

Epidemiología y prevalencia de *Mycoplasma genitalium* y resistencia a azitromicina en el Área Norte de Tenerife, Islas Canarias

Epidemiology and prevalence of *Mycoplasma genitalium* and resistance to azithromycin in the North Area of Tenerife, Canary Islands

Laura Sante Fernández¹, Silvia Campos Gutiérrez¹, Yaiza del Mar González Martín¹ y María Lecuona Fernández¹

¹Hospital Universitario de Canarias, España.

Financiamiento: No existe financiación.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 15 de noviembre de 2022 (segunda versión: 19 de junio de 2023) / Aceptado: 19 de junio de 2023

Resumen

Introducción: La infección y resistencia antimicrobiana de *Mycoplasma genitalium* está infradiagnosticada en nuestra comunidad ya que no es una Enfermedad de Declaración Obligatoria y requiere técnicas de biología molecular, no siempre disponibles. **Objetivo:** Estudiar la epidemiología y prevalencia de *M. genitalium* y la tasa de resistencia frente a azitromicina en nuestra Área de Salud. **Métodos:** Estudio retrospectivo, desde abril de 2019 a julio de 2020, realizado en el Área de Salud del Norte de Tenerife, la cual atiende el Hospital Universitario Canarias. Para el diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual (ITS) se utilizó la RT-PCR Allplex™ STI Essential Assay (Seegene, South Korea). Las muestras en las que se detectó *M. genitalium* fueron congeladas a -80°C para posteriormente realizar estudio de resistencia a azitromicina con la RT-PCR Allplex™ MG y AziR Assay (Seegene, South Korea). **Resultados:** Se identificaron 111/3.849 (prevalencia de 2,8%) pacientes con *M. genitalium*, de los cuales la mayoría, 59(53,1%) eran hombres con una mediana de 32 años (15-74) y cuyas muestras procedían principalmente de Atención Primaria: 55 (49,5%). Para la detección de resistencia a azitromicina, de los 111 pacientes solo se pudo analizar las muestras de 79, detectándose resistencia *in vitro* en 15(18,3%): 10 con A2059G, 4 con A2058G y 1 con ambas. La resistencia a azitromicina fue más frecuente en hombres 12 (15,8%). **Discusión y Conclusiones:** Con este estudio se pone de manifiesto la importancia de la prevalencia de *M. genitalium* en nuestro entorno, así como su alta tasa de resistencia a azitromicina por lo que se hace necesario vigilar dicha resistencia en nuestro Área de Salud para su adecuado tratamiento.

Palabras clave: *Mycoplasma genitalium*; azitromicina; resistencia; enfermedades de transmisión sexual.

Abstract

Background: Infection and antimicrobial resistance of *Mycoplasma genitalium* is under-diagnosed in our community as it is not a Notifiable Infectious Disease and requires for its detection molecular biology techniques, which are not always available. **Aim:** To study the epidemiology and prevalence of *M. genitalium* and the rate of resistance to azithromycin in our Health Care Area. **Methods:** We conducted a retrospective study from April 2019 to July 2020 in the Northern Health Care Area of Tenerife, which is attended to the University Hospital Complex of the Canary Islands. The RT-PCR Allplex™ STI Essential Assay (Seegene, South Korea) to diagnose Sexually Transmitted Infections (STI) was used. Samples in which *M. genitalium* was detected were stored at -80°C for subsequent diagnosis of resistance to azithromycin with the RT-PCR Allplex™ MG and AziR Assay (Seegene, South Korea). **Results:** Of a total of 111/3,849 (2.8% prevalence) patients diagnosed with *M. genitalium*, 59 (53.1%) were male with a mean age of 30 (19-61) years and mainly from Primary Care 55 (49.5%). Only 79 samples of the 111 patients could be tested to detect azithromycin resistance, of which 15 (18.3%) were resistant *in vitro*: 10 with A2059G, 4 with A2058G and 1 with both. Azithromycin resistance was more frequent in men 12 (15.8%) and detected mainly in urine samples 6 (60%). **Discussion and Conclusions:** This study highlights the prevalence of *M. genitalium* in our setting as well as the high rate of resistance to azithromycin, making it necessary to detect resistance to azithromycin in *M. genitalium* for its appropriate treatment in our Health Care Area. **Keywords:** *Mycoplasma genitalium*; azithromycin; resistance; sexually transmitted diseases.

Correspondencia a:

Laura Sante Fernández
laurasante@hotmail.com

Introducción

Mycoplasma genitalium es un patógeno de transmisión sexual emergente descrito por primera vez en 1980, claramente relacionado con uretritis no gonocócica (UNG) en hombres¹ y que se ha asociado con cervicitis, endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria, parto prematuro y aborto espontáneo en mujeres². La información sobre la epidemiología y prevalencia de la infección por *M. genitalium* está condicionada principalmente por dos factores: no es una enfermedad de declaración obligatoria y se requieren técnicas de biología molecular para su diagnóstico, no disponibles en todos los hospitales.

El tratamiento de elección para la infección por *M. genitalium* es, según la guía europea IUSTI: azitromicina como primera línea, moxifloxacino como segunda línea y doxiciclina en los casos de persistencia después de tratamiento con los anteriores⁴. El continuo uso en dosis única de azitromicina para el tratamiento de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* probablemente ha llevado a la aparición de resistencias a *M. genitalium* en todo el mundo⁵ y, por otro lado, doxiciclina ha demostrado una eficacia muy baja para la erradicación por este microorganismo³. Por ello, se recomienda el uso de pruebas moleculares para la detección de *M. genitalium* y resistencias asociadas, ya que aportan una ventaja clínica y proponen la terapia más adecuada⁴.

La creciente descripción de fracaso terapéutico de los macrólidos en *M. genitalium* está asociada al desarrollo de mutaciones en las posiciones 2058 y 2059 de la región V del gen 23S del ARNr (A2058G, A2059G, A2058T, A2058C y A2059C); las mutaciones difieren en las distintas poblaciones, pero todas ellas conllevan el mismo nivel de resistencia.

La aparición de resistencias condiciona las decisiones terapéuticas, por lo que el conocimiento de los patrones de sensibilidad es un objetivo primario para un tratamiento erradicador correcto.

Debido al aumento de la frecuencia de resistencia asociada a los antimicrobianos en *M. genitalium* y a la heterogeneidad de datos reportados en España, nuestro objetivo fue estudiar la epidemiología y prevalencia de *M. genitalium* y la tasa de resistencias frente a azitromicina en nuestra Área de Salud.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio retro-prospectivo desde abril de 2019 a julio de 2020, en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Canarias, hospital de tercer nivel y de referencia para el Área Norte de Tenerife. Las muestras recibidas para diagnóstico microbiológico

de pacientes con sospecha de infección de transmisión sexual (ITS) fueron orinas, exudados uretrales, exudados vaginales, exudados endocervicales y exudados anales. Se analizaron diariamente empleando la reacción de polimerasa en cadena (RPC) múltiple (sigla en inglés: PCR multiplex Allplex™ STI Essential Assay (Seegene, South Korea), que detecta simultáneamente *M. genitalium* y otros seis microorganismos (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* y *Mycoplasma hominis*). Las muestras en las que se detectó *M. genitalium* fueron congeladas a -80°C para posteriormente realizar estudio de resistencia a azitromicina con la RPC a tiempo real multiplex Allplex™ MG y AZiR (Seegene, South Korea) la cual además de detectar la presencia de *M. genitalium* detecta seis mutaciones A2058C, A2058G, A2058T, A2059C, A2059G y A2059T (Límite de detección para la sensibilidad es de 50 copias/reacción).

Resultados

En el período de estudio, se procesó un total de 4.771 muestras correspondientes a 3.849 pacientes, 1.245 (32,35%) hombres y 2.604 (67,65%) mujeres, para investigación de ITS. Se tomó en cuenta la primera muestra del primer episodio de cada paciente. En 592 (15,38%) pacientes se detectó alguna ITS: 292 (55,5%) mujeres con una mediana 31 años (rango 14-58) y 234 (40,5%) hombres con una mediana de 32 (15-74) años.

Se detectó principalmente *C. trachomatis* 335 (56,6%), seguida de *M. genitalium* 111 (18,7%), *N. gonorrhoeae* 93(15,7%) y *T. vaginalis* 53 (8,9%). Hubo un total de 51 coinfecciones la mayoría entre *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* con 20 (39,2%), seguido de *M. genitalium* y *C. trachomatis* con 16 (31,4%), *T. vaginalis* y *C. trachomatis* con 5 (9,8%), *M. genitalium* y *N. gonorrhoeae* con 5(9,8%), *M. genitalium*, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* con 3 (5,9%) cada uno, *T. vaginalis* y *M. genitalium* con 1 (1,9%) y entre *N. gonorrhoeae* y *T. vaginalis* con 1 (1,9%).

De los pacientes con muestra positiva para *M. genitalium*, la mayoría fueron hombres 59 (53,1%), con una mediana de 30 (19-61) años. La muestra mayormente enviada fue orina, tanto en hombres 33 (55,9%), como en mujeres 22 (42,3%). La procedencia fue principalmente Atención Primaria; 55 (49,5%) (Tabla 1). Para el estudio de resistencia a azitromicina se pudieron congelar muestras de 79 pacientes; en 15 (18,3%) casos se detectó resistencia a azitromicina, la mayoría en hombres 12 (15,8%); 10 con la mutación A2059G, 4 con la mutación A2058G y 1 caso con ambas. (Tabla 2). No se detectaron mutaciones en A2058C, A2058T, A2059C y A2059T.

Tabla 1. Características de los 111 pacientes con muestra positiva para *M. genitalium* en el período abril 2019-julio 2020

	Hombre	Mujer	Total
Sexo n (%)	59 (53,1)	52 (46,8)	111
Prevalencia	4,7	1,9	2,8
Edad (media y rango)	30 (19-61)	29 (14-58)	29 (14-61)
Servicio n (%)			
Atención Primaria	48 (43,2)	38 (34,2)	86 (77,5)
Ginecología	-	10 (9)	10 (9)
Enf. Infecciosas	9 (8)	-	9 (8)
Reumatología	1 (0,9)	-	1 (0,9)
Urgencias	-	5 (4,5)	5 (4,5)
Muestra n (%)			
Orina	33 (55,9)	22 (42,3)	55 (49,5)
Uretral	23 (38,9)	-	23 (20,7)
Vaginal	-	17 (32,7)	17 (15,3)
Endocervical	-	13 (25)	13 (11,7)
Anal	3 (5)	-	3 (2,7)

Tabla 2. Resistencia de *M. genitalium* a azitromicina en 79 pacientes

Mutación	Hombre (n = 12)	Mujer (n = 3)	Total (n = 15)
A2058G	4 (33,3)		4 (26,6)
A2058G /A2059G	1 (8,3)		1 (6,6)
A2059G	7 (58,3)	3	10 (66,6)

Discusión

Entre 10 y 25% de las UNG en Europa se deben a la infección por *M. genitalium*⁶; sin embargo, en nuestro estudio se obtuvo un menor porcentaje (4,5%), constituyendo la segunda causa de ITS en nuestra población. Estudios de prevalencia realizados en España muestran una gran heterogeneidad, con valores entre 2 y 13%^{7,8}. En cuanto a la distribución por sexos, los estudios publicados muestran disparidad de datos; en Europa la prevalencia fue entre 1 y 4% en hombres y de 1 a 6,4% en mujeres⁹. Un estudio realizado en 2014 en Barcelona, mostraba prevalencias de 9 y 13% en varones y mujeres, respectivamente⁹. Por el contrario, en Madrid, las prevalencias fueron de 6,6 y 0,96% en varones y mujeres, respectivamente, en el año 2015¹⁰. Otro estudio reciente, realizado en Santiago de Compostela, mostró valores muy similares en ambos sexos, 15% mujeres y 13% hombres⁶. En nuestra casuística, la prevalencia fue de 4,7% en hombres y 1,9% en mujeres. Estas diferencias, tanto en

la prevalencia global como disgregada por sexos, al igual que reflejan otros estudios, probablemente se deba a los Centros de procedencia de las muestras y tipo de pacientes atendidos, algunos en centros de ITS y otros en Servicios de Urgencias o Atención Primaria.

La media de edad fue similar a la observada en otros estudios a nivel global y por sexos⁶⁻⁸.

Al igual que en otros trabajos, las muestras fueron enviadas mayoritariamente desde los Centros de Atención Primaria seguidos de consultas de especialidad^{7,11}, teniendo en cuenta que nuestro hospital no tiene Consultorio propio de ITS. Si tenemos en cuenta las coinfecciones entre *M. genitalium* y otras ITS, los microorganismos causantes fueron principalmente *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, al igual que en otras publicaciones. Además, cabe destacar que detectamos un porcentaje superior (31,4%) de co-infecciones con respecto a otros estudios entre *M. genitalium* y *C. trachomatis* (15-21%)^{6,12}.

El porcentaje de resistencia, al igual que en otras publicaciones, fue en torno a 20%^{6,8,13}. Sin embargo, en

estudios realizados en centros de ITS el porcentaje es superior, llegando a 36%⁸.

Al igual que en los estudios de Adelantado Lacasa y cols.¹¹, la mutación mayoritaria fue A2059G; sin embargo, Piñero y cols.⁷, y Muñoz Santa y cols.¹³, registraron una mayor proporción de la mutación A2058G.

Las resistencias fueron mayoritariamente en hombres, al igual que en estudios previos^{6,7,13}. Esto puede ser debido a que el diagnóstico es mayor también en hombres y que las prácticas de riesgo se asocian generalmente a este sexo; es de notar que la prevalencia de la infección por *M. genitalium* y de resistencias a macrólidos es significativamente mayor en hombres que tienen sexo con hombres⁸. Por otro lado, es posible que el uso generalizado de azitromicina para otras infecciones, algunas de ellas ITS, haya producido estos porcentajes

de resistencia en *M. genitalium*.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones; por un lado, se trata de un estudio unicéntrico; además, es de un pequeño tamaño muestral y, por último, está la imposibilidad de acceso desde nuestro hospital a la historia clínica de Atención Primaria para valorar las conductas sexuales.

No obstante, con todos estos datos, ponemos de manifiesto la importancia de la prevalencia de *M. genitalium* en nuestro entorno, así como la alta tasa de resistencia a azitromicina. Por todo ello, es necesaria la detección de resistencias frente a azitromicina de *M. genitalium* en nuestra Área de salud. Sería recomendable la realización de un estudio multicéntrico para determinar las tasas de resistencia de este microorganismo en la población general y así realizar guías clínicas para su adecuado tratamiento y prevención.

Referencias bibliográficas

- 1.- Taylor-Robinson D, Jensen J S. *Mycoplasma genitalium*: from Chrysalis to multicolored butterfly. Clin Microbiol Rev. 2011; 24(3): 498-514. doi: 10.1128/CMR.00006-11.
- 2.- Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart L E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015; 61: 418-26. doi: 10.1093/cid/civ312.
- 3.- Manhart L E, Gillespie C W, Lowens M S, Khosropour C M, Colombara D V, Golden M R, et al. Standard treatment regimens for nongonococcal urethritis have similar but declining cure rates: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2013; 56(7): 934-42. <https://doi.org/10.1093/cid/cis1022>.
- 4.- Jensen J S, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30(10): 1650-6. doi: 10.1111/jdv.13849.
- 5.- Lau A, Bradshaw C S, Lewis D, Fairley C K, Chen M Y, Kong F Y, et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *Mycoplasma genitalium*: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2015; 61 (9): 1389-99, <https://doi.org/10.1093/cid/civ644>.
- 6.- Trevino M, Rodriguez-Velasco M, Manso T, Cea M. *Mycoplasma genitalium* in Primary Care: prevalence and azithromycin resistance in Santiago de Compostela Health Care Area. Rev. Esp. Quimioter. 2021; 34: 496-9. doi: 10.37201/req/052.2021.
- 7.- Piñero L, Idigoras P, de la Caba I, López-Olaizola M, Cilla G. Guided antibiotic therapy for *Mycoplasma genitalium* infections: analysis of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019; 37(6): 394-7. doi: 10.1016/j.eimc.2018.10.003
- 8.- Barberá MJ, Fernández-Huerta M, Jensen J S, 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. doi: 10.1097/olq.0000000000000631.
- 9.- Cazanave C, Manhart LE, Bébéar C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. Méd Mal Infect 2012; 42: 381-92. 10.1016/j.medmal.2012.05.006.
- 10.- Asenjo A, Kusters J G, Severs T T, Alós J I. *Mycoplasma genitalium* in Spain: prevalence of genital infection and frequency of resistance to macrolides. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018; 36: 169-71. doi: 10.1016/j.eimc.2017.01.006.
- 11.- Adelantado Lacasa M, Beristain X. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and antibiotic resistance in Navarra (North Spain). Sex Trans Infect 2019; 95: 549. doi: 10.1136/sextrans-2019-054083.
- 12.- Martín-Saco G, Tristáncho A, Arias A, Ferrer I, Milagro A, García-Lechuz JM. *Mycoplasma genitalium* and sexually transmitted infections: evidences and figures in a tertiary hospital. Rev Esp Quimioter. 2022r; 35(1): 76-9. doi: 10.37201/req/091.2021.
- 13.- Muñoz Santa A, Aramburu Arnuelos J, Bernet Sánchez A, Bellés Bellés A. *Mycoplasma genitalium*: analysis of mutations associated with macrolide resistance in Lleida, Spain. Enf Infecc Microbiol Clin (English ed.). 2022; 40(4): 209-10. doi: 10.1016/j.eimc.2021.02.010.