



Pilar Galicia^{1,*}
Manuel Linares^{1,*}
Ángel Miguel-Benito²
Felipe Pérez García^{1,3}
Miguel Górgolas⁴
José-Manuel Ramos-Rincón⁵
Juan Cuadros^{1,3}

El código postal como "código de barras" de las resistencias antimicrobianas

¹Departamento de Microbiología Clínica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España.

²Unidad Técnica 3 del Área de Salud Pública, Madrid, España

³Departamento de Biomedicina y Biotecnología, Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, España

⁴Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

⁵Departamento Medicina Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España

Article history

Received: 6 March 2022; Revision Requested: 25 March 2022; Revision Received: 22 April 2022; Accepted: 31 May 2022; Published: 13 July 2022

RESUMEN

Introducción. La necesidad de integrar en la práctica clínica las resistencias locales es cada vez más urgente, especialmente en Atención Primaria, donde el tratamiento empírico es frecuente.

Material y métodos. Se desarrolló un estudio retrospectivo observacional en el área de salud de Alcalá de Henares de los aislados microbiológicos positivos de *Neisseria gonorrhoeae* de cualquier localización (uretral, cervical, faríngea, rectal u orina). Se analizaron características sociodemográficas y resistencias a cefalosporinas, azitromicina, penicilina y quinolonas. Se relacionó cada aislado con su código postal de procedencia.

Resultados. Se analizaron 256 muestras microbiológicas de *N. gonorrhoeae*, la mayoría pertenecientes a hombres (92,9%) con edad media de 33 años. La mitad de las muestras (49,8%) fueron resistentes a ciprofloxacino. La evolución temporal-espacial de las resistencias antimicrobianas se integró en mapas de calor con los códigos postales con más resistencias.

Conclusión. Conocer las resistencias locales puede ayudar a pautar tratamientos empíricos más adecuados, especialmente en Atención Primaria, evitando la utilización de antibióticos inadecuados y disminuyendo las tasas de resistencias.

Palabras clave: *Neisseria gonorrhoeae*; Resistencia antimicrobiana, Bacteria, Determinantes sociales de la salud

The postal code as a "bar code" of antimicrobial resistance

ABSTRACT

Introduction. The need to integrate local resistances into clinical practice is increasingly urgent, especially in Primary Care where empirical treatment is frequent.

Methods. A retrospective observational study of positive microbiological isolates of *Neisseria gonorrhoeae* from any location (urethral, cervical, pharyngeal, rectal or urine) was carried out in the health area of Alcalá de Henares. Sociodemographic characteristics and resistance to cephalosporins, azithromycin, penicillin and quinolones were analyzed. Each isolate was related to its postal code of origin.

Results. We analyzed 256 microbiological samples of *N. gonorrhoeae*, most of them male (92.9%) with a mean age of 33 years. Half of the samples (49.8%) were resistant to ciprofloxacin. Temporal and spatial evolution of antimicrobial resistance was integrated in heat maps.

Conclusion: Knowing local resistances can help to prescribe more adequate empirical treatments, especially in Primary Care, avoiding inadequate antibiotics and decreasing resistance rates.

Keywords: *Neisseria gonorrhoeae*; Drug Resistance, Bacterial, Social Determinants of Health

INTRODUCCIÓN

La interacción entre los determinantes sociales, entendidos como condiciones de vida, y la salud es de sobra conocida, especialmente en relación con la calidad de vida y longevidad [1,2]. De hecho, en un editorial sobre este tema titulado "Tu código postal puede modificar tu código genético"[3] se explican las intersecciones entre salud, condiciones de vida, biología y conducta y resultados de salud, donde podemos englobar también el

Correspondencia:

Pilar Galicia

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Servicio de Microbiología Clínica. Carretera de

Alcalá, s/n, 28805 Meco (Madrid);

Número: + 34 91 87 81 00

E-mail: pilarteresa.galicia@salud.madrid.org

*Ambos autores han contribuido de igual manera al estudio

término "epigenética". Si hablamos de enfermedades infecciosas, su relación con las condiciones de vida y salubridad en muchas ocasiones es más que evidente, incluyendo también la vacunación en este punto (entre ellas la vacuna del SARS-CoV-2) [4,5]. Sin embargo, existe aún poca evidencia sobre cómo se relacionan los determinantes sociales y las resistencias antimicrobianas, especialmente a pequeña escala. Resulta además interesante que, con el auge de las resistencias antimicrobianas, que constituyen una amenaza para la salud global, las resistencias a pequeña escala en el ámbito de trabajo habitual no están contempladas en la mayoría de los protocolos o guías clínicas [6]. Esto, sumado a los tiempos de respuesta sobre todo en algunos ámbitos (especialmente en Atención Primaria, más largos que en otros niveles asistenciales) y a la aún escasa disponibilidad de test de resistencias rápidos en la práctica clínica diaria facilitan la prescripción de antimicrobianos con incertidumbre, y en muchas ocasiones de forma empírica. El objetivo "test and treat" se complica en algunas enfermedades donde las resistencias antimicrobianas constituyen un verdadero problema. Un claro ejemplo es la infección por *Neisseria gonorrhoeae*, una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más prevalentes en nuestra zona y en la que está aumentando la resistencia antimicrobiana a los tratamientos habituales. Teniendo en cuenta todas estas premisas se llevó a cabo un estudio con el objetivo de realizar un análisis geoespacial de la infección por *N. gonorrhoeae* resistente durante los últimos cinco años (2016-2021).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño, población y variables. Se realizó un estudio descriptivo en nuestra área de salud para estimar la frecuencia de las resistencias a los antimicrobianos y su distribución temporal de los aislados de *N. gonorrhoeae* durante 5 años (desde 2016 hasta octubre de 2021). Se utilizó como definición de caso el diagnóstico microbiológico de infección por *N. gonorrhoeae* mediante cultivo positivo (recomendaciones del Comité Europeo de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) [7]. Se incluyeron todas las muestras microbiológicas con cultivo positivo remitidas a nuestro laboratorio de microbiología procedentes de pacientes con sospecha de ITS de diferentes fuentes: citología, exudados uretrales, endocervicales, rectales, faríngeos y orina.

Se recogieron las siguientes variables: a) datos sociodemográficos (sexo y edad); b) datos clínicos (servicio médico de origen del paciente, localización) c) variables de resultado (resistencia a los antimicrobianos más utilizados (azitromicina, cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino y amoxicilina). Se aplicaron medidas de geolocalización mediante código postal asociado de todos los aislados de *N. gonorrhoeae* desde 2016 y se visualizaron las áreas geográficas con prevalencia de resistencia a diferentes antimicrobianos a través de mapas de códigos postales en una base de datos anónima de muestras de *N. gonorrhoeae*.

Análisis estadístico. Se realizó una descripción de los casos diagnosticados de *N. gonorrhoeae* mediante medidas de

tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencias y porcentajes para las variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente.

Las proporciones de resistencia global por distrito se compararon mediante pruebas de contraste de hipótesis Chi cuadrado, con corrección exacta de Fisher para celdas inferiores a 5, y se representó gráficamente la evolución temporal de las resistencias durante los últimos 5 años. Se llevó a cabo un análisis espacial mediante el empleo de datos agregados de muestras pertenecientes a los códigos postales del área estudiada, por año (número de casos de infección por *N. gonorrhoeae* resistentes a cefotaxima, azitromicina, amoxicilina y quinolonas). Se utilizó el código postal asociado de cada paciente individual) y los resultados se visualizaron mediante el empleo de mapas de calor, tanto para resistencia global como para cada uno de los antibióticos de forma independiente.

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la última revisión de la Declaración de Helsinki. Asimismo, se siguieron las normas internacionales para la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en la Guía Internacional para la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos [8]. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (número de protocolo: IE ETS).

RESULTADOS

Durante los casi seis años de estudio, se incluyeron 256 muestras microbiológicas procedentes de distintas localizaciones y correspondientes a pacientes individuales. En esta población se detectaron un total de 159 muestras con al menos un mecanismo de resistencia a antimicrobianos, lo que representa una prevalencia global del 59,4%. Las características de la muestra se encuentran en la Tabla 1. La mayoría de los pacientes eran hombres (92,9%), con una edad media en la fecha de diagnóstico de 33 años (desviación estándar: 9,4, rango: 18-66). La mayoría de las muestras microbiológicas se obtuvieron en servicios hospitalarios con casi un 30% de las muestras procedentes de Atención Primaria. Estratificando por antibiótico, las resistencias más frecuentes fueron a ciprofloxacino (49,8%) seguidas de amoxicilina (16,8%) y azitromicina (13,8%).

El estudio espacial de la muestra se realizó utilizando datos agregados de muestras pertenecientes a los códigos postales del área estudiada, por año (número de casos de infección por *N. gonorrhoeae* resistentes a cefotaxima, azitromicina, amoxicilina y quinolonas). Se utilizó el código postal asociado a la muestra clínica.

Al comparar los distritos con mayor número de muestras se observó un rango muy variable de resistencia, con proporciones que oscilaron desde el 1,6% de las muestras hasta el 24,2%, aunque estas diferencias no alcanzaron valores de significación estadística (Tabla 2).

Posteriormente se visualizó mediante mapas de calor los códigos postales donde se encontraban el grueso de muestras y se asoció un color en función del número de casos resistentes (Figura 1). Se realizó un mapa de las resistencias totales (re-

Tabla 1	Descripción de la muestra	
Datos sociodemográficos	N	
Edad (media ± DE)	256	33 ± 9
Sexo hombre; n (%)	256	238 (92,9%)
Servicio petionario, n (%)	256	
Dermatología	78	(30,5%)
Atención Primaria	71	(27,7%)
Urología	50	(19,5%)
Urgencias	29	(11,3%)
Medicina Interna	13	(5,1%)
Otros	10	(3,9%)
Ginecología	5	(1,9%)
Año de la muestra positiva; n (%)	256	
2016	29	(11,3%)
2017	49	(19,1%)
2018	59	(23,0%)
2019	50	(19,5%)
2020	33	(12,9%)
2021	36	(14,1%)
Resistencia global al menos 1 antimicrobiano; n (%)	256	152 (59,4%)
Resistente a ciprofloxacino	127	(49,8%)
Resistente a amoxicilina	43	(16,8%)
Resistente a azitromicina	35	(13,8%)
Resistente a cefotaxima	3	(1,2%)

Tabla 2	Proporción de resistencias por distrito		
Código postal	No resistencia n (%)	Resistencia n (%)	Valor p
28800	5 (6,1%)	2 (1,6%)	0,664
28801	2 (2,4%)	2 (1,6%)	
28802	12 (14,6%)	20 (16,3%)	
28803	14 (17,1%)	16 (12,9%)	
28804	10 (12,2%)	18 (14,5%)	
28805	13 (15,8%)	27 (21,8%)	
28806	19 (23,2%)	30 (24,2%)	
28807	7 (8,5%)	9 (7,3%)	
Total	82	124	

sistencia al menos a un antibiótico (Figura 1a)), y de las resistencias a cada antibiótico de forma independiente (Figura 1b resistencias a cefotaxima; Figura 1c resistencias a penicilina;

Figura 1d resistencias a azitromicina y Figura 1e resistencias a ciprofloxacino).

En la figura 2 se muestra una distribución de las resistencias por año, pudiendo observarse una tendencia ascendente de las resistencias de forma global.

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio muestran una resistencia global de *N. gonorrhoeae* en las cepas testadas del 59,4%, con una relación temporal de aumento de resistencias a ciprofloxacino y penicilina claramente mayor en los dos últimos años.

Las tasas de resistencias a ciprofloxacino de nuestro estudio son levemente mayores que en otras series realizadas a nivel nacional, donde describen tasas de resistencia de ciprofloxacino en torno a un 50% [9-11]. Sin embargo, en otros estudios realizados a nivel mundial las tasas de resistencias son bastante más elevadas [12-14]. En cuanto a cefalosporinas, nuestra tasa de resistencia en las muestras analizadas se halla en torno a un 1,1%, lo que puede estar en consonancia con las series mencionadas previamente [15], pero claramente inferior a la serie de Fuertes Vega et al [16]. Esto podría hacernos concluir que de momento el uso de ceftriaxona como tratamiento de la infección por *N. gonorrhoeae* es el adecuado en nuestro medio. Cabe resaltar que en el estudio de las ITS la biología molecular y la utilización de técnicas de secuenciación para identificar cepas es cada vez más frecuente [12,17], especialmente en grandes ciudades y a nivel hospitalario, es decir, a gran escala. Además, hay que sumar a esto que el control de las ITS es sumamente complejo por múltiples factores, entre los que intervienen el estigma, desconocimiento, movilidad a otros centros sanitarios y la dificultad de realizar estudios de contacto óptimos. Queda por tanto incertidumbre sobre qué medidas podemos implementar en la práctica clínica diaria para poder predecir de una forma más ajustada las resistencias antimicrobianas de *N. gonorrhoeae*. Tras visualizar por códigos postales los aislamientos resistentes (global y estratificados por tipo de antibióticos) podemos deducir rápidamente en qué zonas se encuentran las cepas resistentes y cómo se agrupan en el tiempo. A pesar de que aún no hay evidencia para poder establecer correlaciones entre estos datos, el hecho de conocer las resistencias a nivel local nos puede ayudar a pautar tratamientos empíricos más adecuados, evitando la sobreexposición a antibióticos resistentes. Es decir, utilizar el código postal del paciente como herramienta para predecir el éxito o fracaso de un tratamiento antibiótico ("dime tu código postal y te diré tus resistencias antimicrobianas").

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, entre las que podemos destacar la posibilidad de discrepancias entre código postal recogido en la historia clínica y el real, y la ausencia de conocimiento sobre el tratamiento empírico recibido, dado que no está recogido en la historia clínica en muchos pacientes.

Por último, tras la pandemia por SARS-CoV-2, que ha evi-

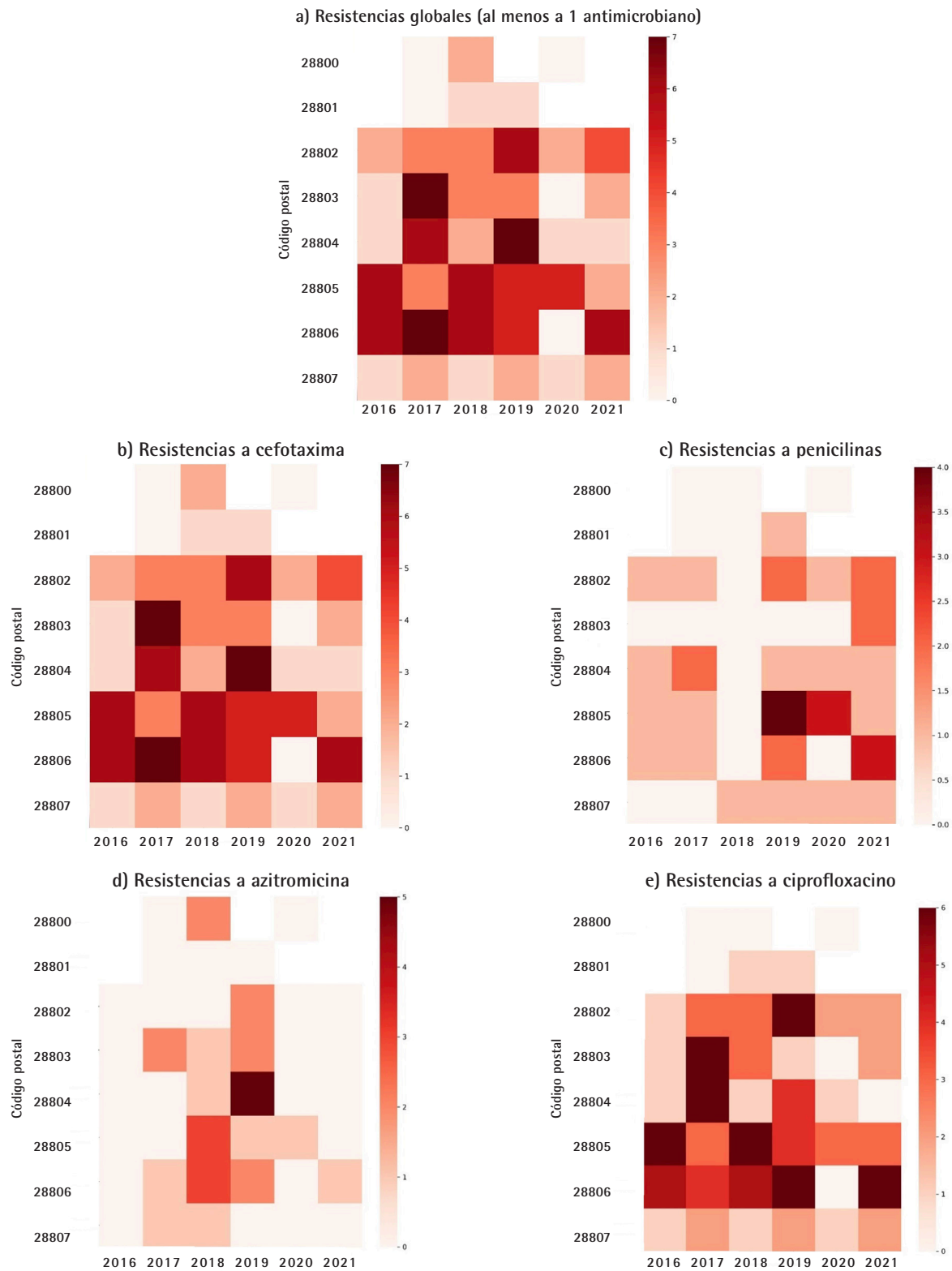


Figura 1 Evolución geoespacial de los aislados de *N. gonorrhoeae* resistentes por código postal y por año

En eje de abscisas: evolución temporal; En eje de ordenadas: código postal asociado. A la derecha se observa la línea de calor con la densidad de casos por código postal.

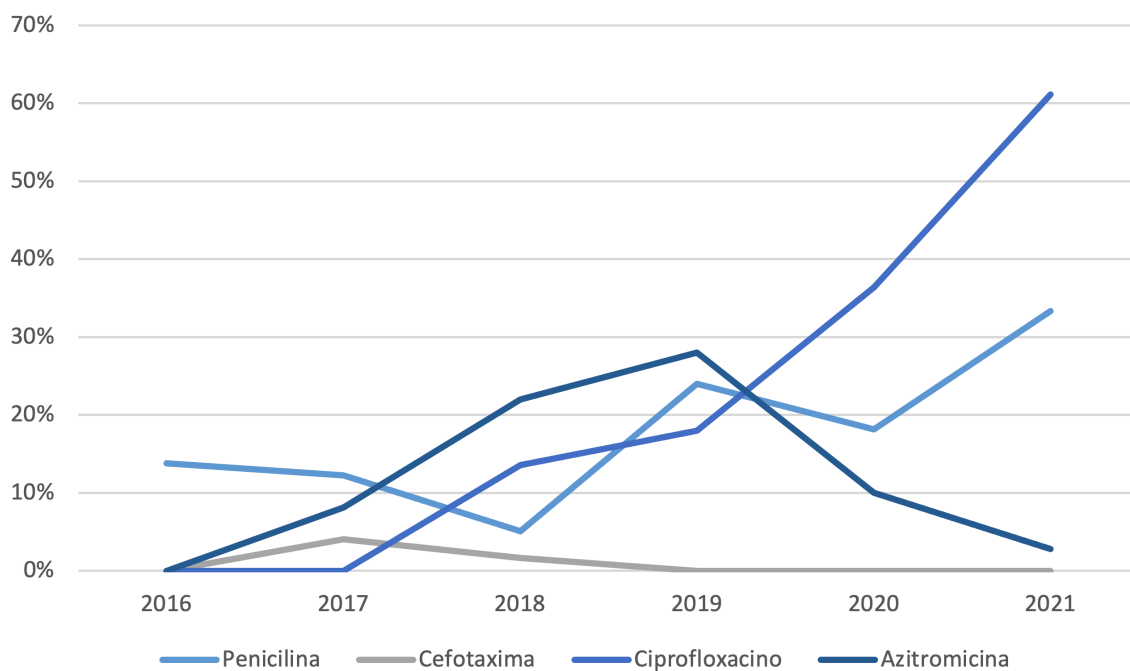


Figura 2 Evolución de la resistencia antimicrobiana de los aislados de *N. gonorrhoeae* (2016–2021)

denciado todo un cambio de paradigma en la forma de entender la medicina, y ante el auge de herramientas de geolocalización como medida epidemiológica creemos que conocer las resistencias locales actualizadas y a muy pequeña escala puede ser una herramienta muy útil de salud pública.

FINANCIACIÓN

Este estudio ha sido parcialmente financiado por la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Príncipe de Asturias

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declaran conflictos de interés

BIBLIOGRAFÍA

- Marmott M. The Status Syndrome: How Social Standing Affects Our health and Longevity. New York 2005.
- Makarova N, Klein-Ellinghaus F, Frisina Doetter L. Applications and limitations of the concept of 'avoidable mortality' among immigrant groups in Europe: a scoping review. Public Health. 2015 ;129(4):342-50. doi: 10.1016/j.puhe.2015.01.006.
- Cofiño R. Tu código postal puede modificar tu código genético. Actualización en Medicina de Familia. 2013;2.
- Oehler RL, Vega VR. Conquering COVID: How Global Vaccine Inequality Risks Prolonging the Pandemic. Open Forum Infect Dis. 2021 Sep 9;8(10):ofab443. doi: 10.1093/ofid/ofab443.
- Wang L, Xu C, Hu M, Qiao J, Chen W, Li T, et al. Spatio-temporal variation in tuberculosis incidence and risk factors for the disease in a region of unbalanced socio-economic development. BMC Public Health. 2021;21(1):1817. doi: 10.1186/s12889-021-11833-2
- Stalteri Mastrangelo R, Santesso N, Bognanni A, Darzi A, Karam S, Piggott T, et al. Consideration of antimicrobial resistance and contextual factors in infectious disease guidelines: a systematic survey. BMJ Open. 2021;11(7):e046097. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046097.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>.
- CIOMS. International Ethical Guidelines for Healthrelated Research Involving Humans. 2016 [November 2021]; Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMSEthicalGuidelines>.
- Alonso R, Rodríguez-Achaerandio A, Aguirre-Quiñonero A, Artetxe A, Martínez-Ballesteros I, Rodríguez-Gascón A, et al. Molecular Epidemiology, Antimicrobial Surveillance, and PK/PD Analysis to Guide the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae* Infections. Pharmaceutics. 2021;13(10):1699. doi: 10.3390/pharmaceutics13101699
- Salmerón P, Viñado B, El Ouazzani R, Hernández M, Barbera MJ, Albery M, et al. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Barcelona during a five-year period, 2013 to 2017. Euro Surveill. 2020;25(42):1900576. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.42.1900576..

11. Pérez-Torralba C, Ruiz-Olivares M, Sanbonmatsu-Gámez S, Expósito-Ruiz M, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández J. Increased infections by herpes simplex virus type 1 and polymicrobials of the genital tract, in the general population of a Spanish middle city. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(4):320-329. doi: 10.37201/req/004.2021.
12. Karymbaeva S, Boiko I, Jacobsson S, Mamaeva G, Ibraeva A, Usupova D, et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiological typing of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Kyrgyzstan in Central Asia, 2012 and 2017. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):559. doi: 10.1186/s12879-021-06262-w.
13. Selb R, Buder S, Dudareva S, Tamminga T, Bremer V, Banhart S, et al. Markedly decreasing azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae*, Germany, 2014 to 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(31):2100616. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100616
14. Zhu B, Hu Y, Zhou X, Liu K, Wen W. Retrospective Analysis of Drug Sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* in Teaching Hospitals of South China. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2087-2090. doi: 10.2147/IDR.S317032. eCollection 2021.
15. Calatrava-Hernández E, Foronda-García-Hidalgo C, Gutiérrez-Fernández J. Resistance, molecular characterization and viability of *Neisseria gonorrhoeae* recent clinical isolates. *Med Clin (Barc).* 2021 Mar 12;156(5):249-250. doi: 10.1016/j.medcli.2020.01.007
16. 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 (Engl Ed).* 2018;36(3):165-168. doi: 10.1016/j.eimc.2016.11.012
17. Salmerón P, Moreno-Mingorance A, Trejo J, Amado R, Viñado B, Cornejo-Sanchez T, et al. Emergence and dissemination of three mild outbreaks of *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin in Barcelona, 2016-18. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(4):930-935. doi: 10.1093/jac/dkaa536.