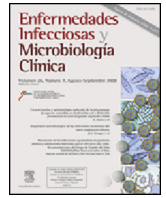




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Impacto de la resistencia microbiana en las decisiones terapéuticas de las infecciones de transmisión sexual



Impact of microbial resistance on therapeutic decisions in sexually transmitted infections

Luis Otero-Guerra^a y Fernando Vazquez^{b,c,d,*}

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^c Departamento de Biología Funcional, Área de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

^d Instituto Oftalmológico Fernández-Vega, Fundación de Investigación Oftalmológica, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un reto constante. Son infecciones cada vez más frecuentes, en gran parte debido a un aumento de las relaciones sexuales entre los jóvenes y a la existencia de grupos *core*. En nuestro país, según los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmisibles, entre los años 2005 y 2015 (últimos datos disponibles) la tasa de gonococia por 100.000 habitantes pasó de 2,91 a 11,14 y de 3,39 a 8,37 en el caso de la sífilis, lo que nos da una idea de la magnitud del problema.

Por otro lado, hemos asistido a importantes avances en el campo del diagnóstico gracias a la implementación de técnicas de biología molecular con elevada sensibilidad, pero que, como contrapartida, propician el abandono de técnicas clásicas de cultivo. Esto es especialmente preocupante en el caso del gonococo, pues al no cultivarlo perdemos la capacidad de realizar pruebas de sensibilidad que nos permitan orientar el tratamiento individual y conocer la epidemiología de los patrones de resistencia circulantes, imprescindibles para establecer las pautas de tratamiento empírico. *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) se ha ido haciendo resistente a todos los antimicrobianos que hemos ido administrando en monoterapia, por lo que el riesgo de encontrarnos en pocos años ante gonorreas intratables es real. En un intento de evitar o en todo caso retrasar este escenario y de preservar la actividad de los últimos antimicrobianos efectivos, las guías terapéuticas propugnan el empleo de un tratamiento dual para reducir la probabilidad de aparición de cepas con mutaciones simultáneas a ambos antibióticos. Las recomendaciones actuales aconsejan administrar de forma simultánea ceftriaxona y azitromicina, ambas con elevados porcentajes de sensibilidad, pero no libres de resistencias. La diseminación de cepas resistentes a ceftriaxona es un problema

conocido desde hace años y que está presente en nuestro país, pues debemos recordar que 2 de las 3 primeras cepas europeas resistentes a cefalosporinas de tercera generación fueron aisladas en 2011 en Barcelona¹.

También la azitromicina es fuente de preocupaciones. El gonococo ha desarrollado resistencias que pueden comprometer la eficacia del tratamiento dual, y también ha desarrollado resistencias *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*), lo que a su vez condiciona las pautas de tratamiento de las uretritis no gonocócicas (UNG).

Es evidente que la aparición de resistencias condiciona las decisiones terapéuticas, por lo que el conocimiento de los patrones de sensibilidad se convierte en un objetivo de primer orden. Para contribuir a ello, en el presente número de esta revista se publican 2 artículos que nos aportan información muy relevante y que pueden ayudar a la toma de decisiones en la consulta.

En el trabajo presentado por Fuertes de Vega et al.², estudian los patrones de sensibilidad de los gonococos aislados durante más de 5 años en un hospital terciario de Barcelona y su relación con las características epidemiológicas y de comportamiento de los pacientes infectados, con el objetivo de identificar a los pacientes en riesgo de padecer una gonococia resistente. Los autores encuentran en las cepas estudiadas una frecuencia de resistencia a cefalosporinas de tercera generación del 9,1% (10 cepas), dato muy llamativo sobre todo si tenemos en cuenta que, según los últimos informes disponibles de vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana del gonococo en Europa³, en 2013 sobre 1.932 gonococos estudiados encontraron 7 cepas resistentes (0,004%) a ceftriaxona y en 2014 sobre 2.015 gonococos encontraron 5 cepas resistentes (0,003%). Parece por tanto que, al menos en Barcelona, las resistencias a ceftriaxona no son infrecuentes, y este dato debería estimular a otros grupos de investigación de nuestro país a realizar estudios similares para ampliar nuestra base de conocimiento, ya que de generalizarse esta resistencia nos encontraríamos ante un grave problema. La OMS establece que los antimicrobianos empleados como primera línea de tratamiento empírico deben ser capaces de curar al

Véase contenido relacionado en DOIs: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.006>, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.012>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fvazquez@uniovi.es (F. Vazquez).

95% de los pacientes infectados⁴, y los datos presentados en este trabajo superan este número. Se han propuesto otros criterios aún más estrictos, como considerar el límite inferior del IC 95%, o que las cepas sensibles representen el 97% o incluso el 99% del total⁵.

No existen soluciones fáciles para enfrentarnos a los gonococos multirresistentes y, en este contexto, se intentan abordajes novedosos, como el empleo de enjuagues con antisépticos bucales⁶ para tratar de reducir el foco faríngeo que se considera que es generador de resistencias. También son esperanzadores los efectos parcialmente protectores frente a la infección gonocócica de la vacuna del meningococo B, lo que abre nuevas vías de investigación⁷.

Pero hasta que la vacuna sea una realidad y nuevas técnicas rápidas nos determinen «a pie del enfermo» los patrones de resistencia, el clínico se pregunta cómo reconocer a los pacientes infectados por un gonococo resistente. Por eso, los autores dirigen su estudio a buscar características epidemiológicas y de conducta de los pacientes que se asocien con las resistencias antimicrobianas. Encuentran que las infecciones por cepas resistentes se asocian a varones heterosexuales, de edad avanzada, con ITS concurrente y comportamientos sexuales de riesgo, estos últimos probablemente como indicadores de tratamientos antimicrobianos previos que pueden haber llevado al desarrollo de resistencias. Estos hallazgos son interesantes porque proporcionan evidencias útiles y prácticas a los médicos de las consultas para identificar a los pacientes con alto riesgo de padecer una gonorrea multirresistente, y lo hacen en nuestro entorno, lo que le da aún más valor añadido.

Las infecciones por *M. genitalium* también suponen otro reto. Se conoce que es causa de uretritis y cada vez hay mayores evidencias de su papel en cervicitis y enfermedad inflamatoria pélvica, lo que ha supuesto un importante avance para comprender estas infecciones. En otras localizaciones extragenitales, como el recto, su papel está en discusión, ya que es posible que en ocasiones se deba a autoinoculaciones, como se ha demostrado en *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) en mujeres. Los cultivos en medios selectivos para micoplasmas no son capaces de recuperar este patógeno y su detección solo puede hacerse mediante técnicas de biología molecular específicas que muchos laboratorios no incluyen en su cartera de servicios, en ocasiones debido al desconocimiento de la prevalencia real de *M. genitalium*.

El artículo que se publica en esta revista firmado por Asenjo et al.⁸ aborda esta cuestión, y sus datos obtenidos en la Comunidad de Madrid en muestras de orina de pacientes que acuden a consultas generales o a urgencias con síntomas de ITS encuentran una prevalencia del 3,34%: en varones del 6,62% y en mujeres del 0,96%. Estos datos se suman a los recientemente publicados por Barberá et al. en Barcelona⁸, donde en pacientes que acuden a una unidad de ITS la prevalencia fue del 10%. Distintas series publicadas en otros países presentan prevalencias entre el 0,5 y el 3,3%, en línea con lo encontrado por nuestro grupo en Asturias (datos no publicados). En los datos aportados por Asenjo et al.⁸ se comprueba que la prevalencia de la infección por *M. genitalium* se sitúa por detrás de la de *C. trachomatis*, pero por delante de *N. gonorrhoeae*, patógenos de los que nadie duda que se deban buscar de forma sistemática. Los autores abogan por la detección rutinaria de *M. genitalium*, que cada vez es más fácil de realizar en los laboratorios gracias a la comercialización de técnicas de PCR en formato múltiple. Lo que no resulta tan fácil de determinar es la existencia de resistencias, puesto que, al no ser cultivable, se debe recurrir a la detección genómica de mutaciones mediante amplificación y posterior secuenciación. Hasta ahora sabíamos de la existencia de fracasos terapéuticos con azitromicina, que es el tratamiento de elección. También sabemos, según un metaanálisis⁹ de 2015, que la frecuencia global de los fracasos se incrementa con el tiempo: ha pasado del 14,7% en los estudios publicados antes de 2009 al 33% en publicados con posterioridad a dicha fecha. Por ello, parece impor-

tante conocer la prevalencia de las resistencias a macrólidos en nuestro país, cuestión que también se aborda en este artículo y que se sitúa en un 20% de las cepas estudiadas, por debajo del 35% que refieren Barberá et al. en su serie¹⁰. Azitromicina es piedra angular en el tratamiento de las ITS, pues se emplea en las infecciones por *C. trachomatis*, *M. genitalium* y en el tratamiento dual frente a gonococo. La generalización de resistencias puede comprometer nuestra capacidad de curación de estas infecciones. A los datos de Asenjo et al.⁸ respecto a *M. genitalium*, se suman los de Fuertes de Vega et al.² frente a gonococo, que encuentran en su serie en Barcelona un 12,1% de cepas con sensibilidad intermedia y un 5,2% de resistentes a azitromicina.

Podemos preguntarnos qué es lo que estamos haciendo mal para estar asistiendo a la pérdida de otra importantísima arma terapéutica. En el Reino Unido se señala como causa del incremento de la resistencia de los gonococos a la administración muy frecuente de azitromicina a dosis de 1 g para tratar las infecciones por *C. trachomatis* diagnosticadas mediante el programa de cribado que se realiza en ese país y que, en los casos en que exista coinfección con gonococo, expone a estos últimos a dosis no letales que facilitan el desarrollo de resistencias¹¹. Razonamientos similares se han hecho para *M. genitalium*¹², y aquí debemos tener en cuenta que la azitromicina se acumula en el interior de las células, por lo que su farmacocinética es compleja, y que con las pautas de 1 g podríamos estar sometiendo a *M. genitalium* a dosis insuficientes que favorecen la aparición de resistencias¹³.

Todo ello ha llevado a reconsiderar la dosis de 1 g de azitromicina para el tratamiento de las uretritis no gonocócicas (UNG). Emplear 100 mg de doxiciclina cada 12 h durante 7 días, que es la primera línea de tratamiento de las UNG en la guía europea¹⁴, tiene la ventaja de ser eficaz frente a *C. trachomatis*, pero tiene menor eficacia frente a *M. genitalium* y no puede usarse en gestantes. La segunda opción, especialmente si se demuestra la presencia de *M. genitalium*, es emplear azitromicina en pauta extendida, que administra un total de 1,5 g en 5 días, 500 mg el primero y 250 mg los 4 siguientes, lo que parece disminuir las posibilidades de inducir resistencias y es más eficaz que doxiciclina. También se ha propuesto una dosis total de 2 g, repartida en 1 g el primer día y 250 mg los 4 días siguientes. El problema de estas pautas extendidas es asegurarnos el cumplimiento del paciente, aspecto que en las consultas de ITS no es desdeñable. La guía europea para las infecciones por *M. genitalium* de 2016 recoge estas cuestiones¹⁵, y propone como primera línea la pauta extendida de 1,5 g de azitromicina en 5 días, teniendo como alternativa 500 mg de josamicina cada 8 h durante 10 días y como segunda línea moxifloxacino durante 7-10 días, aunque ninguna de ellas soluciona el problema del cumplimiento del paciente, y se añaden problemas de precio, potencial teratogenicidad en gestantes y la ya probada aparición de resistencias a fluoroquinolonas¹⁰. Otra posibilidad sería pristinamicina, que está comercializada en Francia y EE. UU. y podría ser de segunda línea, aunque el problema es el precio y se debe dar 1 g cada 6 h durante 10 días. Como opción de futuro estaría solitromicina, que es un fluoroquetólido con superior actividad frente a *M. genitalium* que macrólidos, doxiciclina y quinolonas, y que además también es activa frente a gonococo y *C. trachomatis*¹⁶.

Comprobamos de nuevo como las ITS suponen un reto constante para el que no tenemos soluciones fáciles. La posibilidad de realizar tratamientos duales en las UNG se ha planteado en varias ocasiones siguiendo el ejemplo de la infección gonocócica, pero también se vislumbran soluciones gracias al desarrollo de técnicas diagnósticas rápidas que permitan, «a pie del enfermo», no solo conocer la etiología de la infección, sino también determinar la presencia de mecanismos de resistencia frente a los antimicrobianos disponibles que nos ayude a administrar tratamientos eficaces dirigidos.

Bibliografía

1. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT, Gonococcus Antimicrobial Resistance Surveillance Working Group. First cases of *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain May 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;**30**:218–9.
2. Fuertes de Vega I, Baliu-Piqué C, Bosch Mestres J, Vergara Gómez A, Vallés X, Alsina Gibert M. Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and characteristics of patients infected with gonorrhoea. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;**36**:165–8.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2014. Estocolmo: ECDC; 2016 [consultado 14 oct 2017]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-europe-2014>
4. World Health Organization (WHO). Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. WHO; Ginebra: 2012. Department of reproductive health and research; p. 1–36. [consultado 26 sep 2017]. Disponible en <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241503501>
5. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, et al. Sexually transmitted infections: Challenges ahead. *Lancet Infect Dis.* 2017;**17**:e235–79.
6. Chow EP, Howden BP, Walker S, Lee D, Bradshaw CS, Chen MY, et al. Antiseptic mouthwash against pharyngeal *Neisseria gonorrhoeae*: A randomised controlled trial and an in vitro study. *Sex Transm Infect.* 2017;**93**:88–93.
7. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: A retrospective case-control study. *Lancet.* 2017;**390**:1603–10.
8. 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**:169–71.
9. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, Fairley CK, Chen MY, Kong FY, et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *Mycoplasma genitalium*: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;**61**:1389–99.
10. Barberá MJ, Fernández-Huerta M, Jensen JS, 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**:457–62.
11. O'Farrell N. Control of gonorrhoea and chlamydia in the UK. *Lancet.* 2016;**388**:342.
12. Ito S, Shimada Y, Yamaguchi Y, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, et al. Selection of *Mycoplasma genitalium* strains harbouring macrolide resistance-associated 23S rRNA mutations by treatment with a single 1 g dose of azithromycin. *Sex Transm Infect.* 2011;**87**:412–4.
13. Horner PJ. *Mycoplasma genitalium* and declining treatment efficacy of azithromycin 1 g: What can we do? *Clin Infect Dis.* 2015;**61**:1400–2.
14. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS.* 2016;**27**:928–37.
15. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;**30**:1650–6.
16. Jensen JS, Fernandes P, Unemo M. *In vitro* activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against macrolide-resistant and -susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;**58**:3151–6.