



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Carta al Editor

### ***Mycoplasma genitalium* y resistencia a fluoroquinolonas: del genotipo al fenotipo**\*



#### ***Mycoplasma genitalium* and fluoroquinolone resistance: From genotype to phenotype**

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el original breve «Tratamiento antibiótico dirigido en infecciones por *Mycoplasma genitalium* (MG): análisis de mutaciones asociadas con resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas», publicado por Piñeiro et al.<sup>1</sup>, en el que se documenta la prevalencia de resistencia a macrólidos (16,3%) y fluoroquinolonas (7,9%) en una cohorte bien caracterizada de 313 pacientes con infección por MG. El trabajo aporta información relevante en el manejo de la infección por MG, aun así, quisiéramos hacer algunas consideraciones.

Por un lado, con relación a los resultados obtenidos del tratamiento dirigido, un número importante de infecciones por MG sin mutaciones iniciales (13,9%) acaba desarrollando resistencias tras el tratamiento con el macrólido azitromicina. Este hecho, además, es mucho más marcado cuando se utiliza la azitromicina en monodosis con respecto a la pauta extendida (31,3% vs. 7,0%;  $p < 0,001$ ), lo cual ya se ha descrito previamente aunque con menor consistencia<sup>2</sup>. En esta línea, nos gustaría destacar un estudio reciente realizado por Read et al., donde se emplea, para el tratamiento de uretritis no gonocócicas, una estrategia secuencial con doxiciclina seguida del antibiótico dirigido para MG, sea azitromicina o la fluoroquinolona moxifloxacino<sup>3</sup>. Así, el uso previo de doxiciclina, junto a dosis más elevadas de azitromicina, logró selección de resistencias en tan solo el 2,6% de las infecciones por MG. Cabe destacar, adicionalmente, que el uso en biterapia con doxiciclina podría reducir la aparición de resistencias en MG<sup>4</sup>.

Finalmente, nos gustaría profundizar en el estudio de resistencia a fluoroquinolonas expuesto por Piñeiro et al. En una investigación publicada por nuestro grupo<sup>5</sup>, se detectaron mutaciones asociadas a resistencia en el 8,3% de las infecciones, datos similares a los escasos estudios realizados en otros puntos de Europa y expuestos en la tabla suplementaria del artículo de Piñeiro et al. (7,1%). No obstante, como bien destacan los autores, la presencia de mutaciones *missense* en *parC* no siempre se asocia a un fracaso terapéutico con fluoroquinolonas de cuarta generación, como moxifloxacino (recordemos que otras fluoroquinolonas como levofloxacino o ciprofloxacino son ineficaces frente a MG)<sup>4,6</sup>. Existen pocos trabajos que correlacionen la presencia de estas mutaciones con la actividad *in vivo* e *in vitro* de moxifloxacino. En 2013, Couldwell et al. registraron los primeros casos de fracaso terapéutico

asociados a la mutación S83I en ParC (numeración MG)<sup>7</sup>. Posteriormente, Murray et al. observaron hechos similares asociados a las mutaciones S83I y S83R<sup>8</sup>. Finalmente, en un estudio reciente de susceptibilidad *in vitro*, Hamasuna et al. relacionan la mutación S83I, y sutilmente la D87Y, con un aumento en la concentración mínima inhibitoria (CMI) a moxifloxacino<sup>6</sup>. Además, desde un punto de vista enzimático-estructural, mutaciones en los aminoácidos S83 y D87 de ParC en MG pueden afectar a la interacción antibiótico-enzima y, de este modo, conferir resistencia a moxifloxacino<sup>9</sup>. En este sentido, consideramos que solo las mutaciones en S83 y D87, y quizás la mutación D82N por su cercanía a la región diana del antibiótico, deberían considerarse como asociadas a resistencia a fluoroquinolonas en el estudio de Piñeiro et al. Por el contrario, las mutaciones A69T (descrita previamente<sup>6</sup>, y no asociada con un aumento de la CMI a moxifloxacino), S95N (cambio conservador) y T101I (lejos de la región diana) no deberían *a priori* incluirse en la estimación señalada. Esto daría una prevalencia de mutaciones asociadas a resistencia a fluoroquinolonas del 4,9-5,6%, y no del 7,9%, como refieren Piñeiro et al. Además sería interesante si los autores pudieran matizar qué mutación en ParC se asoció con el único fracaso terapéutico a moxifloxacino que registraron (primer caso bien documentado en España).

Por otro lado, la presencia de mutaciones en GyrA (especialmente en M95 y D99), si bien se ha asociado a fallo terapéutico<sup>7</sup>, podría tener un efecto menos importante asociado a una reducción en la susceptibilidad de la bacteria a la fluoroquinolona<sup>6,9</sup>.

Actualmente, en España, debido precisamente a la falta de alternativas terapéuticas, las infecciones que no responden a los macrólidos deben probablemente ser tratadas con moxifloxacino, independientemente de las mutaciones en *parC* o *gyrA*. La doxiciclina, la pristinamicina (no comercializa en España) o la fluoroquinolona de cuarta generación sitafloxacino (no comercializada en España, con una mayor actividad frente a MG) podrían ser algunas alternativas<sup>2,4,6,10</sup>.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Bibliografía

- Piñeiro L, Idigoras P, de la Caba I, López-Olaizola M, Cilla G. Tratamiento antibiótico dirigido en infecciones por *Mycoplasma genitalium*: análisis de mutaciones asociadas con resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:394–7.
- Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1650–6.
- Read TRH, Fairley CK, Murray GL, Jensen JS, Danielewski J, Worthington K, et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: A prospective evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68:554–60.
- Bradshaw CS, Jensen JS, Waites KB. New horizons in *Mycoplasma genitalium* treatment. *J Infect Dis*. 2017;216:S412–9.

\* La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

5. 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.
6. Hamasuna R, Le PT, Kutsuna S, Furubayashi K, Matsumoto M, Ohmagari N, et al. Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLOS ONE*. 2018;13:e0198355.
7. Couldwell DL, Tagg KA, Jeoffreys NJ, Gilbert GL. Failure of moxifloxacin treatment in *Mycoplasma genitalium* infections due to macrolide fluoroquinolone resistance. *Int J STD AIDS*. 2013;24:822–8.
8. Murray GL, Bradshaw CS, Bissessor M, Danielewski J, Garland SM, Jensen JS, et al. Increasing macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:809–12.
9. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry*. 2014;53:1565–74.
10. Kikuchi M, Ito S, Yasuda M, Tsuchiya T, Hatazaki K, Takanaishi M, et al. Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:2376–82.

Miguel Fernández-Huerta<sup>a</sup>, Judit Serra-Pladevall<sup>a</sup>,  
Juliana Esperalba<sup>a</sup> y Mateu Espasa<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Corporació Sanitària Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mespasa@tauli.cat (M. Espasa).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.04.007>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española

de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Cómo limitar los sesgos en estudios cuasiexperimentales



### How to limit bias in quasiexperimental studies

Sr. Editor:

En el original breve titulado «Profilaxis dual con teicoplanina añadida a cefazolina en la prevención de la infección de prótesis articular»<sup>1</sup>, los autores intentan demostrar en un trabajo retrospectivo la efectividad de esta pauta en la reducción de las infecciones protésicas articulares causadas por cocos grampositivos en la cirugía primaria y electiva de artroplastia de cadera y rodilla. Agradecemos a los autores su contribución, y si bien es cierto que la profilaxis con betalactámicos más teicoplanina pudiera considerarse en algunas situaciones, no existe en la literatura evidencia de calidad que avale el uso de la profilaxis dual<sup>2–8</sup>. Los autores reconocen las limitaciones de su trabajo al no ser un estudio aleatorizado, pero para poder evaluar la efectividad de una intervención en un estudio cuasiexperimental, es deseable, además de los análisis bivariados habituales, tener en cuenta otros factores que no se han considerado y que son frecuentes con los estudios ante-después, como la regresión a la media, el efecto de maduración y las variables de confusión. La regresión a la media es un fenómeno por el cual cuando los resultados se hallan en sus puntos extremos, lo más probable es que estén a punto de iniciar el camino de vuelta hacia un punto medio y, por tanto, el cambio pudiera haber ocurrido sin la intervención. El efecto de maduración es otro fenómeno por el cual los resultados obtenidos son debidos a los cambios que experimentan los pacientes en el tiempo o por ciclos estacionales. Para reducir la probabilidad que ocurran estos 2 fenómenos es necesario observar la tendencia de la variable resultado antes de la intervención, y hacer una observación más prolongada tras la intervención o el cambio de pauta para comprobar que no existe ni tendencia a la media ni efecto de maduración. En todo estudio antes-después son frecuentes los factores de confusión, más si el trabajo es retrospectivo. En el trabajo en cuestión, una regresión logística hubiera permitido controlar diversos factores de confusión, como pueden ser el índice de Charlson y las transfusiones, que fueron significativamente más frecuentes en el grupo control, o la colonización por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina que, aunque sin diferencias significativas, ocurrió en el doble de pacientes en el grupo control. En este tipo de trabajos, también es deseable reflejar la adherencia a las medidas preventivas que se han demostrado eficaces en la prevención de la infección quirúrgica como la

descolonización de portadores de *S. aureus*, la adecuada preparación de los pacientes (higiene, rasurado, desinfección de la piel), el control de la glucemia perioperatoria, la adherencia a la profilaxis antibiótica utilizada o cambios en la práctica quirúrgica (drenajes, etc.). La regresión logística «estándar» en este tipo de estudios no estima la tendencia ni la pendiente de los cambios tras una intervención, por lo que los resultados obtenidos pueden estar sesgados y los cambios en el tiempo (tendencia) no ser detectados. Las técnicas de regresión segmentaria permiten estimar la asociación entre una intervención y la variable resultado controlando por factores de confusión, y estima los cambios de la media a diferentes niveles (intercepción) y las tendencias (pendientes). Las limitaciones de estos estadísticos son que requieren datos de múltiples intervalos de tiempo antes y después de la intervención ( $\geq 10$  observaciones/modelo y parámetro a estudiar) para evitar sobreajustes, pero si es posible tener  $\geq 24$  observaciones (p. ej., 12 meses antes y 12 meses después de la intervención) se puede incluso detectar potenciales cambios estacionarios.

Los estudios cuasiexperimentales son muy utilizados para observar el impacto de determinadas intervenciones en la prevención y el tratamiento de la infección osteoarticular debido a la dificultad para llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados, por eso es importante que se realicen con una metodología adecuada. En caso contrario, resultados sesgados pueden llevarnos a una práctica clínica inadecuada. Animamos a todos los investigadores a tener en cuenta estos conceptos a la hora de diseñar y analizar los resultados de un trabajo cuasiexperimental. Creemos que los resultados de este estudio pueden animar a la realización de un ensayo aleatorizado, pero que no deben conducir a un cambio en la práctica clínica.

## Bibliografía

1. Barbero-Allende JM, García-Sánchez M, Montero-Ruiz E, Vallés-Purroy A, Plasencia-Arriba MÁ, Sanz-Moreno J. Dual prophylaxis with teicoplanin and cefazolin in the prevention of prosthetic joint infection [Article in English, Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37:588–91.
2. Sewick A, Makani A, Wu C, O'Donnell J, Baldwin KD, Lee GC. Does dual antibiotic prophylaxis better prevent surgical site infections in total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470:2702–7.
3. Ponce B, Raines BT, Reed RD, Vick C, Richman J, Hawn M. Surgical site infection after arthroplasty: comparative effectiveness of prophylactic antibiotics: Do surgical care improvement project guidelines need to be updated? *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:970–7.
4. Branch-Elliman W, Ripollone JE, O'Brien WJ, Itani KMF, Schweizer ML, Perencevich E, et al. Risk of surgical site infection, acute kidney injury, and *Clostridium difficile* infection following antibiotic prophylaxis with vancomycin plus a beta-lactam versus either drug alone: A national propensity-score-adjusted retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2017;14:e1002340.