



Original breve

Mercedes Treviño¹
María Rodríguez-Velasco¹
Tamara Manso²
María Cea¹

Mycoplasma genitalium en Atención Primaria: Prevalencia y resistencia a azitromicina en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela

¹Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.
²Servicio de Microbiología, Hospital Público da Mariña, Burela, Lugo.

Article history

Received: 23 March 2021; Revision Requested: 29 April 2021; Revision Received: 27 May 2021; Accepted: 4 June 2021; Published: 21 July 2021

RESUMEN

Objetivos. *Mycoplasma genitalium* causa infecciones de transmisión sexual persistentes/recurrentes. El objetivo de este trabajo fue estimar la prevalencia y resistencia a azitromicina de *M. genitalium* en pacientes de Atención Primaria del Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

Material y métodos. Se estudiaron pacientes atendidos en Atención Primaria del Área Sanitaria de Santiago de Compostela en 2019. El cribado de patógenos de transmisión sexual y la detección de mutaciones en el gen ARNr 23S se hicieron por PCR en tiempo real.

Resultados. Se estudiaron 502 mujeres y 532 hombres. La prevalencia de *M. genitalium* fue 2,4% en hombres y 2,9% en mujeres. La tasa de resistencias a azitromicina fue del 20%, todas detectadas en hombres. Las mutaciones encontradas fueron A2059G, A2058G y A2058T.

Conclusiones. Aunque el porcentaje de infecciones por *M. genitalium* es bajo, la elevada tasa de resistencia frente a azitromicina hace necesario actualizar los protocolos de diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, tanto para mejorar su resolución como para evitar la aparición de resistencias en otros patógenos del tracto urogenital.

Palabras clave: *Mycoplasma genitalium*, azitromicina, resistencia, mutación, ITS, atención primaria

Mycoplasma genitalium in Primary Care: Prevalence and azithromycin resistance in Santiago de Compostela Health Care Area

ABSTRACT

Objectives. *Mycoplasma genitalium* is associated with persistent/recurrent sexually transmitted infections. The aim of this work was to estimate the prevalence and azithromycin resistance of *M. genitalium* in general population that was attended at Primary Care of Santiago de Compostela Health Care Area.

Material and methods. The study was carried out in 2019 in general population of Santiago de Compostela Health Care Area. Real-time multiplex PCR was used for screening of sexually transmitted infections associated pathogens and detection of mutations in the 23S rRNA gene.

Results. A total of 502 women and 532 men were studied. The prevalence of *M. genitalium* was 2,4% in men and 2,9% in women. Overall azithromycin resistance was 20% all of them detected in men. The mutations found were A2059G, A2058G and A2058T.

Conclusions. Although the proportion of *M. genitalium* infection is low, the high percentage of azithromycin resistance detected supports the relevance of these data in order to the right management of the patients with sexually transmitted diseases and, so as, to avoid the emergence of resistance in other pathogens of the urogenital tract.

Keywords: *Mycoplasma genitalium*, azithromycin-resistance, mutation, STI, Primary Care

INTRODUCCIÓN

Mycoplasma genitalium es un patógeno asociado a infecciones de transmisión sexual de carácter persistente/recurrente. Las guías más recientes recomiendan azitromicina vía oral

Correspondencia:
María Rodríguez Velasco
Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela,
Rúa da Choupana, s/n, 15706, Santiago de Compostela,
E-mail: rodrvelascomaria@gmail.com

(500 mg el primer día seguido de 250 mg/día durante 4 días) como primera línea de tratamiento frente a *M. genitalium* y moxifloxacino vía oral (400 mg 7-14 días) como alternativa en casos de recidiva o infección complicada [1]. Hasta la fecha, el cribado de *M. genitalium* no está claramente recomendado por las guías de manejo de las infecciones de transmisión sexual (ITS), ni está implementado en la mayoría de los laboratorios de microbiología. Como consecuencia, muchas de las infecciones por *M. genitalium* están siendo tratadas con dosis de azitromicina apropiadas para *Chlamydia trachomatis* y/o *Neisseria gonorrhoeae* pero insuficientes frente a *M. genitalium* [2].

Se han publicado estudios sobre prevalencia y tasas de resistencia en varias zonas de España [3,4,5], Europa [6] y de otras partes de mundo [7,8]. La diversidad de los datos, justificable en gran medida por la variabilidad geográfica y de las características poblacionales y clínicas de los pacientes, subraya el interés de los estudios sobre prevalencia y resistencia de poblaciones dada su utilidad para diseñar protocolos de cribado, diagnóstico y tratamiento de las ITS.

El objetivo del presente trabajo fue estimar la prevalencia de *M. genitalium* en pacientes de Atención Primaria del Área Sanitaria de Santiago de Compostela a los que se solicitó despistaje de infecciones de transmisión sexual. En los casos positivos se estudió la presencia de las mutaciones asociadas a la resistencia a azitromicina.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó durante el año 2019 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (450.000 habitantes) en todos aquellos pacientes procedentes de Atención Primaria a los que se les solicitaba cribado de ITS. Las muestras utilizadas fueron cepillado endocervical, orina (primer chorro, sin haber orinado al menos en las dos horas previas) y semen.

Los microorganismos incluidos en el cribado fueron: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalium*. La detección se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa múltiple en tiempo real (PCR-TR) (Allplex STI Essential Assay, Seegene, República de Corea).

En aquellos casos en los que se detectó *M. genitalium*, las mutaciones de resistencia en el gen ARNr 23S se estudiaron mediante otro ensayo de PCR-TR (Allplex MG Azi R, Seegene, República de Corea) que permite detectar seis mutaciones de resistencia: A2058C, A2058G, A2058T, A2059C, A2059G y A2059T.

La información relativa al uso previo de antibióticos se obtuvo a partir de las peticiones a laboratorio en las que el clínico solicitante especifica el empleo o no de tratamiento. El éxito del tratamiento se consideró cuando la PCR-TR postratamiento fue negativa.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (IBM, EEUU).

El Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de Galicia informa que no es necesario que este estudio se someta a su aprobación ya que se trata de un estudio retrospectivo y basado en la explotación estadística de los datos del sistema de información del laboratorio sin consulta de historias clínicas de los pacientes.

RESULTADOS

Durante el año 2019 se estudiaron 1.034 pacientes (502 mujeres y 532 hombres). La mediana de la edad fue de 34 años para las mujeres (rango: 16-84) y de 40 para los hombres (rango: 16-94) (Tabla 1).

Veintiocho pacientes resultaron positivos por PCR-TR para *M. genitalium*: 15 mujeres con mediana de edad de 25 años (rango de 19 a 31) y 13 hombres con mediana de edad de 29 años (rango 23 a 55). La prevalencia calculada para el total de la población analizada fue del 2,7%, no habiendo diferencias significativas entre hombres y mujeres (2,4% en hombres y 2,9% en mujeres). En la tabla 2 se muestran los datos de los casos positivos para *M. genitalium*. En 6 de ellos se encontraron concomitantemente otras ITS (4 *C. trachomatis*, 1 *N. gonorrhoeae* y 1 *T. pallidum*). El estudio de resistencias se realizó en 25 de los 28 casos positivos detectándose en 5 de ellos (20%) mutaciones de resistencia a azitromicina. Las mutaciones detectadas fueron A2059G, A2058G y A2058T. Existe una diferencia significativa entre hombres y mujeres ya que solo se detectaron resistencias en muestras de hombres. En todos los casos con resistencia a azitromicina se constata el uso previo de azitro-

Tabla 1		Datos demográficos y tipos de muestras de los pacientes a estudio.		
		Global	Hombres	Mujeres
Edad	Mediana (Rango)	37 (16-94)	40 (16-94)	34 (16-84)
Servicios de procedencia	Atención Primaria	1034	532	502
Muestra	Orina	379	308	71
	Semen	338	338	
	Exudado endocervical	542		542

Paciente	Edad	Sexo	Procedencia	Mutación	Otras ITS	Tratamiento previo	Tratamiento rescate
1	24	H	Rural	Ninguna	No		
2	36	H	Urbana	A2058G	No	Azitromicina	Doxiciclina
3	26	H	Rural	Ninguna	<i>T. pallidum</i>		
4	55	H	Urbana	A2058T	No	Azitromicina	Moxifloxacino
5	24	H	Rural	ND	<i>C. trachomatis</i>		
6	25	M	Rural	Ninguna	No		
7	46	H	Rural	Ninguna	No		
8	31	M	Rural	Ninguna	No		
9	29	M	Urbana	ND	No		
10	28	M	Rural	Ninguna	No		
11	28	H	Rural	A2059G	No	Azitromicina	NO CONSTA
12	21	M	Rural	ND	<i>C. trachomatis</i>		
13	28	M	Rural	Ninguna	No		
14	23	H	Urbana	A2059G	No	Azitromicina	Moxifloxacino
15	27	M	Rural	Ninguna	No		
16	29	H	Urbana	Ninguna	No		
17	21	M	Rural	Ninguna	<i>N. gonorrhoeae</i>		
18	24	M	Rural	Ninguna	No		
19	25	M	Rural	Ninguna	No		
20	22	M	Rural	Ninguna	No		
21	25	H	Rural	Ninguna	No		
22	30	H	Rural	Ninguna	No		
23	24	M	Urbana	Ninguna	<i>C. trachomatis</i>		
24	29	H	Rural	Ninguna	No		
25	43	H	Rural	Ninguna	No		
26	19	M	Rural	Ninguna	<i>C. trachomatis</i>		
27	26	H	Urbana	A2058T	No	Azitromicina	Moxifloxacino
28	25	M	Rural	Ninguna	No		

Hombre (H), mujer (M), no disponible (ND).

micina en monodosis (1g/24h). Como tratamientos de rescate se usaron doxiciclina 100 mg/7 días o moxifloxacino 400 mg/14 días. Todos ellos se resolvieron favorablemente.

DISCUSIÓN

Entre el 10 y el 25% de las uretritis no gonocócicas (UNG) en Europa se deben a la infección por *M. genitalium*. Estudios de prevalencia realizados en España muestran una gran heterogeneidad con valores entre el 2 y el 13 % [4,9]. También la distribución por sexos es diferente según los trabajos [4,9]. En nuestro caso hubo un 2,7% de positivos, con valores muy similares entre hombres y mujeres. Es evidente que las características

demográficas y geográficas pueden jugar un papel relevante en estas diferencias pero es muy probable que la heterogeneidad de las poblaciones ensayadas incida muy notablemente ya que, en algunos casos se analizan pacientes tratados en unidades de ITS mientras que en otros, como es el presente estudio, se trabaja con pacientes mayoritariamente procedentes de Atención Primaria que, en algunas ocasiones, acuden para despistaje de ITS, más por miedo a una infección tras relaciones de riesgo que por presentar síntomas claros. Nuestros resultados son similares a los publicados en cribados oportunistas realizados en otros países [8]. En este estudio, la mediana de la edad fue superior en el grupo de los hombres tanto en el global de los pacientes como entre los casos positivos.

El porcentaje de mutaciones asociadas a resistencias a azitromicina encontrado fue del 20%, similar al publicado en algunas zonas de España [9] y notablemente inferior a otras [8]. Las tasas de resistencia detectadas en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela se incluyen en el rango que describen otros estudios realizados en población general [10], como es nuestro caso, pero son inferiores a las de estudios hechos en centros especializados en ITS [11]. No obstante, en algunos estudios se muestran datos excepcionales como es el caso de 0% de resistencias a macrólidos en muestras recogidas en clínicas de ITS y pacientes VIH positivos [7], perfectamente justificables por la reciente incorporación de azitromicina en las guías de tratamiento para ITS del Sistema de Salud de Sudáfrica, o el caso presentado por Trevis et al. en una población de mochileros en las que con una baja prevalencia de *M. genitalium* tiene, sin embargo, un 40% de mutaciones asociadas a resistencia en macrólidos; si bien el número de casos es muy pequeño (a efectos de significación estadística) [8].

Las mutaciones A2058G y A2059G suelen ser las más frecuentemente encontradas en distintas zonas del mundo [12]. En este estudio, las mutaciones más frecuentes fueron A2059G y A2058T, teniendo esta última una alta prevalencia en otras localizaciones [10]. No obstante, el número de mutaciones detectadas fue demasiado pequeño para generalizar las conclusiones.

En el presente trabajo, se constató la relación entre el consumo de azitromicina en monodosis (monodosis 1g/día) y la aparición de mutaciones de resistencia. Es razonable esperar que el uso generalizado de azitromicina en el manejo de otras ITS, como ha sido recomendado en muchos protocolos de tratamiento, vaya a desembocar en un incremento progresivo de las resistencias a macrólidos en *M. genitalium*, como ya se ha demostrado en algunos estudios [8]. Esta es la razón por la que consideramos que sería interesante recomendar el cribado de *M. genitalium* en los pacientes con clínica y/o factores de riesgo para ITS, así como la detección de las mutaciones asociadas a la resistencia a azitromicina antes de iniciar el tratamiento.

Este estudio tiene algunas limitaciones a tener en cuenta como es la falta de información respecto a los hábitos sexuales de los pacientes. Sin embargo, consideramos que los resultados son de gran interés para el manejo de los pacientes tratados por sospecha de ITS ya que el conocimiento de la prevalencia de la infección por *M. genitalium* y la tasa de resistencias a azitromicina es de gran utilidad a la hora de elegir un antibiótico eficaz para tratar estas infecciones.

FINANCIACIÓN

Las autoras declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Jensen J, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016, 30(10): 1650-1656. doi: 10.1111/jdv.13849
- Jensen J, Bradshaw C, Tabrizi S, Fairley C, Hamasuna R, Azithromycin treatment failure in *Mycoplasma genitalium*-positive patients with nongonococcal urethritis is associated with induced macrolide resistance, Clin Infect Dis 2008, 47(12): 1546-1553. doi: 10.1086/593188
- Fernández-Huerta M, Barberá MJ, Esperalba J, Fernandez-Naval C, Vall-Mayans M, Arando M et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance among asymptomatic people visiting a point of care service for rapid STI screening: a cross-sectional study. Sex Transm Infect 2020, 96(4): 300-305. doi:10.1136/sextrans-2019-054124
- Adelantado M, Beristain X. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and antibiotic resistance in Navarra (North Spain). Sex Transm Infect 2019, 95(7): 549. doi: 10.1136/sextrans-2019-054083
- Asenjo A, Kusters JG, Severs TT, Alós JI. *Mycoplasma genitalium* in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018, 36(3):169-171. doi: 10.1016/j.eimc.2017.01.006
- Martens L, Kuster S, de Vos W, Kersten M, Berkhout H, Hagen F. Macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* in Southeastern region of the Netherlands, 2014-2017. Emerg Infect Dis 2019, 25(7): 1297-1303. doi: 10.3201/eid2507.181556
- Mahlangu MP, Müller EE, Venter JME, Maseko DV, Kularatne RS. The prevalence of *Mycoplasma genitalium* and association with human immunodeficiency virus infection in symptomatic patients, Johannesburg, South Africa, 2007-2014. Sex Transm Dis. 2019, 46(6):395-399. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000984
- Trevis T, Gossé M, Santarossa N, Tabrizi S, Russell D, McBride WJ. *Mycoplasma genitalium* in the Far North Queensland backpacker population: An observational study of prevalence and azithromycin resistance. PLoS One 2018, 13(8): e0202428. doi: 10.1371/journal.pone.0202428
- Fernández-Huerta, M, Serra-Pladevall, J; Barberá MJ, Espasa, M. *Mycoplasma genitalium* y resistencia antibiótica en España; la necesidad de una respuesta eficaz a un problema emergente. Enferm Infecc Microbiol Clin 2019, 37(2): 144-145. doi: 10.1016/j.eimc.2018.04.008
- Braam JF, Slotboom B, Van Marm S, Severs TT, Van Maarseveen NM, Van Zwet T et al. High prevalence of the A2058T macrolide resistance-associated mutation in *Mycoplasma genitalium* strains from the Netherlands. J Antimicrob Chemother 2017, 72(5): 1529-1530. doi: 10.1093/jac/dkw584
- Barberá, MJ, M Fernández-Huerta M, Jensen JS, E. Caballero E, Andreu A. *Mycoplasma genitalium* macrolide and fluoroquinolone resistance: Prevalence and risk factors among a 2013-2014 cohort of patients in Barcelona, Spain. Sex Transm Dis 2017, 44(8): 457-462. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000631
- Deguchi T, Ito S, Yasuda M, Sato Y, Uchida C, Sawamura M et al. Surveillance of the prevalence of macrolide and/or fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Japan. J Infect Chemother 2018, 24(11): 861-867. doi: 10.1016/j.jiac.2018.08.009