



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Comparación de los test Aptima MG y Cobas TV/MG para la detección de *Mycoplasma genitalium* en muestras urogenitales y extragenitales



Estefanía García-Sánchez<sup>a,\*</sup>, Concepción Martínez-Díaz de Argandoña<sup>b</sup>, Nieves Sivianes-Valdecantos<sup>a</sup> y Samuel Bernal-Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología y Parasitología Clínica, Hospital de Valme, Sevilla, España

<sup>b</sup> Centro de Infecciones de Transmisión Sexual, Hospital Duques del Infantado, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 18 de marzo de 2021

Aceptado el 9 de julio de 2021

On-line el 28 de agosto de 2021

#### Palabras clave:

*Mycoplasma genitalium*

Aptima<sup>®</sup> MG

Cobas<sup>®</sup> TV/MG

Muestras urogenitales y extragenitales

### RESUMEN

**Introducción:** *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) es un patógeno de transmisión sexual emergente de importancia creciente. El objetivo de este estudio fue comparar dos test para la detección de *M. genitalium*; el test de Aptima<sup>®</sup> MG (Hologic<sup>®</sup> Inc., San Diego, CA, EE. UU.) y el test Cobas<sup>®</sup> TV/MG (Roche<sup>®</sup> Diagnostics, Mannheim, Alemania).

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo prospectivo donde se analizaron en paralelo y en orden aleatorio por ambos sistemas un total de 489 muestras genitales y extragenitales de pacientes procedentes del Centro de Infecciones de Transmisión Sexual en Sevilla y de las Consultas de Enfermedades Infecciosas del Hospital Virgen de Valme.

**Resultados:** La concordancia global entre ambos ensayos fue muy buena ( $k > 0,91$ ). La sensibilidad y la especificidad del test Aptima<sup>®</sup> MG fueron del 100 y el 98,7% respectivamente, y del 100 y del 99,8%, respectivamente, para el test Cobas<sup>®</sup> TV/MG.

**Conclusión:** Ambos sistemas mostraron un rendimiento excelente para la detección de *M. genitalium*.

© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Comparison of the Aptima MG and Cobas TV/MG tests for the detection of *Mycoplasma genitalium* in urogenital and extragenital samples

### ABSTRACT

#### Keywords:

*Mycoplasma genitalium*

Aptima<sup>®</sup> MG

Cobas<sup>®</sup> TV/MG

Urogenital and extragenital samples

**Background:** *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) is an emerging sexually transmitted pathogen of increasing importance. The objective of this study was to compare two tests for the detection of *M. genitalium*; the Aptima<sup>®</sup> MG test (Hologic<sup>®</sup> Inc., San Diego, CA) and the Cobas<sup>®</sup> TV/MG test (Roche<sup>®</sup> Diagnostics, Mannheim, Germany).

**Methods:** This is a prospective descriptive study where a total of 489 genital and extragenital samples were analyzed in parallel and in random order by both systems. The samples were collected from patients attending the Sexually Transmitted Infections Center in Seville and the Infectious Diseases consultation of the Virgen de Valme Hospital.

**Results:** The overall agreement between both trials was very good ( $k > 0,91$ ). The sensitivity and specificity of the Aptima<sup>®</sup> MG test were 100% and 98.7% respectively for the Cobas<sup>®</sup> TV/MG test.

**Conclusion:** Both systems showed excellent performance for the detection of *M. genitalium*.

© 2021 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [estefania.garcia.sanchez.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:estefania.garcia.sanchez.sspa@juntadeandalucia.es) (E. García-Sánchez).

## Introducción

*Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) es un patógeno de transmisión sexual emergente de importancia creciente involucrado principalmente en uretritis no gonocócicas en los hombres y enfermedades inflamatorias del tracto reproductivo en las mujeres<sup>1</sup>. En la mayoría de los casos cursan como infecciones asintomáticas y en caso de presentar síntomas son indistinguibles de otras infecciones de transmisión sexual (ITS)<sup>2,3</sup>, por lo que el diagnóstico microbiológico resulta imprescindible.

Actualmente, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) son el único método diagnóstico asistencial disponible para la detección de *M. genitalium*<sup>4,5</sup>. En los últimos años, se han comercializado numerosas TAAN basadas principalmente en la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (PCRq) o en la amplificación mediada por transcripción (TMA)<sup>6-9</sup>. Sin embargo, la evaluación y la comparación de los distintos test comercializados es difícil debido a que el teórico *gold standard*, que sería el cultivo, no es posible realizarlo. Por ello, en estos casos, se acepta el denominado *patient infection status* (PIS), que consiste en aplicar en los casos discrepantes un tercer test, de modo que se acepta como resultado válido cuando al menos 2 de los test realizados tienen el mismo resultado<sup>10</sup>.

El objetivo de este estudio fue comparar dos test para la detección de *M. genitalium*; el test de Aptima® MG (AMG) (Hologic® Inc., San Diego, CA, EE. UU.), basado en la TMA, y el test Cobas® TV/MG (C6800) (Roche® Diagnostics, Mannheim, Alemania), basado en la PCRq. Ambos test han sido aprobados por la FDA en muestras genitales. En nuestro estudio incluimos también muestras extragenitales.

## Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo prospectivo realizado en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Virgen de Valme (Sevilla, España). Durante un periodo de un mes, se procesaron en paralelo con ambos test todas las muestras en las que se solicitaba la detección molecular de *M. genitalium*. Las muestras procedían de pacientes atendidos en el Centro de Infecciones de Transmisión Sexual de Sevilla (CITSS) y en las Consultas de Enfermedades Infecciosas de ITS del hospital.

El tipo de muestra que se tomó a cada paciente fue a criterio médico según el sexo, las prácticas sexuales y las manifestaciones clínicas del paciente. Las muestras fueron enviadas en los tubos de recogida específicos para cada test.

### Métodos de laboratorio

Todas las muestras se procesaron el mismo día de su recepción en el laboratorio en ambos sistemas, siguiendo las instrucciones del fabricante. Las características principales que diferencian ambos sistemas se muestran en la [tabla 1](#).

Las muestras con resultados discrepantes, se almacenaron a menos 80 °C y fueron posteriormente analizadas con el test Anyplex™ II STI-7 (ASTI-7) (Seegene® Inc, Seúl, Corea del Sur). Se trata de un test basado en una PCRq que detecta hasta 7 patógenos principales causantes de ITS (*Chlamydia trachomatis* [*C. trachomatis*], *Neisseria gonorrhoeae* [*N. gonorrhoeae*], *Trichomonas vaginalis* [*T. vaginalis*], *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* y *Ureaplasma parvum*) en una reacción única. Para ello, previamente se realizó la extracción de ácidos nucleicos mediante el sistema MagCore® HF16 plus (RBC Bioscience, EE. UU.). Los ácidos nucleicos se eluyeron en un volumen final de 60 µl. Posteriormente, se realizó la PCRq en el equipo CFX96.

## Análisis estadístico

El rendimiento clínico de los equipos para la detección de *M. genitalium* se evaluó comparando los resultados de la prueba mediante el PIS, que consiste en aplicar en los casos discrepantes un tercer test, de modo que se acepta como resultado válido cuando al menos 2 de los test realizados tienen el mismo resultado. La sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) se calculó de manera global y según el tipo de muestra. Se proporciónaron los intervalos de confianza del 95% para las estimaciones de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Se calculó la significación estadística mediante el valor de p, siendo estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

La concordancia entre ambos ensayos se analizó utilizando el índice kappa de Cohen.

## Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Valme de Sevilla.

## Resultados

Se procesaron en paralelo un total de 489 muestras consecutivas obtenidas de 384 pacientes, de los cuales 255 (66%) eran varones y 129 (33%) mujeres, con una edad mediana de 33,4 años (rango 18 a 71 años). Las muestras procesadas fueron: 248 (50,7%) orinas de primera micción, 122 (25%) exudados cervicales, 96 (19,6%) exudados rectales y 23 (4,7%) exudados faríngeos. En total se detectó *M. genitalium* en 34 pacientes en las siguientes muestras: 17 orinas, 9 exudados cervicales y 8 exudados rectales, siendo la prevalencia del 6,9, el 7,4 y el 8,3%, respectivamente. No se detectó ningún *M. genitalium* en muestras faríngeas. El resto de las muestras procesadas, 455, fueron negativas. La prevalencia global de *M. genitalium* en los pacientes estudiados fue del 8,9%, siendo mayor en los varones con respecto a las mujeres, 9,8% vs. 7%, respectivamente.

El resultado de ambos test fue coincidente en 482 de las 489 muestras procesadas (98,6%). La concordancia global fue muy buena ( $K > 0,91$ ). La diferencia no fue estadísticamente significativa entre ambos test ( $p < 0,001$ ). En la [tabla 2](#) se pueden ver los resultados sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de manera global y en función del tipo de muestra.

Tuvimos un total de 7 muestras (1,4%) con resultados discrepantes; 6 (1,2%) resultaron positivas para el test AMG y negativas para el test C6800, y 1 (0,20%) que resultó positiva para el test C6800 y negativa para el test AMG. Estas muestras se analizaron mediante el test Anyplex II STI y en ningunas de ellas se detectó *M. genitalium* ([tabla 3](#)).

## Discusión

Actualmente, las guías europeas ya recomiendan la detección de *M. genitalium* en el caso de uretritis persistentes o recurrentes<sup>2</sup>, no en el caso del cribado de los asintomáticos con el fin de evitar el desarrollo de resistencias y por no estar bien definida su utilidad. Es probable que en un futuro próximo aumenten las peticiones para su diagnóstico en los laboratorios de microbiología, por lo que pueden ser necesarias plataformas altamente automatizadas que puedan procesar un elevado número de muestras.

Recientemente, ambos test analizados han sido validados para la detección de *M. genitalium* en muestras urogenitales<sup>8,9</sup>, con excelentes resultados de sensibilidad y especificidad. Los resultados derivados de nuestro estudio indican que el rendimiento clínico de ambos ensayos fue excelente en términos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. En cuanto a la sensibilidad del test AMG, en

**Tabla 1**  
Características de los 2 sistemas comerciales comparados

Características	Sistema Panther (Hologic Inc., San Diego, CA, EE. UU.)	Sistema Cobas® 6800/8800 (C6800; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania)
Amplificación	Transcripción mediada en amplificación	PCR en tiempo real
Detección de <i>M. genitalium</i>	16 S rRNA	<i>mgpB</i> DNA
Carga ARN/ADN	Relative Light Units (resultados $\geq 50.000$ se consideraron positivos)	Cycle threshold (resultados entre 10–36 se consideraron positivos)
Capacidad de muestras	Hasta 100 tubos de muestra	Hasta 96 tubos de muestras
Tiempo para el primer resultado	3,5 h	3,5 h
Automatizado	Sí	Sí
Permite tubos primarios	Sí	Sí
Dosis individuales de reactivos liofilizados	Sí	No

**Tabla 2**  
Rendimiento clínico de ambos sistemas comparados según el tipo de muestra

Muestras	Test	VP	VN	FP	FN	S	E	VPP	VPN	Prevalencia	Kappa
Orina (n = 248)	AMG	17	229	2	0	100% (77,8–99,5%)	99,1% (96,6–99,9%)	89,47% (65,5–98,2%)	100% (97,9–99,9%)	6,9%	0,97
	C6800	17	231	0	0	100% (77,1–99,5%)	100% (97,9–99,9%)	100% (77,1–99,5%)	100% (97,9–99,9%)		
Exudado cervical (n = 122)	AMG	9	110	3	0	100% (62,9–98,9%)	97,4% (91,9–99,3%)	75% (42,8–93,3%)	100% (95,8–99,9%)	7,4%	0,80
	C6800	9	112	1	0	100% (62,9–98,9%)	99,1% (94,5–99,9%)	90% (54,1–99,5%)	100% (95,9–99,9%)		
Exudado rectal (n = 96)	AMG	8	87	1	0	100% (59,8–98,5%)	98,9% (93–99,9%)	88,9% (50,7–99,4%)	100% (94,7–99,9%)	8,3%	0,94
	C6800	8	88	0	0	100% (59,8–98,5%)	100% (94,8–99,9%)	100% (59,8–98,5%)	100% (94,8–99,9%)		
Exudado faríngeo (n = 23)	AMG	0	23	0	0	–	100% (82,2–99,6%)	–	100% (82,2–99,6%)	–	–
	C6800	0	23	0	0	–	100% (82,2–99,6%)	–	100% (82,2–99,6%)		
Total (n = 489)	AMG	34	449	6	0	100% (87,4–99,7%)	98,7% (97–99,5%)	85% (68,8–93,8%)	100% (98,9–99,9%)	8,9%	0,91
	C6800	34	454	1	0	100% (87,4–99,7%)	99,8% (98,54–99,9%)	97% (82,9–99,8%)	100% (98,9–99,9%)		

E: especificidad; FN: falso negativo; FP: falso positivo; S: sensibilidad; VN: verdadero negativo; VP: verdadero positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

**Tabla 3**  
Resultados del test alternativo para la detección de *M. genitalium* en los casos discrepantes entre el test de AMG y el test de C6800

N.º de pacientes	Sexo	Edad (años)	Clínica	Tipo de muestra	AMG (RLU)	C6800 (CT)	Seegene (CT)
1	Hombre	27	Sí	Orina	P (1800618)	N	N
2	Mujer	36	Sí	Cervical	N	P (19,68)	N
3	Mujer	20	No	Cervical	P (1354899)	N	N
4	Hombre	28	No	Orina	P (1604014)	N	N
5	Hombre	29	No	Rectal	P (1781613)	N	N
6	Mujer	22	No	Cervical	P (1639282)	N	N
7	Mujer	27	No	Cervical	P (1880001)	N	N

N: negativo; P: positivo.

nuestro estudio fue superior a la descrita por Gaydos et al.<sup>9</sup> tanto en muestras de orina (100% vs. 90,9%) como en muestras endocervicales (100% vs. 81,5%). En el caso del test C6800, en nuestro estudio encontramos la misma sensibilidad que en el estudio de van der Pol et al.<sup>8</sup> para muestras de orina (100%), mientras que la sensibilidad en muestras endocervicales fue superior en nuestro estudio (100% vs. 83,3%).

En los últimos años, se han publicado varios estudios donde se comparan TMA versus PCR no automatizada para el diagnóstico de las infecciones por *M. genitalium*<sup>11</sup>. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, no existe ninguno que haya comparado directamente 2 plataformas automatizadas a partir del tubo primario. Los resultados discordantes ocurrieron principalmente con el test de

AMG, que presentaba con mayor frecuencia resultados positivos con respecto al C6800. Las 7 muestras discrepantes fueron todas negativas para la detección de *M. genitalium* cuando fueron analizadas con el test Anyplex II. El hecho de no contar con un *gold standard* adecuado, como podría ser el cultivo, nos impide saber si estos resultados se corresponden a falsos positivos del test AMG o bien a una mayor sensibilidad analítica, ya que se basa en una TMA que detecta *M. genitalium* a partir del ARN ribosómico (ARNr), a diferencia de los otros 2 sistemas, basados en una PCRq que detectan ADN.

Un aspecto a destacar de estos test comerciales es que solo analizan *M. genitalium*, de tal manera que requerirían procesar las muestras con nuevas determinaciones para detectar otros agentes

etiológicos de ITS (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*). Sin embargo, existen otros test comerciales que permiten detectar varias dianas en una misma reacción, aunque el rendimiento de estos equipos suele ser menor haciendo referencia al número de muestras que permiten procesar en el día.

En nuestro estudio incluimos muestras extragenitales (exudados rectales y faríngeos), que no se contemplaban en los estudios de validación. La prevalencia de *M. genitalium* fue mayor en las muestras rectales, siendo el total de estos pacientes asintomáticos. La utilidad del cribado de *M. genitalium* en muestras rectales de pacientes asintomáticos no está del todo clara, aunque en pacientes de riesgo sí parece estar justificado el tratamiento para cortar la cadena de transmisión<sup>11-13</sup>. Por otra parte, no se detectó *M. genitalium* en ningún exudado faríngeo; este resultado es similar a los descritos en la bibliografía<sup>14</sup>, por lo que parece no constituir un reservorio y pensamos que esta muestra es de escasa rentabilidad.

Por último, y aunque no ha sido objeto del artículo, es importante destacar que en los últimos años los estudios llevados a cabo sobre resistencia han observado que *M. genitalium* está evolucionando a las llamadas superbacterias, pudiéndose volver resistentes a todos los antimicrobianos disponibles para su erradicación. Así la resistencia a azitromicina en *M. genitalium*, tratamiento de primera línea<sup>15</sup>, ha ido aumentando rápidamente, siendo cada vez mayor el número de casos reportados<sup>16</sup>. De igual forma está ocurriendo con el tratamiento alternativo, moxifloxacino, existiendo un aumento a la resistencia a nivel mundial<sup>3</sup>. Todo ello cabe esperar que continúe en los próximos años, por lo que creemos que es necesario la detección y el estudio de sensibilidad en un mismo tiempo.

Nuestro estudio aporta datos sobre la utilidad de ambos test para la detección de *M. genitalium* en muestras rectales. La principal limitación es el pequeño tamaño muestral. La prevalencia en las muestras rectales puede estar sobrestimada, ya que la población estudiada son sobre todo HSH. Por ello, son necesarios nuevos estudios que confirmen los resultados obtenidos.

Los resultados indican que ambos sistemas mostraron un excelente rendimiento para la detección de *M. genitalium*, tanto en muestras genitales como extragenitales, por lo que la elección de un sistema u otro dependerá de las preferencias del laboratorio.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections challenges ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:235–79. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30310-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30310-9).

- Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. Background review for the 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1650–6. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13850>.
- Gaydos CA. Mycoplasma genitalium: Accurate diagnosis is necessary for adequate treatment. *J Infect Dis*. 2017;216:406–11. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix104>.
- Jensen JS, Hansen HT, Lind K. Isolation of Mycoplasma genitalium strains from the male urethra. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996;34:286–91. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.34.2.286-291.1996>.
- Meseguer- Peinado MA, Acosta-Boga B, Matas-Andreu L, Codina-Grau G. Microbiological diagnosis of Mycoplasma infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:500–4. <http://dx.doi.org/10.1157/13125641>.
- Munson E. Molecular diagnostics update for the emerging (if not already widespread) sexually transmitted infection agent Mycoplasma genitalium: Just about ready for prime time. *J Clin Microbiol*. 2017;55:2894–902. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00818-17>.
- Kirkconnell B, Weinbaum B, Santos K, le Nguyen, Vinluan B, Astete S, et al. Design and validation of transcription-mediated-amplification nucleic acid amplification test for Mycoplasma genitalium. *J Clin Microbiol*. 2019;57. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00264-19>.
- Van Der Pol B, Xiao L, Taylor SN, Rao A, Nye M, Chavoustie S, et al. Mycoplasma genitalium detection in urogenital specimens from symptomatic and asymptomatic men and women by use of the Cobas TV/IMG test. *J Clin Microbiol*. 2020;58:e02124–2219. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02124-19>.
- Gaydos CA, Manhart LE, Taylor SN, Lillis RA, Hook ER, Klausner JD, et al. Molecular testing for Mycoplasma genitalium in the United States: Results from the AMES prospective multicenter clinical study. *J Clin Microbiol*. 2019;57:e01125–1219. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01125-19>. Print 2019 Nov.
- Rønn MM, Mc Grath-Lone L, Davies B, Wilson JD, Ward H. Evaluation of the performance of nucleic acid amplification tests (NAATs) in detection of chlamydia and gonorrhoea infection in vaginal specimens relative to patient infection status: A systematic review. *BMJ Open*. 2019;9:e022510. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022510>.
- Bissessor M, Tabrizi SN, Bradshaw CS, Fairley CK, Hocking JS, Garland SM, et al. The contribution of Mycoplasma genitalium to the aetiology of sexually acquired infectious proctitis in men who have sex with men. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. 2016;22:260–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.11.016>. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X15010228>.
- Soni S, Alexander S, Verlander N, Saunders P, Richardson D, Fisher M, et al. The prevalence of urethral and rectal Mycoplasma genitalium and its associations in men who have sex with men attending a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect [Internet]*. 2010;86:21–4. Disponible en: <http://sti.bmj.com/cgi/doi/10.1136/sti.2009.038190>.
- Latimer RL, Shilling HS, Vodstrcil LA, Machalek DA, Fairley CK, Chow EPF, et al. Prevalence of Mycoplasma genitalium by anatomical site in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2020;96:563–70. <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2019-054310>.
- Hakre S, Casimier RO, Danboise BA, Peel SA, Michael NL, Scott PT, et al. Enhanced sexually transmitted infection screening for Mycoplasma genitalium in human immunodeficiency virus-infected US Air Force personnel. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2017;65:1585–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/65/9/1585/4079727>.
- Horner J, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27:928–37. <http://dx.doi.org/10.1177/0956462416648585>.
- Pond MJ, Nori AV, Witney AA, Lopeman RC, Butcher PD, Sadiq ST. High prevalence of antibiotic-resistant Mycoplasma genitalium in nongonococcal urethritis: The need for routine testing and the inadequacy of current treatment options. *Clin Infect Dis*. 2014;58:631–7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit752>.