12)	1,9
<i>V. herpes simplex</i>	0,6	(12)	1,9
<i>S. aureus</i>	0,5	(11)	1,8
<i>E. faecalis</i>	0,2	(4)	0,6
<i>S. pyogenes</i>	0,1	(3)	0,5

Tabla 2		Asociaciones más frecuentes encontradas en uretritis
Microorganismos	n (%)	
<i>U. urealyticum</i> + <i>C. trachomatis</i>	9 (21,4)	
<i>U. urealyticum</i> + <i>N. gonorrhoeae</i>	8 (19,0)	
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i>	4 (9,5)	
<i>C. trachomatis</i> + <i>Haemophilus</i> spp	4 (9,5)	
<i>N. gonorrhoeae</i> + <i>C. trachomatis</i>	2 (4,8)	
<i>U. urealyticum</i> + <i>Haemophilus</i> spp	2 (4,8)	

zazol 68,7%. Todas las cepas fueron sensibles a cefotaxima. Se detectaron 2 cepas (6,45%), no productoras de betalactamasas y resistentes a ampicilina (BLNAR) (tabla 4).

Sensibilidad de *U. urealyticum*

Se analiza la sensibilidad de 114 *U. urealyticum* detectados durante los años 2006-2007 siendo el 16,6% (19 cepas) sensibles a todos los antibióticos estudiados. Si consideramos resistentes tanto las cepas intermedias (I) como las resistentes (R), obtenemos una resistencia del 80,7% a ciprofloxacino, 32,4% a ofloxacino, 17,5% a eritromicina, 9,6% a azitromicina, 3,5% a tetraciclina y 0,8% a doxiciclina. No se detectó resistencia a josamicina ni pristinamicina. Los patrones de resistencia más frecuentes fueron: I ciprofloxacino, S resto: 24,6% (28 cepas); R ciprofloxacino, I ofloxacino, S resto: 15,8% (18 cepas); R ciprofloxacino, S resto: 10,5% (12 cepas) y R ciprofloxacino, R ofloxacino, S resto: 4,4% (5 cepas)

DISCUSIÓN

La uretritis es el síndrome más frecuente dentro de las Infecciones de Transmisión Sexual y obliga a despistar otras causas de ITS^{13,14}. Los pacientes con este tipo de patología acuden principalmente a los Centros de Atención Primaria (CAP), de ahí la importancia del conocimiento epidemiológico, de prevalencia y de resistencias de los microorganismos aislados; así como la capacidad por parte del Laboratorio, del acceso a las técnicas de referencia, para el diagnóstico de estas infecciones.

En nuestra población los microorganismos más prevalentes fueron *U. urealyticum*, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, encontrándose frecuentemente asociación entre estos microorganismos.

La producción de betalactamasa de las cepas de *N. gonorrhoeae* aisladas en el periodo 2006-2007 fue inferior al periodo 2003-2005 (11,8% versus 10,5%), no siendo esta diferencia significativa. Este porcentaje es inferior al observado por otros autores en España como Perea et al.¹⁵ que fue del 15,7% y muy inferior a Berrón et al.¹⁶ con un 37,5%. Kobayashi et al.¹⁷ en Japón observan una disminución en la frecuencia de producción de betalactamasa del 7,3% en 1995 al 1% en 1998 y 1999, sin embargo encontró un aumento de incidencia de resistencia a penicilina del 8,2% en 1997 al 14,9% en 1999. También, Arreaza et al.¹⁸ en un estudio sobre la actividad de 6 antimicrobianos frente a *N. gonorrhoeae* en España entre 1983-2001, encuentran una disminución del porcentaje de producción de betalactamasa del 52,8% en el periodo 1993-4 al 7,2% en el periodo 1997-8 ($p < 0,01$).

El porcentaje de resistencia obtenido al realizar el estudio de sensibilidad mediante el método de difusión en disco, frente a penicilina, fue inferior en el segundo periodo de estudio (11,8% versus 9,7%), no siendo esta diferencia significativa ($p = 0,3703$). Se observa un mayor porcentaje de resistencia frente a tetraciclina y ciprofloxacino en el segundo periodo de tiempo frente al primero (5,9% versus 8,3% para tetraciclina y 8,8% versus 23,6% para ciprofloxacino), siendo este incremento significativo para ciprofloxacino ($p < 0,05$). No se encontraron cepas resistentes a ceftriaxona ni claritromicina en los 2 periodos del estudio.

Entre las cepas enviadas al Instituto de Salud Carlos III, los porcentajes de resistencia a penicilina y tetraciclina son similares a los de Berrón et al.¹⁶ durante 1992-1999, que obtienen un porcentaje de sensibilidad del 15,0% y 13,5%, respectivamente. Sin embargo, en este periodo de tiempo, no encuentran resistencias frente a ciprofloxacino y solo un 5,2% de cepas con sensibilidad I a cefoxitina. Arreaza et al.¹⁸ también en España encuentran un aumento de resistencia a penicilina del 14,3% en 1983-4 al 56,3% en 1993-4, disminuyendo en el 2001 al 16,5%. Sin embargo observaron un aumento constante de cepas con sensibilidad I, que pasó del 33,3% en 1993-4 al 72,2% en 1999-2000 ($p < 0,01$). No encontraron resistencias a cefoxitina, pero si un porcentaje variable anualmente de cepas con sensibilidad I, siendo en 1997-8 cuando obtuvieron el mayor porcentaje (16,3%), similar al obtenido en nuestras cepas. Es-

Tabla 3			
Porcentaje de resistencia de <i>N. gonorrhoeae</i> en los dos periodos del estudio			
Antibiótico	Periodo	Periodo	Valor p
	2003-2005 (34)	2006-2007 (72)	
Penicilina	11,8	9,7	ns
Amoxicilina/ ácido clavulánico	0	1,4	ns
Ceftriaxona	0	0	-
Tetraciclina	5,9	8,3	ns
Ciprofloxacino	8,8	23,6	<0,05
Claritromicina	0	0	-
Betalactamasa	11,8	10,5	ns

ns = no significativo

Tabla 4			
Porcentaje de resistencias de <i>Haemophilus</i> spp en los dos periodos de tiempo			
Antibiótico	Periodo	Periodo	Valor p
	2003-2005 (34)	2006-2007 (31)	
Ampicilina	38,2	53,1	ns
Amoxicilina/ácido clavulánico	8,8	9,4	ns
Claritromicina	35,3	18,7	ns
Cefuroxima	5,9	9,4	ns
Cefotaxima	0	0	-
Ciprofloxacino	8,8	15,6	ns
Cotrimoxazol	64,7	68,7	ns
Tetraciclina	12,1	34,4	<0,05

ns = no significativo

tos mismos autores encuentran para tetraciclina, oscilaciones en el porcentaje de resistencias, en diferentes periodos del estudio, pasando del 12,0% en el periodo 1983-4 al 1,8% en 1989-90, 41,7% en 1995-6 y 32% en el 2001. El porcentaje de cepas con sensibilidad a tetraciclina varió del 60,7% en 1991-2 al 37,0% en el 2001 ($p < 0,01$). Encuentran la primera cepa resistente a ciprofloxacino en el año 2000, aumentando esta resistencia al 9,9% en el 2001, no encontrando resistencias a ceftriaxona ni espectinomicina.

En EEUU en un estudio de vigilancia de resistencias frente a *N. gonorrhoeae* durante 16 años (1988-2003), observan una disminución de resistencia a penicilina del 19,6% en 1991 al 6,5% en 2003, coincidiendo con la interrupción de este antibiótico en el tratamiento de esta infección¹⁹, también observan

una disminución de resistencia a tetraciclina del 25,8% en 1997 al 14,4% en 2003. Estos autores encuentran la primera cepa resistente a fluoroquinolonas en 1991, siendo el 0,4% de las cepas resistentes en 1999 y el 4,1% en el 2003.

The Australian Gonococcal Surveillance Programme ha informado de un aumento de resistencia a penicilina a nivel nacional del 38%²⁰, oscilando entre el 24% en la zona Oeste y el 54% en New South Wales. Respecto a ciprofloxacino, obtienen una resistencia del 49% de todos los aislados. Todas las cepas fueron sensibles a espectinomicina y aproximadamente el 1% de los aislados mostraron disminución de la sensibilidad a ceftriaxona (CMI $\geq 0,06$ mg/L) y un bajo porcentaje de resistencias a azitromicina.

The European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) Programme en 2004, en un estudio realizado en 12 países de Europa Occidental obtiene un porcentaje de resistencia a penicilina del 21,3%, a ciprofloxacino del 30,9% y a tetraciclina del 59,8%; también se ha documentado un porcentaje de resistencia a azitromicina mayor del 5% y 3 de las 965 muestras analizadas presentaron un bajo nivel de resistencia a ceftriaxona²¹; siendo varios los estudios de diferentes países que observan esta disminución de sensibilidad²⁰⁻²³.

El porcentaje de resistencia a quinolonas fue significativamente más elevado en HSH que en heterosexuales (56,2% vs 20%) ($p < 0,05$). El CDC en su guía clínica del 2006²⁴ informa que en el 2004, el 6,8% de cepas recogidas por el CDC's Gonococcal Isolated Surveillance Project (GISP) fueron resistentes a ciprofloxacino; siendo más frecuentes en HSH que heterosexuales (23,9% vs 2,9%); e indicando que no se deben utilizar quinolonas para el tratamiento de gonorrea en HSH. Sin embargo, Ota et al.²⁵ en Ontario encontró un aumento de la resistencia a quinolonas del 4% al 28% entre el 2002 y 2006 observando que los pacientes con resistencia a quinolonas son más frecuentemente hombres, mayores de 30 años; no encontrando mayor porcentaje de resistencias en HSH

En el estudio de sensibilidad de las cepas de *Haemophilus* spp aisladas en exudados uretrales se observa una elevación en la producción de betalactamasa del 26,5% en el periodo 2003-5 al 41,9% en el periodo 2006-7, elevación que a pesar de ser considerable, no fue significativa ($p = 0,0950$). Esta producción fue similar, en el primer periodo, a la obtenida por Vázquez et al.²⁶ que fue del 29% para *H. parainfluenzae* y 26,7% para *H. influenzae*. También se observó entre los 2 periodos de estudio, un aumento del porcentaje de resistencia a ampicilina, ciprofloxacino y tetraciclina; siendo este aumento significativo solo para tetraciclina ($p < 0,05$). El alto porcentaje de resistencia obtenido para ampicilina y cotrimoxazol, también ha sido reportado por otros autores²⁶⁻²⁸. García-Cobos et al.²⁹ en un estudio de resistencias de *H. influenzae* entre 1997-2007, encuentran una disminución en la producción de betalactamasa del 33% al 17,4% y de la resistencia a diferentes antibióticos, excepto para cepas BLNAR que aumentó del 5,7% al 12,8%; encontrando un aumento de CMI para amoxicilina/ácido clavulánico (en el 14,2% pasó de 2 a 4 mg/L) y azitromicina (en el 21,2% la CMI pasó de 2 a 8 mg/L). El 6,45% de las cepas analizadas fueron BLNAR, por-

centaje superior al obtenido por Seral et al.³⁰ que fue del 1,1%, en Zaragoza e inferior al obtenido por García-Cobos et al.³¹ que fue del 56%. Este grupo encontró mediante electroforesis en campo pulsado que las cepas eran genéticamente diversas, aunque se detectó una diseminación clonal en un grupo que tenían un aumento de resistencia a cefotaxima y cefixima, indicando el aumento de *H. influenzae* BLNAR como consecuencia de la adaptación rápida al aumento de la presión selectiva por el uso de penicilinas orales y cefalosporinas.

Se observó un elevado porcentaje de *U. urealyticum* con resistencia a ciprofloxacino (80,7%) y ofloxacino (32,4%); siendo este porcentaje de resistencia bajo para doxiciclina (0,8%) y tetraciclina (3,5%); no detectándose resistencias a josamicina ni pristinamicina. Kechagia et al.³² en Grecia obtienen un porcentaje de sensibilidad del 87,4% y 98,2% para tetraciclina y doxiciclina respectivamente, 79,2% a josamicina, 48,6% a claritromicina y 91,8% a pristinamicina; mientras eritromicina, azitromicina, ciprofloxacino y ofloxacino fueron inactivas frente a la mayoría de las cepas estudiadas. Karabay et al.³³ en Turquía obtienen una resistencia a doxiciclina del 1,6%, josamicina 1,6%, tetraciclina 13,5%, ciprofloxacino 40,5%, ofloxacino 58,4%, eritromicina 54,0% y pristinamicina 8,1% y Kilic et al.³⁴ también en Turquía obtienen el mayor porcentaje de resistencia frente a ofloxacino, indicando que doxiciclina debería ser de primera elección cuando sea necesario tratamiento empírico.

CONCLUSIONES

En nuestro medio, donde los microorganismos aislados más frecuentemente fueron *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* y *U. urealyticum* y teniendo en cuenta sus perfiles de resistencia; no estaría recomendado el empleo de quinolonas como tratamiento empírico por lo que el tratamiento con ceftriaxona 125 mg/IM en una sola dosis más azitromicina 1 g/oral en una sola dosis, propuesto por el CDC²⁴ sería el más recomendable.

Nuestro estudio confirma la relevancia de los estudios de sensibilidad, para integrar los datos obtenidos sobre los patrones geográficos de resistencia, en constante evolución, en la actualización del tratamiento de las uretritis.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Julio Vazquez y el Laboratorio de Neisserias del Instituto de Salud Carlos III de Majadahonda, por el estudio de sensibilidad de cepas de *N. gonorrhoeae*.

A la Dra. M^a Dolores Folgueira y la Sección de virología del Hospital Universitario 12 de Octubre, por la realización del estudio de Herpes virus.

BIBLIOGRAFÍA

- Hellín T, Rodríguez A, Ribera A, Bouza E. Protocolos Clínicos SEIMC nº VIII. Enfermedades de Transmisión Sexual. (www.seimc.org).
- Cacho J, Sanz F, Blanco MA y Grupo de ETS - Perinatal de SMMC. La enfermedad silenciosa por *Chlamydia trachomatis*: necesidad urgente de detección y tratamiento en mujeres. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 419-21.
- Orellana MA, Gomez M, Sanchez MT, Fernandez-Chacon T. Diagnosis of urethritis in men. A 3-year review. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 83-7.
- Arreaza L, Vazquez F, Alcalá B, Otero L, Salcedo C, Vazquez JA. Emergence of gonococcal strains with resistance to azithromycin in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 190-1.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Neisseria* y grupos relacionados. Microbiología Médica. 5ª edición. Madrid. ELSEVIER MOSBY; 2006. p. 311-21.
- Vazquez F, Otero L, Ordas J, Junquera ML, Varela JA. Actualización en infecciones de transmisión sexual: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 392-411.
- Otero L, Alcalá B, Varela JA, Miguel MD, Vazquez JA, Vazquez F. First isolate of a *Neisseria gonorrhoeae* strain associated with an ofloxacin treatment failure in Spain: case report. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 576-8.
- Alcalá B, Arreaza L, Salcedo C, Antolin I, Borrell N, Cacho J, et al. Molecular characterization of ciprofloxacin resistance of gonococcal strains in Spain. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 395-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Surveillance 2005. 2006: 139-50.
- ESSTI (European Surveillance of Sexually Transmitted Infections). Sexually Transmitted Infections Surveillance in Europe. 2006; Annual Report nº 1.
- García de Lomas J, Rodrigo C. Infecciones por Micoplasmas y Ureaplasmas. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1ª edición Buenos Aires; Madrid; Panamericana; 2005. p. 556-65.
- Robinson AJ, Ridgway GL. Concurrent gonococcal and chlamydial infection: how best to treat. *Drugs* 2000; 59: 801-13.
- Nusbaum MR, Wallace RR, Slatt LM, Kondrad EC. Sexually transmitted infections and increased risk of co-infection with human immunodeficiency virus. *J Am Osteopath Assoc* 2004; 104: 527-35.
- Harindra V, Tobin JM, Underhill G. Opportunistic chlamydia screening; should positive patients be screened for co-infections? *Int J STD AIDS* 2002; 13: 821-5.
- Perea EJ, Garcia-Lopez JL, Martin R, Calmet M, Cisterna R, Estebanez V, et al. Antimicrobial sensitivity of 402 strains of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in 7 Spanish cities. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991; 9: 619-23.
- Berron S, Vazquez JA, Gimenez MJ, de la Fuente L, Aguilar L. In vitro susceptibilities of 400 Spanish isolates of *Neisseria gonorrhoeae* to gemifloxacin and 11 other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2543-4.
- Kobayashi I, Kanayama A, Saika T, Nishida M, Nakayama H, Tanaka M, et al. Tendency toward increase in the frequency of isolation of beta-lactamase-nonproducing *Neisseria gonorrhoeae* exhibiting penicillin resistance, and recent emergence of multi-drug-resistant isolates in Japan. *J Infect Chemother* 2003; 9: 126-30.
- Arreaza L, Salcedo C, Alcalá B, Berron S, Martin E, Vazquez JA. Antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Spain: trends

- over the last two decades. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 153-6.
19. Wang SA, Harvey AB, Conner SM, Zaidi AA, Knapp JS, Whittington WL, et al. Antimicrobial resistance for *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988 to 2003: the spread of fluoroquinolone resistance. *Ann Intern Med* 2007; 147: 81-8.
 20. Australian Gonococcal Surveillance Programme. Annual report of the Australian Gonococcal Surveillance Programme, 2007. *Commun Dis Intell* 2008; 32: 227-31.
 21. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA, ESSTI Network. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 587-93.
 22. Bala M, Ray K, Gupta SM, Muralidhar S, Jain RK. Changing trends of antimicrobial susceptibility patterns of *Neisseria gonorrhoeae* in India and the emergence of ceftriaxone less susceptible *N. gonorrhoeae* strains. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 582-6.
 23. Tanaka M, Nakayama H, Huruya K, Konomi I, Irie S, Kanayama A, et al. Analysis of mutations within multiple genes associated with resistance in a clinical isolate of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced ceftriaxone susceptibility that shows a multidrug-resistant phenotype. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 20-6.
 24. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-11): 1-94.
 25. Ota KV, Jamieson F, Fisman DN, Jones KE, Tamari IE, Ng LK, et al. Prevalence of and risk factors for quinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in Ontario. *CMAJ* 2009; 180: 287-90.
 26. Vazquez F, Andres MT, Palacio V, Vazquez S, de Lillo A, Fierro JF. Isolation of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* in genitourinary infections: a 4-year review. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 14: 181-5.
 27. Perea EJ, Garcia MC, Clavijo MJ, Piedrola G, Campos J, Garcia-Rodríguez JA, et al. Resistance in *Haemophilus influenzae* in Spain. 2d study (1990). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 19-28.
 28. Canós M, Gobernado M. Resistencia de *Haemophilus sp* a la ampicilina: un problema en continuo crecimiento. *Rev Esp Quimioter* 1994; 7: 274-8.
 29. Garcia-Cobos S, Campos J, Cercenado E, Roman F, Lazaro E, Perez-Vazquez M, et al. Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* decreased, except for beta-lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2760-6.
 30. Seral C, Suarez L, Rubio-Calvo C, Gomez-Lus R, Gimeno M, Coronel P, et al. In vitro activity of cefditoren and other antimicrobial agents against 288 *Streptococcus pneumoniae* and 220 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated in Zaragoza, Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 210-5.
 31. Garcia-Cobos S, Campos J, Lazaro E, Roman F, Cercenado E, Garcia-Rey C, et al. Ampicillin-resistant non-beta-lactamase-producing *Haemophilus influenzae* in Spain: recent emergence of clonal isolates with increased resistance to cefotaxime and cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2564-73.
 32. Kechagia N, Bersimis S, Chatzipanagiotou S. Incidence and antimicrobial susceptibilities of genital mycoplasmas in outpatient women with clinical vaginitis in Athens, Greece. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 122-5.
 33. Karabay O, Topcuoglu A, Kocoglu E, Gurel S, Gurel H, Ince NK. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in a university hospital in Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33: 36-8.
 34. Kilic D, Basar MM, Kaygusuz S, Yilmaz E, Basar H, Batislam E. Prevalence and treatment of *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, and *Mycoplasma hominis* in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 17-20.