



# **Informe de Revisión Sistemática**

## **Asociación entre determinantes sociales y resistencia antimicrobiana en la *Neisseria gonorrhoeae*: una revisión sistemática**



## **Asociación Profamilia**

Marta Royo, Directora Ejecutiva  
Lina Castaño, Gerente de Proyectos e Investigaciones

## **Equipo de Investigación en Profamilia**

Juan Carlos Rivillas, Director de Investigaciones  
Marcela Sánchez Molano, Coordinadora de Investigaciones Operativas  
Mariana Calderón Jaramillo, Analista de Investigación Cualitativa  
Danny Rivera, Analista Estadístico  
Diana Zambrano, Analista Estadística

## **Equipo asesor de la Organización Panamericana de la Salud**

Freddy Pérez, Asesor Regional de Investigación en enfermedades Transmisibles  
Brindis Ochoa, Especialista de Apoyo de Proyectos  
Yamile Adriana Celis Bustos, Consultora de resistencia antimicrobiana OPS/OMS Colombia  
Germán Esparza Sánchez, Consultor de resistencia antimicrobiana OPS/OMS Colombia

## **Financiación**

Financiado por la OPS mediante la subvención de TDR/PAHO: *Small Grants Scheme for Operational / Implementation Research to tackle the threat of Antimicrobial Resistance.*

## **Portada: Profamilia**

Bogotá, D.C, 2021

## Tabla de contenido

<b>Introducción</b> .....	4
<b>Objetivos de búsqueda de la revisión</b> .....	5
<b>Metodología</b> .....	6
Criterios de elegibilidad.....	6
Fuentes de información .....	7
Estrategia de búsqueda.....	7
Proceso de selección .....	10
Extracción y Análisis de la Información .....	10
Evaluación del riesgo de sesgo del estudio .....	11
Método de síntesis.....	11
Evaluación de la calidad de los estudios .....	12
<b>Resultados</b> .....	13
Resultados de la búsqueda.....	13
Descripción de los estudios elegidos.....	14
Riesgo de sesgo en los estudios .....	15
Resultados individuales de los estudios.....	16
Evaluación de la calidad de los estudios .....	19
<b>Conclusiones</b> .....	20
<b>Anexos</b> .....	26
Anexo 1. Descripción de las características de los estudios incluidos .....	26

## Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios. ....	13
---	----

## Índice de Tablas

Tabla 1. Resumen de las características de los estudios incluidos en los análisis .....	14
Tabla 2. Distribución porcentual determinantes sociales incluidos en los análisis de los estudios individuales.....	15
Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales .....	15
Tabla 4. Evaluación de la calidad de los estudios individuales.....	19

## Introducción

En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó nuevas directrices terapéuticas para tratar la *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, y *Treponema pallidum* con el fin de hacer frente a la creciente amenaza que representa la resistencia a los antibióticos para la salud pública mundial (1,2). Sin embargo, estas infecciones de transmisión sexual (ITS) a menudo no se diagnostican y cada vez es más difícil tratarlas debido a que, algunos antibióticos están perdiendo eficacia a raíz de su uso indebido o excesivo lo que está reduciendo las opciones terapéuticas (3–5).

De todas las ITS de origen bacteriano, la gonorrea es la más resistente a los antibióticos. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la gonorrea, causada por *Neisseria gonorrhoeae*, resulta en una morbilidad y un costo económico sustancial en todo el mundo (4,6,7). Se ha descrito un aumento generalizado de la resistencia a la mayor parte de los antibióticos utilizados para tratar las infecciones gonocócicas, lo que plantea la inquietud de que aparezcan casos que no sean tratables con consecuencias graves para la salud sexual y reproductiva (2,4,6). Pues, la resistencia a antibióticos en la *Neisseria gonorrhoeae* ha seguido el mismo patrón durante años, la introducción de un nuevo agente terapéutico genera el desarrollo de resistencia a este antimicrobiano en pocos años (2,3,8).

La tasa de aumento de la RAM en todo el mundo representa una importante amenaza para la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) y afecta los esfuerzos por reducir las desigualdades de la salud (1,5,6). Factores probables como el uso indebido y extensivo de los antimicrobianos y, en algunos entornos, el uso de dosis subóptimas resultan en la emergencia de la RAM (3,4).

La identificación de factores asociados con la resistencia a los antimicrobianos (RAM) podría ayudar a combatir esta creciente epidemia, informando las políticas sobre el uso de antibióticos y dirigiendo los programas de intervención a aquellos con mayor riesgo de infección por RAM (9). En ausencia de una vacuna gonocócica, la gestión y el control dependen de un tratamiento antimicrobiano eficaz, asequible y accesible, respaldado por una prevención adecuada, pruebas de diagnóstico o detección, notificación y gestión de las parejas sexuales de las personas infectadas, y vigilancia epidemiológica (10).

En regiones con una alta incidencia de gonorrea y medidas de control ineficaces para disminuir la carga de gonorrea, es preocupante como la resistencia puede propagarse rápidamente tanto a nivel nacional como internacional (4). Sumado a esto, la infección por gonorrea puede promover la transmisión de otras ITS, incluido el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (10) y se detecta una coinfección con *Chlamydia trachomatis* en un 10–40% de las personas con gonorrea en todo el mundo (2). Por lo que, esta infección requiere un abordaje desde los sectores del gobierno y la sociedad.

La OMS propone que a través del modelo de Determinantes Sociales de la Salud (DSS), es posible identificar dimensiones bajo las que se agrupan los diferentes factores que determinan las desigualdades en salud; dimensiones a nivel estructural, intermedio e individual (11).

Los determinantes estructurales están dados por la posición social de la persona, incluido nivel de ingresos, educación, etnia y las políticas sociales. Entre los factores de riesgo asociados con la RAM en la *N. gonorrhoeae* se encuentran el nivel de educación, pobreza, nivel de ingresos y estar ubicado en regiones con altas tasas de infecciones (1,9,12,13).

Los determinantes intermedios están dados por las exposiciones y vulnerabilidades en salud de los grupos poblacionales, e incluyen los servicios de salud, programas de asistencia social y uso de recursos disponibles. Se ha evidenciado que las barreras de acceso a servicios de salud e información preventiva sobre ITS, la vigilancia limitada de la RAM y las fallas clínicas aumentan su prevalencia y la dificultad en el tratamiento (5,12,14).

Los determinantes proximales están representados por factores de riesgo individuales asociados a las decisiones, conductas de riesgo para la salud y a la forma en cómo se usa la información. La evidencia ha mostrado que los factores de riesgo asociados contra la RAM en *N. gonorrhoeae* incluyen hombres que tiene sexo con otros hombres (HSH), ser trabajadora sexual (TSF), abuso de antibióticos y consumo de drogas o alcohol (1,4,9,12).

Por ello, esta revisión sistemática tiene como objetivo investigar sobre el papel de los determinantes sociales de la salud y su relación con la RAM en *N. gonorrhoeae*.

### **Objetivos de búsqueda de la revisión**

Esta revisión tiene como objetivo describir y analizar la evidencia disponible sobre la asociación entre los determinantes sociales de la salud y la resistencia antimicrobiana en *Neisseria gonorrhoeae*. Esto con el fin de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación ¿Está asociada la resistencia a los antimicrobianos en *Neisseria gonorrhoeae* con los determinantes sociales de la salud?

Los objetivos específicos son:

1. Identificar los estudios publicados que examinan las asociaciones entre al menos un determinante social y la resistencia a los antimicrobianos de *N. gonorrhoeae*.
2. Analizar la evidencia de los estudios seleccionados para formar un análisis de subgrupos por los determinantes sociales identificados.
3. Evaluar los efectos de los determinantes sociales en la resistencia a los antimicrobianos en *Neisseria gonorrhoeae*.
4. Evaluar el riesgo de sesgo de todos los estudios elegibles mediante una herramienta validada de evaluación del riesgo de sesgo.

## Metodología

Esta revisión sistemática de literatura se adhirió a la lista PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (15). De acuerdo con las directrices, se registró el protocolo de la revisión sistemática en el Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) el 7 de marzo de 2021 con número de registro CRD42021235168, y se actualizó el 22 de junio de 2021.

### Criterios de elegibilidad

La revisión se guio por los siguientes criterios de elegibilidad:

*Tipos de estudios:* Se incluyeron todos los tipos de estudios experimentales, no experimentales, y observacionales publicados con texto completo. Asimismo, se realizó la búsqueda de literatura gris.

Se limitó la búsqueda a estudios publicados entre 2010 y 2020. No se aplicaron restricciones geográficas, por lo tanto, se incluyeron estudios a nivel individual y de área/contexto (local, nacional, regional, multinacional). Fueron excluidos de la revisión, estudios cualitativos sobre la resistencia a los antimicrobianos en *N. gonorrhoeae*, y estudios centrados en microbiología.

*Población:* Se incluyeron estudios con casos de aislamientos o muestras de pacientes mayores de 12 años positivos para *Neisseria gonorrhoeae*. Se excluyeron estudios de resistencia en agricultura y animales.

*Intervención:* Se consideraron estudios donde los determinantes sociales permitan identificar las desigualdades en salud asociadas con el desarrollo de resistencia antimicrobiana en la *Neisseria gonorrhoeae*.

De acuerdo con el modelo de Determinantes Sociales de la Salud, propuesto por la OMS, existen dimensiones bajo las que se agrupan los diferentes factores que determinan las desigualdades en salud. La primera, determinantes estructurales que son los que generan la estratificación social e incluyen el estatus socioeconómico, medido a través de variables sociodemográficas; el territorio y la etnia. La segunda, determinantes intermedios que se desprenden de la configuración de estar por debajo de la estratificación social y determinan las diferencias de exposición y vulnerabilidad en salud. El tercero, los determinantes individuales o proximales, que son factores que fluyen de los estilos de vida individuales, factores de riesgo, factores psicosociales y factores de comportamiento.

*Resultados:* El resultado de salud de esta revisión es la resistencia a los antimicrobianos en la *Neisseria gonorrhoeae*.

Un resultado secundario es la coinfección entre otras ITS como *VIH*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* o *Treponema pallidum* y *Neisseria gonorrhoeae* que explicaran resistencia a los antibióticos o fallas en el tratamiento.

### **Fuentes de información**

Se llevó a cabo la búsqueda en seis bases de datos electrónicas como:

- PubMed;
- Web of Science;
- Cochrane Public Health Group Specialized Register;
- Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL;
- Plos Journal;
- Ovid Database (EMBASE);

Y, en cuatro bases de datos de Literatura gris:

- OpenGrey: Es una base de datos de literatura gris europea que cubre todas las áreas temáticas;
- OpenAIRE: Es una infraestructura de acceso abierto para la investigación, basada en la red de repositorios de acceso abierto;
- *Institutional Repository for Information Sharing (IRIS)*: IRIS es el Repositorio Institucional de la Organización Mundial de la Salud;
- *Repositorio Institucional Digital (RID)*: RID es el Repositorio Institucional del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

La búsqueda se basó en la formulación de ecuaciones de búsqueda, utilizando los conceptos clave del tesoro de Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) en inglés y español.

El 18 de febrero de 2021, se realizó la búsqueda en PubMed, y el 19 de febrero se llevó a cabo la búsqueda en la Cochrane Public Health Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL, y Plos Journals, las cuales se guardaron usando Mendeley. Luego de esto, se hizo la revisión de títulos y resúmenes en cada uno de estos buscadores. El 12 de mayo de 2021, se llevó a cabo la búsqueda y revisión de títulos y resúmenes en Web of Science; una vez obtenida licencia de acceso. Asimismo, entre el 01 y 02 de junio de 2021, se llevó a cabo la búsqueda en la Ovid Database (Embase) y en las bases de datos de literatura gris, para llevar a cabo la revisión de resúmenes.

### **Estrategia de búsqueda**

Antes de iniciar la revisión, se realizaron varias búsquedas preliminares en PubMed utilizando diferentes combinaciones de los DeCS para definir una estrategia de búsqueda adecuada.

La estrategia de búsqueda se adaptó a los requisitos de cada base de datos usando la mayor cantidad de sinónimos posibles. Se recibió el asesoramiento de un profesional en bibliotecología para el desarrollo de la estrategia de búsqueda y la gestión de los motores de búsqueda. El registro de las búsquedas en cada base de datos se realizó en una matriz en Excel, y una vez desarrollada la estrategia de búsqueda se eliminaron los duplicados. Los estudios resultantes se incluyeron en la revisión de títulos y resúmenes.

#### Estrategia base de datos PubMed

- Los operadores booleanos: "OR" para reunir sinónimos referidos a los conceptos clave y "AND" para separar grupos de búsqueda.
- Etiquetas de campo: *Todos los campos*.
- Comillas para encontrar resultados en las ecuaciones de búsqueda en español.
- Paréntesis con las siguientes ecuaciones de búsqueda, tanto en inglés como en español.

#### *Inglés:*

- (antimicrobial resistance OR antibiotic resistance OR drug Resistance OR drug Resistance, Microbial) AND (Sexually transmitted infections OR chlamydia OR syphilis OR *Neisseria gonorrhoeae* OR gonococcus OR gonococci OR gonorrhea OR *Neisseria gonorrhoeae* bacterium OR *Neisseria gonorrhoeae* infections) AND (social factors OR social conditions OR Socioeconomic status OR Socioeconomic factors OR Social determinants of health)
- (antimicrobial resistance OR antibiotic Resistance OR drug resistance, microbial) AND (*Neisseria gonorrhoeae* OR gonococcus OR gonococci OR Gonorrhea OR *Neisseria gonorrhoeae* bacterium OR *Neisseria gonorrhoeae* infections) AND (Socioeconomic factors OR Social Determinant of health OR Health Services Accessibility)

#### *Español:*

- ("resistencia antimicrobiana" OR "resistencia a medicamentos" OR "farmacorresistencia Microbiana") AND ("infecciones de transmisión sexual" OR "clamidia" OR "sífilis" OR "*Neisseria gonorrhoeae*" OR "gonorrea" OR "gonocócica" OR "gonococo" OR "bacteria *Neisseria gonorrhoeae*" OR "infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*") AND ("factores sociales" OR "condiciones sociales" OR "factores socioeconómicos" OR "determinantes sociales de la salud" OR "accesibilidad a servicios de salud")
- ("resistencia antimicrobiana" OR "resistencia a medicamentos" OR "farmacorresistencia Microbiana") AND ("*Neisseria gonorrhoeae*" OR "Gonorrea" OR "Gonococo" OR "gonocócica" OR "bacteria *Neisseria gonorrhoeae*" OR "infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*") AND ("factores socioeconómicos" OR "determinantes sociales de la salud" OR "accesibilidad a servicios de salud")

#### *Limitadores:*



- Fecha de publicación: 2010 a 2020.
- Idioma: inglés o español.
- Tipo de acceso: resumen y texto completo gratuito.
- Especie: excluidos los estudios sobre animales y agricultura.
- Tipo de estudios: estudios cualitativos y estudios clínicos excluidos.

### Biblioteca Cochrane

- Utilizar etiquetas de campo: título, resumen, palabra clave.
- No usar comillas para encontrar resultados en ecuaciones de búsqueda en español.
  - o Ej. (resistencia antimicrobiana AND *Neisseria gonorrhoeae* AND factores socioeconómicos)

### *Limitadores:*

- Fecha de publicación: 2010 a 2020.
- Idioma: inglés o español.

### Web of Science

- Utilice etiquetas de campo, operadores booleanos, paréntesis y uso de las palabras clave por conjuntos de consulta para crear una consulta final.
  - o Por ejemplo, conjuntos de consulta:
    - #1: ALL= (Drug resistance OR antimicrobial resistance)
    - #2: ALL= (*Neisseria gonorrhoeae* OR gonococci)
    - #3: ALL= (Socioeconomic status OR social conditions)
  - o Consulta combinada: #1 AND #2 AND #3
- Uso de comillas para encontrar resultados en ecuaciones de búsqueda en español.

### *Limitadores:*

- Fecha de publicación: 2010 a 2020.
- Idioma: inglés o español.
- Tipo de acceso: acceso abierto.

### Plos Journals

- Utilizar etiquetas de campo, operadores booleanos, paréntesis.
- El tipo de acceso es abierto con texto completo.

### *Limitadores:*

- Fecha de publicación: 2010 a 2020.

### Ovid databases (Embase)

- Separar la estrategia de búsqueda con palabras clave por conjuntos de consulta para crear una consulta final.
- Utilizar operadores booleanos.
  - o Por ejemplo, conjuntos de consulta:
    - #1: Palabras clave para "ITS", usando el operador OR
      - *Neisseria gonorrhoeae*
      - Gonococci
    - #2: Palabras clave para "Resistencia antimicrobiana", usando el operador OR
      - Antimicrobial resistance
      - Drug resistance
    - #3: Palabras clave para "estatus socioeconómico", usando el operador OR
      - Socioeconomic status
      - Social conditions
  - o Consulta combinada: #1 AND #2 AND #3

*Limitadores:*

- Fecha de publicación: 2010 a 2020.

**Proceso de selección**

Dos investigadores de manera independiente realizaron la búsqueda en las bases de datos. Utilizaron el gestor de referencias bibliográficas Mendeley para eliminar todos los duplicados y llevar el registro bibliográfico de los estudios, y compararon los resultados de los estudios recuperados.

Un primer investigador examinó todos los estudios por títulos y resúmenes aplicando todos los criterios de inclusión. Si un resumen no tenía suficiente información o no estaba disponible revisó el texto completo en sesiones de 15 a 20 minutos cada uno. Una vez seleccionados los resúmenes, revisó los textos completos. Un segundo investigador validó la revisión, tomando una muestra del 10% del total de estudios revisados para garantizar la aplicación de criterios de inclusión a los estudios seleccionados. Cuando se presentó disparidad en los resultados un tercer investigador decidió. Luego de esto, los artículos seleccionados en este paso se incluyeron en la revisión sistemática.

**Extracción y Análisis de la Información**

Se desarrolló una hoja de extracción de datos en Excel y un revisor extrajo los datos de los artículos. Se recopiló datos sobre:

- *El informe:* autor (es), año de publicación, fuente de la publicación.
- *Estudio:* participantes del estudio y tamaño de la muestra.

- *Diseño del estudio*: tipo de estudio, tipo de modelo utilizado y método para controlar el sesgo.
- *La intervención*: nivel de los determinantes sociales (estructurales, intermedios o individuales).
- *Medidas de efecto*: se extrajo, los *Odds ratios* – OR o *Hazard ratios*–HR (modelos univariados y multivariados), *Intervalos de confianza*–IC, *Índices de desigualdad o probabilidades*, según el tipo de modelo usado en el estudio, para relacionar el resultado en salud con la intervención.

Cuando se informaron múltiples resultados sobre un mismo nivel de determinante, se seleccionó el resultado que proporcionó la información más completa para el análisis. En el caso de resultados con múltiples modelos de regresión logística, univariados o multivariados, se extrajo la información de ambos, pero se informaron los resultados del modelo ajustado, modelo multivariado.

### **Evaluación del riesgo de sesgo del estudio**

Se evaluó el riesgo de sesgo en los estudios observacionales incluidos mediante la escala Newcastle-Ottawa (NOS) (16). NOS, aborda tres ítems relacionados con la selección de los grupos de estudio, la comparabilidad de los grupos y la determinación del resultado de interés.

Dos investigadores aplicaron la herramienta a cada estudio incluido, y registraron la información en una matriz en Excel construida a partir de la escala. Cualquier discrepancia en los juicios de riesgo de sesgo se resolvió mediante discusión para llegar a un consenso entre los dos revisores, y MS actuaría como árbitro si fuera necesario. Siguiendo la guía proporcionada de NOS para estudios de cohorte y de casos y controles, los estudios recibirán un máximo de nueve puntos, y los estudios con más de siete puntos son estudios de bajo riesgo.

### **Método de síntesis**

Dado el amplio número de variables de intervención evaluadas, se categorizó cada una en tres dimensiones: (i) Estructural, si proporcionó información sobre variables sociodemográficas asociadas con el estatus socioeconómico, el territorio o la etnia; (ii) Intermedio, si proporcionó información sobre diferencias en exposición, vulnerabilidad o acceso a servicios de salud, generadas por la estratificación social; e (iii) Individual, si proporcionó información sobre variables sociodemográficas asociadas con factores individuales como edad, sexo, factores de riesgo, comorbilidades, factores psicosociales o factores de comportamiento. Dado lo anterior se crearon categorías de intervenciones con base en los resultados elegibles, obteniendo las siguiente:

#### *Categoría 1: Determinantes Estructurales*

- Estatus socioeconómico (incluido nivel de educación, ingreso, pobreza)

- Ubicación geográfica
- Etnia

#### *Categoría 2: Determinantes intermedios*

- Acceso a servicios de salud

#### *Categoría 3: Determinantes individuales*

- Grupo de riesgo sexual (Mujeres, Hombres heterosexuales – HSM–; Hombres que tienen sexo con otros hombres – HSH)
- Edad
- Redes de conducta sexual
- Conductas o comportamientos
- Coinfecciones (infecciones por otras ITS que sean determinantes en el desarrollo de resistencia)

Los hallazgos de los resultados individuales de los estudios se sintetizaron en función de los detalles de la población y muestra, el diseño del estudio, las categorías de los determinantes, y el resultado. Para identificar la asociación entre los determinantes sociales y la RAM en *Neisseria gonorrhoeae*, se identificaron directamente las medidas de efecto que permitieran evidenciar el efecto de la asociación.

Se logró identificar, por niveles de determinantes, los factores que más explicaron RAM con base en el efecto de la medida de probabilidad; es decir, si había una relación positiva (factores de riesgo) o negativa (factores de protección). Los análisis se presentan de forma resumida, mediante tablas, evidenciando las características generales de todos los estudios y, los resultados de cada estudio individual.

#### **Evaluación de la calidad de los estudios**

Se utilizó la evaluación del grado de evidencia para evaluar la calidad de los estudios individuales. Esta herramienta permite identificar las fortalezas de la evidencia al calificar cuatro criterios: (i) Representatividad de la muestra; (ii) Nivel de desagregación de los estudios (uso de datos a nivel individual); (iii) Control de factores de confusión y/o sesgo, y (iv) ITS foco del estudio; es decir, si el estudio estaba centrado en RAM en *Neisseria gonorrhoeae*.

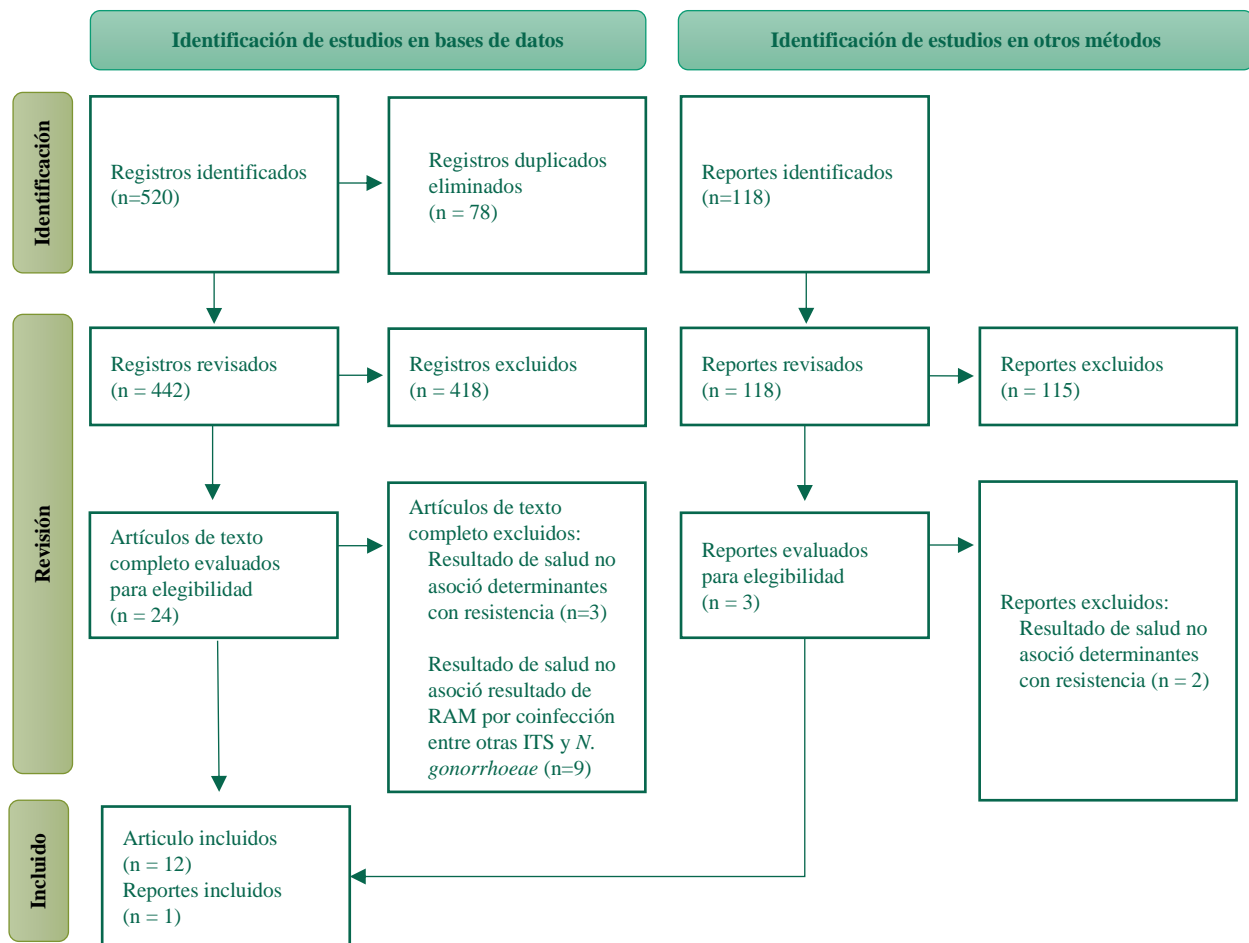
Se desarrolló un sistema de puntuación donde los estudios podían obtener una puntuación de seis puntos en el mejor de los casos y cero en el peor, así: un punto [1] máximo para cada criterio; adicionalmente para el criterio (i), los estudios con un tamaño de muestra entre 500-1 000 se calificaron con un [1] punto, y con un tamaño de muestra por encima de 1 000, se calificó con dos [2] puntos. Los estudios con un resultado entre 0-2 puntos se clasificaron como “Calidad Baja”, con 3 puntos como “Calidad Media” y entre 4-6 puntos se consideraron como “Calidad Alta”.

## Resultados

### Resultados de la búsqueda

Se encontraron 643 registros en la búsqueda de bases de datos y otras fuentes de información. Después de la eliminación de duplicados, se analizaron 560 resúmenes de registros y reportes. 27 estudios se revisaron de texto completo, y finalmente se incluyeron 12 estudios (9,12,24,25,13,17–23) y un documento de trabajo (26) (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios.



Fuente: Flujo PRISMA, adaptación por los autores de la revisión (junio de 2021).

Se excluyeron 533 estudios porque no cumplieron los criterios de inclusión al revisar sus títulos y resúmenes. Por otro lado, se excluyeron cinco artículos de la revisión de texto completo porque el resultado en salud, resistencia a los antibióticos en *N. gonorrhoeae*, no se relacionó con al menos un determinante de salud que explicara dicha resistencia (27–31) y nueve porque no asoció la ITS de estudio con coinfección por *N. gonorrhoeae* para explicar resistencia a los antibióticos (32–40).

## Descripción de los estudios elegidos

Todos los estudios se realizaron en países con ingreso alto, medio-alto y medio-bajo. De las seis regiones de la OMS los estudios encontrados se relacionan con tres de ellas (Tabla 1). Se obtuvieron siete estudios de Europa (13,17,21,23–26), cuatro estudios en la región del Pacífico Occidental (9,18,19,24), y dos estudios se realizaron en la región de las Américas (12,20).

Tabla 1. Resumen de las características de los estudios incluidos en los análisis

Características	No. Estudios (n=13)
<b>Región de la población de estudio</b>	
<b>Región de las Américas</b>	
EEUU	1
Colombia	1
<b>Región Pacífico Occidente</b>	
China	2
Australia	2
<b>Región de Europa</b>	
España	1
Suiza	1
Italia	1
Inglaterra	1
Países Bajos	1
Multipaís	2
<b>Tipo de estudio</b>	
Cohorte Retrospectivo	8
Retrospectivo en dos periodos de tiempo	2
Transversal	1
Ecológico	1
Documento técnico	1

Fuente: Elaboración autores de la revisión (junio de 2021).

La fuente de información de los estudios fueron principalmente programas de vigilancia gonocócica establecidos como el Programa de Vigilancia Centinela para la Resistencia a los Antimicrobianos en *Neisseria gonorrhoeae*, GRASP; Programa Europeo de Vigilancia Antimicrobiana Gonocócica, Euro-GASP; el sistema de vigilancia centinela del Proyecto de Vigilancia de Aislamientos Gonocócicos, GISP; o, el Programa de Vigilancia de la Resistencia Gonocócica de China, China-GRSP; así como, de fuentes de centros de salud clínicos o datos preexistentes. En conjunto, los estudios cubrieron características de los tres determinantes esperados (estructurales, intermedios e individuales) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución porcentual determinantes sociales incluidos en los análisis de los estudios individuales

Determinantes Sociales	Estudios n=12	% Estudios que lo incluyen
<b>Estructurales</b>	<b>8</b>	<b>66,7</b>
<i>Socioeconómicos</i>	<b>4</b>	<b>50,0</b>
Nivel de educación	2	50,0
Nivel de ingresos	1	25,0
Nivel de pobreza	2	50,0
<i>Ubicación geográfica</i>	<b>2</b>	<b>25,0</b>
<i>Etnia<sup>a</sup></i>	<b>2</b>	<b>25,0</b>
<b>Intermedios</b>	<b>2</b>	<b>16,7</b>
Acceso a tratamientos	1	50,0
Información en servicios de salud	1	50,0
<b>Individuales</b>	<b>12</b>	<b>100,0</b>
<i>Grupo de Riesgo<sup>b</sup></i>	<b>10</b>	<b>83,3</b>
<i>Edad</i>	<b>6</b>	<b>50,0</b>
<i>Redes sexuales</i>	<b>4</b>	<b>33,3</b>
<i>Conducta sexual de riesgo</i>	<b>2</b>	<b>16,7</b>
<i>Coinfecciones</i>	<b>5</b>	<b>41,7</b>

<sup>a</sup>Afrodescendientes e Indígenas

<sup>b</sup>Mujeres, Hombres heterosexuales o HSM y HSH

Fuente: Elaboración autores de la revisión (junio de 2021).

### Riesgo de sesgo en los estudios

Se usó la escala de Newcastle-Ottawa para evaluar el riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos. Un estudio se calificó como de alto riesgo de sesgo asociado al ítem de comprobación de la exposición o resultado de interés (9). En la Tabla 3, se proporciona un resumen de las evaluaciones para cada uno de los tres componentes en los estudios individuales.

Tabla 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Autor	Selección	Comparabilidad	Resultado	Total	Riesgo
Town K, et al. (2020)	****	*	***	8	Bajo
Cole MJ, et al. (2014)	***	*	***	7	Bajo
Ellis SL, et al. (2020)	***	*	***	7	Bajo
Ison CA, et al. (2013)	***	*	***	7	Bajo
Kirkcaldy RD, et al. (2013)	***	*	***	7	Bajo
Rivillas-García JC, et al. (2020)	***	*	***	7	Bajo
Stefanelli P, et al. (2017)	***	*	***	7	Bajo
Williamson DA, et al. (2019)	***	*	***	7	Bajo
Wind CM, et al. (2017)	***	*	***	7	Bajo
Yin Y-P, et al. (2018)	***	*	***	7	Bajo
Guerrero-Torres M, et al. (2019)	***	*	**	6	Bajo
Trecker MA, et al. (2014)	***	*	*	5	Alto

Fuente: Elaboración autores de la revisión (junio de 2021).

## Resultados individuales de los estudios

El resultado de esta revisión busca analizar la asociación entre RAM en *Neisseria gonorrhoeae* con los determinantes sociales a nivel estructural, intermedio o individual. De acuerdo con el informe de la OMS “*Lucha contra la RAM con un enfoque de género y equidad*” la vigilancia e investigación de la RAM va más allá del agregado social. Es decir, en términos de género, existen otros estratificadores sociales relevantes como la ocupación, nivel de ingresos, nivel de educación, edad, ser migrante indocumentado y la ubicación geográfica, que actúan como impulsores clave de la RAM (26) (Anexo 1).

### Determinantes Estructurales

**Posición socioeconómica:** Se identificaron cuatro estudios que informaron sobre la relación entre condiciones socioeconómicas como el nivel educativo, el nivel de ingresos y el nivel de pobreza, y las probabilidades de desarrollar resistencia (9,12,13,22). En general, el nivel de educación fue el factor que más se estudió para explicar su asociación con la probabilidad de desarrollar resistencia en *N. gonorrhoeae*.

En dos estudios encontraron que tener un menor nivel educativo se asociaba con una mayor probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae* (12,13). Al evaluar el nivel de ingresos, un estudio encontró que las personas con salario medio se vinculaban con una menor probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae*, frente a pacientes con bajos niveles salariales (aOR: 0,30 (0,12 – 0,81)) (9).

Por otra parte, dos estudios sobre RAM en *N. gonorrhoeae* encontraron que el nivel socioeconómico, que determinan el nivel de pobreza, se asoció con RAM (12,22); sin embargo, se presentaron contradicciones en la dirección de la asociación.

**Ubicación geográfica:** dos estudios informaron que, factores como zona o región de ubicación se vinculan con una mayor probabilidad de RAM (18,19). De acuerdo con los resultados obtenidos las personas ubicadas en la región nordeste de Asia, presentaban mayor probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae* frente a las personas de Oceanía (19).

Por otro lado, un estudio encontró que las poblaciones que residían en regiones menos favorecidas tenían mayor probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae* frente a las regiones económicamente más desarrolladas; sin embargo, estar en estas últimas impulsaban la transmisión de cepas resistentes (18).

**Etnia:** Se evidenció en dos estudios que la pertenencia a poblaciones afrodescendientes o aborígenas se asoció con una probabilidad menor de desarrollar RAM. Los estudios realizados en Europa encontraron que en las poblaciones de origen étnico afrodescendiente o aborígena, había una asociación negativa frente a la probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae* en



comparación a la población de origen étnico blanco; pese a ello, sus resultados reflejaban una tendencia hacia el aumento en los registros de estas poblaciones minoritarias (23,24).

### Determinantes intermedios

**Acceso a servicios de salud:** En dos estudios se evidenció que las barreras para acceder a servicios de salud se encuentran relacionados, no solo con mayores probabilidades de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae*; sino también, la pertenencia a grupos de riesgo o minorías étnicas, la edad y con niveles socioeconómicos bajos (12,21). En el documento de trabajo de la OMS sobre lucha contra la RAM, exponen que debido a normas culturales o estigma estos grupos poblacionales pueden sufrir un tipo de discriminación en el sistema de salud, representando barreras para el acceso a servicios de salud (26).

Un estudio en Italia identificó que los pacientes, hombres o mujeres heterosexuales, pacientes con gonorrea previa o coinfectados con otra ITS, se asociaron con una probabilidad mayor de recibir una terapia discordante para tratar *N. gonorrhoeae* (aOR: 2,95 (2,36 – 3,69); aOR: 5,26 (1,48 – 18,71); y, aOR: 3,58 (1,55 – 8,29) respectivamente); incrementado la probabilidades de desarrollar RAM (21).

Por otro lado, un estudio realizado en Colombia, encontró que mayores barreras de acceso a salud sexual y reproductiva y menor acceso a información sobre prevención de las ITS se asociaron con la probabilidad de RAM en *N. gonorrhoeae*; a través de, el análisis de las desigualdades absolutas y relativas (12).

### Determinantes individuales

**Grupo de riesgo sexual:** Se identificaron diez estudios entre los cuales la población se identificaba como: Mujeres, Hombres heterosexuales o HSM, y HSH (9,13,17–24).

Las Mujeres se asociaron más con el desarrollo de RAM en *Neisseria gonorrhoeae*. Asimismo, en concordancia con el documento de trabajo de la OMS sobre RAM, los HSH tienen un riesgo potencial de contraer gonorrea resistente asociado al estigma y los conceptos de masculinidad, que puede hacer que las personas no estén dispuestas a buscar ayuda (26).

En los análisis multivariados, seis estudios centrados en *N. gonorrhoeae*, encontraron que las mujeres se asociación con mayor probabilidad de desarrollar resistencia, en comparación con los hombres (17–19,21,22,24). Por otro lado, tres estudios identificaron que la población de HSH explica más la probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae* (13,20,23).

**Edad:** Se identificaron seis estudios en los cuales la edad representa un importante factor asociado a la probabilidad de desarrollar RAM, pero también a la probabilidad de transmisión de ITS, contribuyendo con potenciales problemas de RAM (9,13,17,18,23,24). En general, la RAM en *N. gonorrhoeae* se asoció con tener una edad mayor, en comparación con la población joven.

En los análisis multivariados de cuatro estudios, se encontró que los adultos, con una edad promedio por encima de 30 años, tenían mayor probabilidad de asociarse con RAM en *N. gonorrhoeae* (9,13,17,18). Por ejemplo, un estudio en Shanghai encontró que tener una edad por encima de los 46 años representaba 4 veces más la probabilidad de presentar RAM en *N. gonorrhoeae* (9).

De igual manera, en los análisis univariados de dos estudios se encontró que, al comparar varios grupos de población frente a menores de 19 años, los mayores de 30 años incrementaban en la probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae* (23,24).

Por otro lado, el documento de la OMS evidenció que una edad más baja se ha asociado con un conocimiento incorrecto de uso de antibióticos, lo que contribuye con la propagación de RAM en *N. gonorrhoeae*, pero puede variar significativamente entre diferentes países y culturas (26).

**Redes de conducta sexual:** Factores como el número de parejas sexuales, ser trabajadora sexual (TSF) o tener relaciones sexuales en el extranjero, explicaron en cuatro estudios las redes de conducta sexual asociadas con la probabilidad de desarrollar RAM (19,23–25). En general, tener varias parejas sexuales fue el factor que más explicó la RAM. Por ejemplo, que tener más de 6 parejas sexuales fue un determinante de resistencia en *N. gonorrhoeae* (23,24). Por otro lado, tener relaciones sexuales, mientras se realiza un viaje al extranjero incrementó, aproximadamente, 2 veces la probabilidad de RAM en *N. gonorrhoeae* (aOR: 1,83 (1,13 – 2,96)) (25).

Finalmente, ser TSF vinculado a factores como tener una edad adulta, el uso irregular del condón y el consumo de medicamentos, se asoció que con una mayor probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae* (19).

**Conductas de riesgo:** En el documento de trabajo de la OMS sobre lucha contra la RAM, indica que las actitudes, los conocimientos y las prácticas relacionadas con la prescripción y uso indebido de antibióticos; el acceso limitado a servicios que incluyan condones, o la negativa de la pareja a usar uno; el estigma social; y las conductas de riesgo, desde una perspectiva de género, conducen a mayores probabilidades de RAM (26).

En dos estudios se identificaron factores de riesgo que conducen a prácticas sexuales inseguras y comportamientos que se asocian directamente con RAM. El uso de drogas o consumo de alcohol durante relaciones sexuales (9), el uso irregular de métodos anticonceptivos, como el no uso del condón, (12) se asociaron positivamente con la probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae*.

**Co-infecciones:** En cinco estudios, haber reportado otras ITS previa, por ejemplo, VIH, *C. trachomatis*, *Treponema pallidum*, *trichomonas vaginalis* y/o *N. gonorrhoeae* fue un factor relevante en el desarrollo de RAM (13,17,21,23,24).

En los estudios centrados en *N. gonorrhoeae*, tener infección previa por otras ITS como *Treponema pallidum* y/o, *trichomonas vaginalis* (13,21), tener coinfección por VIH (13,24) o tener antecedentes de gonorrea (21) se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar RAM. Sin embargo, dos estudios encontraron que la infección por *C. trachomatis* no se relacionaba como un factor de riesgo para adquirir resistencia en *N. gonorrhoeae* (17,23).

### Evaluación de la calidad de los estudios

La evaluación de calidad clasificó los artículos como de “alta”, “media” o “baja” calidad, de acuerdo con el sistema de puntuación utilizado. De los 12 artículos, nueve fueron calificados como de *alta calidad* (17–25) y tres como de *calidad media* (9,12,13) (Tabla 4).

El 92% de los estudios realizaron análisis por varios niveles de desagregación, principalmente grupos de riesgo. El 83% de los estudios controlaron los posibles factores de confusión, así como, una muestra representativa.

Tabla 4. Evaluación de la calidad de los estudios individuales

Primer Autor	Representatividad	Nivel de desagregación	Control sesgo - factores de confusión	ITS <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tamaño población	Total	Calidad
Williamson DA, et al. (2019)	1 <sup>a</sup>	1	1	1	2	6	Alta
Yin Y-P, et al. (2018)	1 <sup>b</sup>	1	1	1	2	6	Alta
Kirkcaldy RD, et al. (2013)	1 <sup>c</sup>	1	1	1	2	6	Alta
Cole MJ, et al. (2014)	1 <sup>d</sup>	1	1	1	2	6	Alta
Ison CA, et al. (2013)	1 <sup>e</sup>	1	1	1	2	6	Alta
Stefanelli P, et al. (2017)	1 <sup>f</sup>	1	1	1	2	6	Alta
Town K, et al. (2020)	1 <sup>g</sup>	1	1	1	2	6	Alta
Wind CM, et al. (2017)	1 <sup>h</sup>	1	1	1	2	6	Alta
Ellis SL, et al. (2020)	1 <sup>i</sup>	1	0	1	2	5	Alta
Guerrero-Torres M, et al. (2019)	0 <sup>j</sup>	1	1	1	0	3	Media
Trecker MA, et al. (2014)	0 <sup>k</sup>	1	1	1	0	3	Media
Rivillas-García JC, et al. (2020)	1 <sup>l</sup>	0	0	1	1	3	Media

<sup>a</sup>N: 7 588 aislamientos por Ng. Hombres+ y mujeres.

<sup>b</sup>N: 3 849 Aislados por Ng. Hombre+ y mujeres.

<sup>c</sup>N: 35 343 aislamientos de Ng. Hombres.

<sup>d</sup>N: 5 034 aislados por Ng. Hombres+ y mujeres.

<sup>e</sup>N: 7 378 aislamientos de Ng; 6 176 aislamientos con resultado de susceptibilidad. Hombres y mujeres.

<sup>f</sup>N: 1 433 casos de Ng. Hombres+ y mujeres.

<sup>g</sup>N: 1 277 aislamientos de Ng. Hombres+ y mujeres.

<sup>h</sup>N: 3 151 aislamientos por NG de 2 573 pacientes. Hombres y mujeres.

<sup>i</sup>N: 3 680 notificaciones de gonorrea. Hombres y mujeres.

<sup>j</sup>N: 104 aislamientos por Ng. HSH+ y mujeres.

<sup>k</sup>N: 384 casos por gonorrea. Hombres+ y mujeres.

<sup>l</sup>N: 935 aislamientos invasores de Ng. Hombres y mujeres.

Fuente: Elaboración autores de la revisión (junio de 2021).

## Conclusiones

La evidencia recopilada permitió identificar que los determinantes individuales y estructurales explicaron en mayor medida las asociaciones con RAM. La resistencia antimicrobiana en la *Neisseria gonorrhoeae* fue más común en mujeres y HSH; esta última es particularmente más vulnerable a esta amenaza emergente de salud pública dadas su asociación con activas redes sexuales y estigmas sociales, en comparación con las poblaciones de huéspedes heterosexuales (hombres y mujeres).

La presencia de resistencia en *N. gonorrhoeae*, fue más común en personas asociadas con grupos de edad promedio mayor de 30 años, en relación con los jóvenes; sin embargo, estos últimos se asocian más con una rápida transmisión. De igual manera, tener una co-infección con ITS incrementó la probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae*, lo que resalta la importancia de adherirse a las guías recientes de los Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) con el fin de dar un correcto manejo para el tratamiento combinado de pacientes con coinfección.

Las redes y conductas sexuales de riesgo se asociaron con una mayor probabilidad de desarrollar resistencia, lo cual sugiere fortalecer las estrategias de comunicación e información respecto a las prácticas relacionadas con la prescripción y uso indebido de antibióticos; el uso de métodos anticonceptivos y las prácticas sexuales seguras.

Los factores socioeconómicos como el bajo nivel educativo o el bajo nivel de ingresos, se asociaron con una mayor probabilidad de desarrollar RAM en *N. gonorrhoeae*, así como, con la probabilidad de presentar mayores barreras para el acceso a servicios de salud. Sin embargo, no fue posible determinar una asociación entre la RAM en *N. gonorrhoeae* y el nivel de pobreza.

Aunque la gonorrea afecta países de ingresos altos, medianos y bajos, no se encontraron estudios de estos últimos, los cuales tienen tasas altas de infecciones gonocócicas. Asimismo, una prevención adecuada, la realización de pruebas de diagnóstico, la notificación y la vigilancia epidemiológica, representan puntos clave a incorporar para el desarrollo de estrategias y planes de acción contra la RAM en *N. gonorrhoeae*.

Estas conclusiones pueden ayudar a informar el Plan de Acción Global contra la RAM en *Neisseria gonorrhoeae*, con el propósito de hacer más efectivas las intervenciones para actuar sobre los determinantes sociales de la RAM en *N. gonorrhoeae*. De igual manera, sugieren continuar con el desarrollo de futuras investigaciones que permitan mejorar la respuesta y recomendaciones de salud pública contra la RAM.

## Referencias

1. World Health Organization. WHO GUIDELINES FOR THE Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. 2016.
2. Gonorrea - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado el 15 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/infecciones-transmission-sexual/gonorrea>
3. Lewis DA, Lukehart SA. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: Evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. Vol. 87, Sexually Transmitted Infections. BMJ Publishing Group Ltd; 2011. p. ii39–43.
4. Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. Vol. 7, Future Microbiology. Future Medicine Ltd London, UK ; 2012. p. 1401–22.
5. Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre la Resistencia antimicrobiana – WMA – The World Medical Association [Internet]. Declaración. 2020 [citado el 14 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-la-resistencia-a-los-medicamentos-antimicrobianos/>
6. Organización Mundial de la Salud. Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Infecciones de Transmisión Sexual, 2016-2021. WHO/RHR/1609. junio de 2016;
7. Yahara K, Ma KC, Mortimer TD, Shimuta K, Nakayama S ichi, Hirabayashi A, et al. Emergence and evolution of antimicrobial resistance genes and mutations in *Neisseria gonorrhoeae*. *Genome Med.* el 1 de diciembre de 2021;13(1):1–12.
8. Tshokey T, Tshering T, Pradhan AR, Adhikari D, Sharma R, Gurung K, et al. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoea* and treatment outcomes of gonococcal urethritis suspected patients in two large hospitals in Bhutan, 2015. Shafer WM, editor. *PLoS One.* el 1 de agosto de 2018;13(8):e0201721.
9. Trecker MA, Waldner C, Jolly A, Liao M, Gu W, Dillon JAR. Behavioral and socioeconomic risk factors associated with probable resistance to ceftriaxone and resistance to penicillin and tetracycline in *Neisseria gonorrhoeae* in Shanghai. *PLoS One.* el 19 de febrero de 2014;9(2).
10. Unemo M, Seifert HS, Hook EW, Hawkes S, Ndowa F, Dillon JAR. Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. el 1 de diciembre de 2019 [citado el 26 de enero de 2021];5(1).

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754194/>

11. Rivillas JC, Mesa DC, Ospina-Martínez ML. Equidad y Determinantes Sociales de la Salud: acercamiento teórica. En: Observatorio para Medición de Desigualdades y Análisis de Equidad en Salud ODES COLOMBIA. 2015. p. 33–61.
12. Rivillas-García JC, Sanchez SM, Rivera-Montero D. Social inequalities related to antimicrobial resistance in *N. gonorrhoeae* in Colombia. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* el 1 de septiembre de 2020;44(1).
13. Guerrero-Torres MD, Menéndez MB, Guerras CS, Tello E, Ballesteros J, Clavo P, et al. Epidemiology, molecular characterisation and antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Madrid, Spain, in 2016. *Epidemiol Infect.* el 24 de septiembre de 2019;147:e274.
14. Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: Gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium* [Internet]. Vol. 14, *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2017 [citado el 27 de enero de 2021]. p. 139–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28072403/>
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. [citado el 20 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
16. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. 2008 [citado el 17 de junio de 2021]. Disponible en: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
17. Cole MJ, Spiteri G, Town K, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, et al. Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Europe. *Sex Transm Dis.* 2014;41(12):723–9.
18. Yin Y-P, Han Y, Dai X-Q, Zheng H-P, Chen S-C, Zhu B-Y, et al. Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to azithromycin and ceftriaxone in China: A retrospective study of national surveillance data from 2013 to 2016. Broutet N, editor. *PLOS Med.* el 6 de febrero de 2018;15(2):e1002499.
19. Williamson DA, Fairley CK, Howden BP, Chen MY, Stevens K, De Petra V, et al. Trends and Risk Factors for Antimicrobial-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Melbourne, Australia, 2007 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(10).
20. Kirkcaldy RD, Zaidi A, Hook EW, Holmes KH, Soge O, Del Rio C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: The gonococcal isolate surveillance project, 2005-2010. *Ann Intern Med.* el 5 de marzo de 2013;158(5 PART 1):321–8.
21. Stefanelli P, Vescio MF, Landini MP, Dal Conte I, Matteelli A, Cristaudo A, et al. Time trend analysis (2009-2016) of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in

- Italy following the introduction of the combined antimicrobial therapy. Shafer WM, editor. PLoS One. el 14 de diciembre de 2017;12(12):e0189484.
22. Ellis SL, Tsourtos G, Waddell R, Woodman R, Miller ER. Changing Epidemiology of Gonorrhoea in Adelaide, South Australia. *Sex Transm Dis* [Internet]. el 1 de junio de 2020 [citado el 17 de junio de 2021];47(6):402–8. Disponible en: [https://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2020/06000/Changing\\_Epidemiology\\_of\\_Gonorrhoea\\_in\\_Adelaide,.9.aspx](https://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2020/06000/Changing_Epidemiology_of_Gonorrhoea_in_Adelaide,.9.aspx)
  23. Ison CA, Town K, Obi C, Chisholm S, Hughes G, Livermore DM, et al. Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: Data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007-2011. *Lancet Infect Dis*. septiembre de 2013;13(9):762–8.
  24. Wind CM, Schim Van Der Loeff MF, Van Dam AP, De Vries HJ, Van Der Helm JJ. Trends in antimicrobial susceptibility for azithromycin and ceftriaxone in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in amsterdam, the Netherlands, between 2012 and 2015. *Eurosurveillance* [Internet]. el 5 de enero de 2017 [citado el 17 de junio de 2021];22(1):30431. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.1.30431>
  25. Town K, Harris S, Sánchez-Busó L, Cole MJ, Pitt R, Fifer H, et al. Genomic and phenotypic variability in *neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility, England. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(3):505–15.
  26. World Health Organization. Tackling antimicrobial resistance (AMR) together: working paper 5.0: enhancing the focus on gender and equity [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336977>
  27. McClure R, Nudel K, Massari P, Tjaden B, Su X, Rice PA, et al. The gonococcal transcriptome during infection of the lower genital tract in women. *PLoS One* [Internet]. el 5 de agosto de 2015 [citado el 17 de junio de 2021];10(8):e0133982–e0133982. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/PMC4526530>
  28. Nudel K, McClure R, Moreau M, Briars E, Abrams AJ, Tjaden B, et al. Transcriptome Analysis of *Neisseria gonorrhoeae* during Natural Infection Reveals Differential Expression of Antibiotic Resistance Determinants between Men and Women. *mSphere* [Internet]. el 27 de junio de 2018 [citado el 17 de junio de 2021];3(3):312–30. Disponible en: </pmc/articles/PMC6021601/>
  29. Lima YAR, Reis MNG, Cardoso LPV, Stefani MMA. HIV-1 infection and pregnancy in young women in Brazil: Socioeconomic and drug resistance profiles in a cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. el 1 de julio de 2016 [citado el 19 de mayo de 2021];6(7):e010837. Disponible en: <http://bmjopen.bmj.com/>
  30. Meresse M, March L, Kouanfack C, Bonono RC, Boyer S, Laborde-Balen G, et al. Patterns of adherence to antiretroviral therapy and HIV drug resistance over time in the Stratall ANRS 12110/ESTHER trial in Cameroon. *HIV Med* [Internet]. el 1 de septiembre de 2014 [citado el 19 de mayo de 2021];15(8):478–87. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12140>

31. 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 [Internet]. el 1 de agosto de 2018 [citado el 19 de mayo de 2021];13(8):e0202428. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202428>
32. Grant-McAuley W, Fogel JM, Galai N, Clarke W, Breaud A, Marzinke MA, et al. Antiretroviral drug use and HIV drug resistance in female sex workers in Tanzania and the Dominican Republic. PLoS One [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 19 de mayo de 2021];15(10 October):e0240890. Disponible en: <http://www.hptn.org>
33. Pitt R, Unemo M, Sonnenberg P, Alexander S, Beddows S, Cole MJ, et al. Antimicrobial resistance in Mycoplasma genitalium sampled from the British general population. Sex Transm Infect [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 19 de mayo de 2021];96(6):464–8. Disponible en: <http://sti.bmj.com/>
34. Gorbach PM, Javanbakht M, Bornfleth L, Bolan RK, Lewis Blum M. Drug resistant HIV: Behaviors and characteristics among Los Angeles men who have sex with men with new HIV diagnosis. Meng Z, editor. PLoS One. el 23 de marzo de 2017;12(3):e0173892.
35. Pineda-Peña AC, Pingarilho M, Li G, Vrancken B, Libin P, Gomes P, et al. Drivers of HIV-1 transmission: The Portuguese case. PLoS One. 2019;14(9):e0218226.
36. Wallis CL, Hughes MD, Ritz J, Viana R, De Jesus CS, Saravanan S, et al. Diverse human immunodeficiency virus-1 drug resistance profiles at screening for ACTG A5288: A study of people experiencing virologic failure on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings. Clin Infect Dis [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 19 de mayo de 2021];71(7):E170–7. Disponible en: </pmc/articles/PMC7583422/>
37. Gebreselassie HM, Kraus D, Fux CA, Haubitz S, Scherrer A, Hatz C, et al. Ethnicity predicts viral rebound after travel to the tropics in HIV-infected travelers to the tropics in the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med. septiembre de 2017;18(8):564–72.
38. Ávila-Ríos S, García-Morales C, Valenzuela-Lara M, Chaillon A, Tapia-Trejo D, Pérez-García M, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line ART in eight regions of Mexico: A sub-nationally representative survey. J Antimicrob Chemother [Internet]. el 1 de abril de 2019 [citado el 19 de mayo de 2021];74(4):1044–55. Disponible en: </pmc/articles/PMC7939069/>
39. Rocheleau G, Franco-Villalobos C, Oliveira N, Brumme ZL, Rusch M, Shoveller J, et al. Sociodemographic correlates of HIV drug resistance and access to drug resistance testing in British Columbia, Canada. PLoS One. el 1 de septiembre de 2017;12(9).
40. Braam JF, Hetem DJ, Vergunst CE, Kuizenga Wessel S, van Rooijen MS, Nijhuis RHT, et al. Evaluating the prevalence and risk factors for macrolide resistance in Mycoplasma genitalium using a newly developed qPCR assay. Peters RP, editor. PLoS One. el 20 de



octubre de 2020;15(10):e0240836.

## Anexos

### Anexo 1. Descripción de las características de los estudios incluidos.

Primer Autor	País	Muestra	Determinantes Individuales	Determinantes Intermedios	Determinantes Estructurales	Medidas de efecto	Asociación
Kirkcaldy RD, et al. (2013)	USA	N: 35 343 aislamientos de Ng.	<i>Grupo riesgo</i> HSH ref. HSM, Medio-Oeste			RAM-Azitromicina aOR: 7,9 (3,0-21,1)	Positiva
						RAM-Cefixima aOR:12,9 (3,9-43,7)	
						RAM-Ceftriaxona aOR: 6,8 (1,1-11,0)	
						MDR aOR: 57,1 (7,1-417,8)	
			HSH ref. HSM, Noreste/Sur			RAM-Azitromicina aOR: 3,7 (1,3-10,5)	Positiva
						RAM-Cefixima aOR: 33,1 (3,8-286,4)	
						RAM-Ceftriaxona aOR: 3,6 (1,1-11,0)	
						MDR aOR: 36,4 (4,2-315,5)	
Williamson DA, et al. (2019)	Australia	N: 7 588 aislamientos por Ng.	<i>Grupo riesgo</i> Mujeres ref. HSH			MDR aOR: 1,95 (1,16-3,30)	Positiva
						<i>Redes sexuales</i> Trabajadora sexual	
					<i>Zona de ubicación</i> Nordeste Asia ref. Oceanía	MDR aOR: 2,10 (1,33-3,32)	Positiva
Ison CA, et al. (2013)	Inglaterra/ Gales	N: 7 378 aislamientos de Ng.	<i>Grupo riesgo</i> HSH ref. HSM			SRCEfixima aOR: 5,47 (3,99-7,48)	Positiva

Primer Autor	País	Muestra	Determinantes Individuales	Determinantes Intermedios	Determinantes Estructurales	Medidas de efecto	Asociación
			Mujeres ref. HSM			SR-Cefixima aOR: 0,49 (0,29 - 0,81)	Negativa
			<i>Edad</i> 35-44 años ref. 13-19 años			SR-Cefixima OR: 5.67 (3.70 - 8.68) <sup>b</sup>	Positiva
			<i>Coinfección</i> Clamidia			SR-Cefixima aOR: 0,71 0,54 - 0,92)	Negativa
			<i>Redes sexuales</i> Más de seis parejas sexuales			SR-Cefixima OR: 2.89 (2.17 - 3.85) <sup>b</sup>	Positiva
					<i>Etnia</i> Afrodescendiente ref. Blanco	SR-Cefixima aOR: 0,54 (0,36-0,79)	Negativa
Cole MJ, et al. (2014)	Europa	N: 5 034 aislamientos por Ng.	<i>Grupo riesgo</i> HSM ref. HSH			RAM-Cefixima aOR: 2,39 (1,58-3,61) RAM-Ciprofloxacina aOR: 1,47 (1,2-1,81)	Positiva
			Mujeres ref. HSH			RAM-Cefixima aOR: 2,75 (1,68-4,5)	Positiva
			<i>Edad</i> Mayor de 25 años			RAM-Cefixima aOR: 2,07 (1,36-3,13) RAM-Ciprofloxacina aOR: 1,7 (1,39 - 2,08)	Positiva
			<i>Coinfección</i> Sin clamidia previa			RAM-Cefixima aOR 1,87 (1,1-3,16) RAM-Ciprofloxacina aOR: 2,14 (1,68-2,71) RAM-Azitromicina	Positiva

Primer Autor	País	Muestra	Determinantes Individuales	Determinantes Intermedios	Determinantes Estructurales	Medidas de efecto	Asociación
						aOR: 2,18 (1,28-3,71)	
Yin Y-P, et al. (2018)	China	N: 3 849 aislamientos por Ng.	<i>Edad</i> Menor 31 años			RAM-Azitromicina aOR: 0,99 (0,98-1,00)	Negativa
			<i>Sexo</i> Mujeres ref. Hombres			RAM-Azitromicina aOR: 1,50 (1,13-2,0)	Positiva
					<i>Zona de ubicación</i> Residencia áreas favorecidas	RAM-Azitromicina/ SR-Ceftriaxona aOR: 0,56 (0,35-0,88)	Negativa
Ellis SL, et al. (2020)	Australia	N: 3 680 notificaciones de gonorrea	<i>Grupo riesgo</i> HSM ref. HSH			RAM-Azitromicina RR: 3,28 (2,11 - 5,07) <sup>b</sup>	Positiva
			Mujeres ref. HSH			RR: 12,9 (1,81 - 92,3) <sup>b</sup>	Positiva
					<i>Status Socioeconomico</i> Alto SES ref. bajo SES	RR: 1,51 (1,15 - 1,98) <sup>b</sup>	Positiva
Wind CM, et al. (2017)	Paises Bajos	N: 3 151 aislamientos por Ng.	<i>Sexo</i> Mujeres ref. HSM			SR-Ceftriaxona aOR: 3,14 (1,32 - 7,45)	Positiva
			<i>Edad</i> Mayores de 30 años ref. menor de 19 años			SR-Azitromicina OR: 3.83 (1.05 - 13.99) <sup>b</sup>	Positiva
			<i>Coinfecciones</i> HSH, VIH-positivo			SR-Azitromicina aOR: 0,72 (0,54 - 0,96)	Negativa
			<i>Redes sexuales</i> Más 10 parejas sexuales			SR-Azitromicina aOR: 5,65 (1,49 - 21,39)	Positiva
					<i>Etnia</i>	SR-Ceftriaxona aOR: 6,16 (1,92 - 19,79)	

Primer Autor	País	Muestra	Determinantes Individuales	Determinantes Intermedios	Determinantes Estructurales	Medidas de efecto	Asociación
					Surinamés ref. Holandés heterosexuales	SR-Ceftriaxona aOR: 0,96 (0,29–3,14)	Negativa
Stefanelli P, et al. (2017)	Italia	N: 1 433 casos de Ng.	<i>Grupo riesgo</i> Mujeres ref. HSH			RAM aOR: 1,67 (1,16-2,40)	Positiva
			<i>Coinfección</i> Gonorrea			RAM aOR: 2,00 (1,36 - 2,96)	Positiva
			Otras ITS <sup>a</sup>			RAM aOR: 0,58 (0,38-0,89)	Negativa
				<i>Acceso servicios salud- Terapia discordante</i> HSM ref. HSH		RAM aOR: 2,95 (2,36-3,69)	Positiva
				Mujeres ref. HSH		RAM aOR: 5,26(1,48-18,71)	Positiva
				Mayores de 25 años		RAM aOR: 1,51 (1,08-2,10)	Positiva
				Este-europeo ref. italianos		RAM aOR: 1,59 (1,21-2,08)	Positiva
				Gonorrea		RAM aOR: 3,58 (1,55-8,29)	Positiva
Town K, et al. (2020)	Inglaterra	N: 1 277 aislamientos de Ng.	<i>Redes sexuales</i> Parejas sexual en un viaje al extranjero			RAM-Ciprofloxacina aOR: 1,831,13-2,96)	Positiva
Rivillas-García JC, et al. (2020)	Colombia	N: 935 aislamientos de Ng.	<i>Conducta riesgo</i> Uso método anticonceptivo			IRD = 1,14 <sup>c</sup> IC = 0,19	Positiva
				<i>Acceso servicios de salud</i> Aceso a información sobre VIH		IRD = 0,78 <sup>c</sup> IC = -0,13	Negativa
				Recibir información sobre ITS en consulta medica		IRD = 1,92 <sup>c</sup> IC = -0,31	Positiva

Primer Autor	País	Muestra	Determinantes Individuales	Determinantes Intermedios	Determinantes Estructurales	Medidas de efecto	Asociación
				Indice Barreras de Acceso		IRD = 3,03 <sup>c</sup> IC = 0,5	Positiva
					<i>Nivel de pobreza</i>	IRD= 1,74 <sup>c</sup> IC = 0,28	Positiva
					<i>Analfabetismo</i>	IRD = 1,81 <sup>c</sup> IC = 0,3	Positiva
Trecker MA, et al. (2014)	China	N: 384 casos por Ng.	<i>Sexo</i> Hombres ref. Mujeres			SR-Ceftriaxona aOR: 2,18 (1,10 - 4,32) RAM-Tetraciclina aOR: 2,12 (1,06 - 4,25)	Positiva
			<i>Edad</i> Mayor 46 años ref. 14-26 años			RAM-Ceftriaxona aOR: 3,83 (1,33-11,01)	Positiva
			<i>Conducta riesgo</i> Consumo Alcohol durante relaciones sexuales			RAM-Tetraciclina aOR: 1,69 (1,08-2,64)	Positiva
				<i>Nivel Ingreso</i> Salario medio ref. salario bajo		RAM-Tetraciclina aOR: 0,30 (0,12-0,81 Prom)	Negativa
Guerrero-Torres M, et al. (2019)	España	N: 104 aislamientos por Ng.	<i>Edad</i> HSH, 29-39 años ref. 18-28 años			RAM-Tetraciclina (EUCAST) aOR 9,2 (1,57-53,64)	Positiva
			<i>Coinfección</i> HSH, VIH-positivo			RAM-Ciprofloxacina (EUCAST - CLSI) aOR: 5,41 (1,73-16,92)	Positiva
			Otras ITS <sup>a</sup>			RAM-Tetraciclina (EUCAST) aOR: 5,11 (1,24-21,01) RAM-Tetraciclina (CLSI) aOR: 6,24 (1,8-21,7)	Positiva
					<i>Nivel Educativo</i>		

Primer Autor	País	Muestra	Determinantes Individuales	Determinantes Intermedios	Determinantes Estructurales	Medidas de efecto	Asociación
					Higher ref. secundaria	RAM-Tetraciclina (CLSI) aOR: 0,071 (0,012-0,405)	Negativa

OR: Odds ratios; aOR: Odds ratios ajustados; RR: Riesgo relativo; IRD: Índice de desigualdad relativo; IC: Índice de concentración

RAM: Resistencia antimicrobiana; SR: Susceptibilidad reducida; MDR: Multiresistencia

HSH: Hombres que tiene sexo con otros hombres; HSM: Hombres que tiene sexo con Mujeres

Ng: *Neisseria gonorrhoeae*

<sup>a</sup>Incluidas: *Chlamydia trachomatis* y/o *treponema pallidum* y/o *trichomonas vaginalis*

<sup>b</sup>Resultados de los análisis univariados

<sup>c</sup>Análisis de desigualdades

Fuente: Elaboración autores de la revisión (junio 2021)