

En este control se remitió a los participantes un producto liofilizado idéntico para todos, que contenía una cepa identificada por el laboratorio de referencia como *Streptococcus pneumoniae*. **Las características más destacadas de esta cepa, y objetivo primordial de este control, eran su resistencia elevada a la penicilina y moderada a la cefotaxima y ceftriaxona.** La muestra del control se acompañaba de un supuesto clínico de un paciente con signos y síntomas de meningitis, y con antecedentes de traumatismo craneoencefálico y sinusitis de repetición, que habían requerido diversos tratamientos antibióticos. En estas circunstancias, la sensibilidad a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación resulta especialmente relevante para el tratamiento.

Además de los objetivos comunes a todos los controles, como demostrar la capacidad de los laboratorios participantes para identificar la bacteria y poner a prueba sus sistemas de determinación de la sensibilidad antibiótica, se buscaba familiarizar a los participantes con la detección de este tipo de resistencia y las consecuencias que puede acarrear desde el punto de vista clínico. Por esta razón, se solicitó de los participantes que hicieran comentarios, juicios clínicos, pautas de actuación, etc. relativos al caso. La revisión temática, adjunta al presente análisis de resultados, hará mención especial a aspectos básicos de la resistencia y estará orientada por algunos de los resultados aquí obtenidos. En total, el control se envió a 303 laboratorios.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN BACTERIANA

Se recibió contestación de 273 laboratorios (90,1%); todos remitieron resultados de identificación de la cepa objeto del control. Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

	Número	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	259	94,9
<i>Streptococcus mitis</i>	4	1,5
<i>Streptococcus oralis</i>	1	0,4
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	1	0,4
<i>Streptococcus grupo G</i>	1	0,4
<i>Estreptococo no hemolítico</i>	1	0,4
Género <i>Neisseria</i>	2	0,7
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0,4
Género <i>Micrococcus</i>	1	0,4
No observan crecimiento	2	0,7
Total	273	100,0

Hay 6 laboratorios que informan el aislamiento de una segunda bacteria. En 4 de ellos, el primer microorganismo fue *S. pneumoniae*, al que acompañaban *Acinetobacter anitratus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus mitis*. En los dos restantes casos, el aislamiento de micrococcos y estafilococos orientaban a una contaminación durante el procesamiento.

Por lo que respecta a la identificación bacteriana, se demuestra la capacidad de los laboratorios para identificar esta especie. El porcentaje de participantes que coinciden con el laboratorio de referencia casi alcanza el 95%.

Los métodos empleados para la identificación fueron los siguientes:

Método	Número	%
Manual	178	65,2
Aglutinación	3	1,1
Comercial	57	20,9
Manual + Comercial	17	6,2
Manual + Aglutinación	1	0,4
Comercial + Aglutinación	1	0,4
No informan	16	5,9

Total	273	100,0
-------	-----	-------

Si nos fijamos ahora en los laboratorios que han utilizado un método de identificación manual (optoquina, sales biliares, etc.), y prescindimos de aquéllos en los que el aislamiento bacteriano sugiere una contaminación durante el proceso (*Neisseria*, *Micrococcus*, etc.), observamos que todos identifican correctamente la cepa como *S. pneumoniae*, lo que confirma la bondad de estas pruebas convencionales para identificar el neumococo. Hay 6 laboratorios que identifican una especie de estreptococo  $\alpha$ -hemolítico diferente de *S. pneumoniae*; en tres ocasiones, el método utilizado fue uno comercial (dos veces Microscan, una Sensititre) y los otros tres participantes no lo indican.

La tabla siguiente muestra los métodos comerciales empleados por los participantes:

Método comercial	Número	%
API (distintos tipos)	26	34,2
Microscan	22	29,0
Vitek	11	14,5
Pasco	9	11,8
Sensititre	4	5,3
Crystal	2	2,6
Wider	2	2,6
Total	76 <sup>a</sup>	100,0

<sup>a</sup>Un laboratorio utiliza dos métodos comerciales

El laboratorio que actuó como referencia identificó el aislamiento con métodos manuales: morfología de las colonias en agar sangre (umbilicadas,  $\alpha$ -hemolíticas), tinción de Gram característica (diplococos gram-positivos lanceolados), prueba de la catalasa negativa, sensibilidad a la optoquina y solubilidad en sales biliares. La identificación se confirmó mediante una prueba comercial de aglutinación con látex (Slidex Pneumo-kit®, bioMérieux).

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS

Se presentan aquí los datos correspondientes a los laboratorios que enviaron resultados de pruebas de sensibilidad, siempre que la identificación fuese *S. pneumoniae*. Como se ha mencionado, la detección de la resistencia a la penicilina y a las cefalosporinas de tercera generación (particularmente, la cefotaxima y la ceftriaxona), constituía el objetivo más importante de este control. De los 259 laboratorios que identifican la cepa como *S. pneumoniae*, 235 llevan a cabo pruebas de sensibilidad a la penicilina. Quedan, pues, 24 laboratorios que no hacen mención explícita a este antibiótico, pero 8 de estos 24 lo hacen de forma implícita (resistencia a la oxacilina). **Por lo tanto, hay 16 laboratorios (6,2%) que no son capaces de poner de manifiesto una de las características microbiológicas más importantes de este control.** En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación, hay 50 laboratorios (19,3%) que no informan la sensibilidad a la cefotaxima o a la ceftriaxona, siendo estos antibióticos alternativas terapéuticas claras para el tratamiento de la meningitis neumocócica en nuestro país.

Contrariamente a otros controles, en éste, la mayor parte de los participantes utilizan el método cualitativo disco-placa. En total, 113 participantes (43,6%) dan resultados de sensibilidad basándose sólo en esta metodología, pero son también bastantes los que combinan este método con otras técnicas, tal como se muestra en la tabla siguiente. También merece la pena resaltar, respecto a anteriores controles, la proporción de laboratorios que han utilizado el método E-test®, en total 64 (24,7%).

Método	Número	%
Disco-placa	113	43,6
CMI	63	24,3
Disco-placa + E-test®	47	18,1
Disco-placa + CMI	10	3,9
CMI + E-test®	9	3,5
E-test®	8	3,1
Concentraciones críticas	4	1,5
Disco-placa + Conc. críticas	1	0,4
No informan método	4	1,5
Total	259	100,0

Los sistemas utilizados para las pruebas cuantitativas fueron los que se exponen en la tabla.

Sistema	Número	%
E-test®	64	42,1
Microscan	26	17,1
Pasco	24	15,8
Sensititre	24	15,8
Otros	10	6,6
Microdilución no comercial	1	0,7
No informa	3	2,0
Total	152 <sup>a</sup>	100,0

<sup>a</sup>Diez laboratorios utilizan dos métodos cuantitativos a la vez

Los resultados suministrados **por el centro que actuó como laboratorio de referencia para las pruebas de sensibilidad antibiótica** se muestran en la tabla siguiente. La lista se incluye a título meramente informativo, como término de comparación para los participantes. No presupone que los antibióticos incluidos en ella tengan interés terapéutico para las infecciones por *S. pneumoniae* en general, ni para el tratamiento de la meningitis neumocócica

Antibiótico	Disco-placa		Microdilución		E-Test®	
	Halo (mm)	Categoría	CMI <sup>a</sup>	Categoría	CMI	Categoría
Amox.-clavulanato <sup>b</sup>			2	R		
Ampicilina			4	R		
Azitromicina			>32	R		
Cefepima			1	I		
Cefotaxima			1	I	1	I
Cefpodoxima			2	NC <sup>c</sup>		
Ceftriaxona			1	I	1	I
Cefuroxima			8	R		
Ciprofloxacino	24	NC	1	NC		
Claritromicina			>32	R		
Clindamicina	0	R	>32	R	>256	R
Cloranfenicol	15-17	R	>8	R	24	R
Cotrimoxazol <sup>b</sup>			>2	R		
Eritromicina	0	R	32	R	>256	R
Imipenem			0,25	I		
Gentamicina			>4	NC		
Oxacilina	0	R				
Penicilina	23-24	R	2-4	R	2	R
Rifampicina	29-30	S	≤ 0,5	S	0,05	S
Tetraciclina	9-12	R	>16	R	32	R
Vancomicina	25-28	S	0,5	S	0,38	S

<sup>a</sup>medida en µg/ml

<sup>b</sup>expresado como concentración del primer componente

<sup>c</sup>NC: no existen criterios específicos de interpretación

## OPINIÓN DE PROFESIONALES: ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA *S. pneumoniae*

Se solicitó a tres profesionales con experiencia una lista de los antibióticos más apropiados a incluir en el antibiograma de la cepa objeto de este control, considerando este aspecto como un criterio añadido de calidad. Los objetivos teóricos a cumplir por la selección de antibióticos eran: a) tratarse de opciones terapéuticas de primera elección, b) constituir alternativas en ciertas situaciones clínicas, c) servir como criterio adicional en la identificación precisa de la especie bacteriana y d) conveniencia de conocer la situación epidemiológica de la resistencia en nuestro medio. Asimismo, se les planteó a los expertos que elaborasen la lista de antibióticos en el caso de un aislamiento a partir de una muestra no invasiva (esputo, exudado ótico, etc.) o invasiva (hemocultivo, líquido cefalorraquídeo).

Tipo de muestras	Experto 1	Experto 2	Experto 3
No invasivas	Penicilina	Penicilina <sup>b</sup>	Penicilina
	Amoxicilina	Cefotaxima <sup>c</sup>	Amoxicilina
	Eritromicina	Eritromicina	Ceftriaxona
	Cotrimoxazol	Clindamicina	Eritromicina
	Tetraciclina	Cotrimoxazol	Clindamicina
	Cloranfenicol	Tetraciclina	
	Vancomicina	Cloranfenicol	
	Rifampicina	Vancomicina	
		Rifampicina	
Invasivas	Penicilina	Penicilina <sup>b</sup>	Penicilina
	Amoxicilina	Cefotaxima <sup>c</sup>	Amoxicilina
	Cefotaxima <sup>a</sup>	Vancomicina	Cefotaxima <sup>c</sup>
	Meropenem	Rifampicina	Vancomicina
	Vancomicina	Cotrimoxazol	Meropenem
	Rifampicina	Tetraciclina	Rifampicina
	Eritromicina	Cloranfenicol	
	Cotrimoxazol		
	Tetraciclina		
	Cloranfenicol		

<sup>a</sup>Alternativamente, ceftriaxona o cefepima

<sup>b</sup>Representaría también la sensibilidad a la ampicilina o a la amoxicilina

<sup>c</sup>Alternativamente, ceftriaxona

<sup>d</sup>Alternativamente, levofloxacino

El número de antibióticos informados por los distintos participantes varía entre 1 y 22 y suele coincidir, en la mayor parte (32,4%), con el número de espacios disponibles en la hoja de resultados (ocho). Un total de 217 laboratorios (82,8%) informa un número de antibióticos igual o menor a aquella cifra, lo que podemos considerar como un buen índice general de calidad de los participantes.

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS CUALITATIVOS

En la tabla siguiente se resumen los resultados de las pruebas cualitativas de sensibilidad a los antibióticos que fueron informados por un número de participantes igual o superior a 20.

Antibiótico	Informan (número)	Número y porcentaje sobre las respuestas		
		Sensible	Intermedio	Resistente

Ampicilina	85	33	38,8	19	22,4	33	38,8
Amox.-clavulanato	50	35	70,0	3	6,0	12	24,0
Penicilina	233	22	9,4	58	24,9	153	65,7
Oxacilina	55	2	3,6	–	–	53	96,4
Cefalosporinas de 1ª	47	34	72,3	4	8,5	9	19,2
Cefuroxima	55	28	50,9	2	3,6	25	45,4
Cefotaxima	190	109	57,4	54	28,4	27	14,2
Ceftriaxona	37	30	81,1	3	8,1	4	10,8
Imipenem	49	42	85,7	6	12,3	1	2,0
Eritromicina	181	15	8,3	2	1,1	164	90,6
Clindamicina	68	9	13,2	3	4,4	56	82,4
Cloranfenicol	73	12	16,4	5	6,9	56	76,7
Tetraciclinas	60	3	5,0	2	3,3	55	91,7
Rifampicina	91	89	97,8	–	–	2	2,2
Vancomicina	205	201	98,1	–	–	4	1,9
Teicoplanina	28	26	92,9	–	–	2	7,1
Gentamicina	38	9	23,7	7	18,4	22	57,9
Cotrimoxazol	73	2	2,7	5	6,9	66	90,4
Ciprofloxacino	66	60	90,9	2	3,0	4	6,1
Ofloxacino	20	18	90,0	2	10,0	–	–

Merece la pena analizar algunos resultados de sensibilidad por sus implicaciones terapéuticas. **Así, como aspecto particularmente negativo, hay que resaltar el 9,4% de laboratorios que consideran la cepa "Sensible" a la penicilina y el 24,9% que la informan como "Intermedia". Con los resultados de la CMI que obtuvieron el laboratorio de referencia y la mayoría de los participantes, la utilización de la penicilina para tratar el paciente motivo del control, podría tener consecuencias graves desde el punto de vista terapéutico.**

Cuando relacionamos los métodos empleados con los resultados obtenidos para la penicilina, se observa que el método de disco-placa induce a más errores de interpretación que si se determinan las CMI, como muestra la tabla siguiente.

	Microdilución sólo(%)		Disco-placa sólo (%)	
Sensible	2	3,3	19	19,8
Intermedio	16	26,2	12	12,5
Resistente	43	70,5	65	67,7
Total	61	100,0	96	100,0

También se valora como otro aspecto negativo el considerable número de laboratorios que informan que la cepa era "Sensible" a la cefotaxima y ceftriaxona, compuestos que serían opciones terapéuticas principales en la meningitis bacteriana. Por ejemplo, el 57,4% y el 81,1% indican sensibilidad a la cefotaxima y ceftriaxona, respectivamente.

Aunque las implicaciones clínicas sean menores que en los casos precedentes, también cabe reseñar, el porcentaje alto de laboratorios que informaron la cepa como "Sensible" a la eritromicina, clindamicina y cloranfenicol.

## INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE SENSIBILIDAD CUANTITATIVA

Por lo que respecta a la sensibilidad cuantitativa, se han analizados los resultados de aquellos antibióticos más apropiados en el caso clínico que nos ocupa (una meningitis por una cepa de neumococo con alta resistencia a la penicilina y moderada a la cefotaxima/ceftriaxona), siempre que el número de laboratorios fuese superior a veinte.

### Ampicilina

El valor modal de los resultados es similar al aportado por el laboratorio de referencia (4 µg/ml; una dilución de diferencia). Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

CMI (µg/ml)	Número	%
<=0,25	4	11,4
0,25	1	2,9
1	3	8,6
2	12	34,3
4	11	31,4
6	1	2,9
8	3	8,6
Total	35	100,0

El laboratorio de referencia consideró la cepa "Resistente". Hay dos laboratorios que no interpretan sus resultados de CMI. De los 33 restantes, hay 16 laboratorios que informan que la cepa es "Resistente", y cuyas CMI estaban bien interpretadas, de acuerdo con el NCCLS. Otros 10 laboratorios consideran la cepa "Intermedia", de los cuales, en 3 casos, la interpretación es coherente con la CMI hallada (1 µg/ml), mientras que los otros siete debieran haberla informado como "Resistente", en consonancia con la CMI obtenida. Por último, quedan 7 laboratorios que informan la cepa como "Sensible": cinco muestran CMI bajas y las interpretan "correctamente", pero hay que resaltar que dos participantes, cuyas CMI fueron de 4 µg/ml y 8 µg/ml, respectivamente, consideraron, erróneamente, que se trataba de una cepa "Sensible".

### Penicilina

La resistencia elevada a la penicilina de esta cepa constituía el objetivo central del control. El laboratorio de referencia, y la mayoría de los participantes, hallaron que la cepa era "Resistente" (alta resistencia). También hubo coincidencia entre las CMI de ese laboratorio (2-4 µg/ml, según método) y los valores modales obtenidos por los laboratorios participantes. En el aspecto negativo, dadas sus implicaciones terapéuticas, hemos de señalar la proporción no desdeñable de laboratorios que obtuvieron una CMI inferior a 1µg/ml (en total, el 11,1%).

CMI (µg/ml)	Número	%
<=0,12	1	0,7
0,12	2	1,5
0,25	1	0,7
0,5	4	3,0
0,75	7	5,2
<=1	2	1,5
1	26	19,3
1,5	6	4,4
0,12-2	1	0,7
2	60	44,4
>2	2	1,5
2,5	1	0,7
3	7	5,2
<=4	1	0,7
4	14	10,4
Total	135	100,0

Por lo que se refiere a la interpretación de los resultados de CMI, hay 89 centros que consideran la cepa como altamente resistente ("Resistente", en la terminología del NCCLS). De los 89, hay 7 centros cuyas CMI están comprendidas entre 0,5 µg/ml y 1,5 µg/ml los cuales, si hubiesen seguido los criterios del NCCLS, deberían haber informado la cepa como de resistencia "Intermedia". Hubo 41 participantes que consideraron que la cepa era "Intermedia": todos hacen una correcta interpretación de sus resultados, exceptuando dos laboratorios que obtuvieron una CMI de 2 µg/ml, que debía haber sido informada como "Resistente". Por último, hay 3 centros que obtuvieron una CMI d0,12

µg/ml y que interpretan correctamente sus resultados, a pesar de ser abiertamente discrepantes con el centro de referencia y con la mayoría de los participantes.

## Cefotaxima

Era otro de los antibióticos claves para este control. La CMI obtenida por el laboratorio de referencia, por dos métodos diferentes, fue de 1 µg/ml. En consecuencia, debiera ser interpretada como "Intermedia". Esto quiere decir que, en un caso de meningitis como el propuesto, habría que utilizar las dosis máximas. En el aspecto positivo, el valor modal de los participantes fue el mismo que la CMI del laboratorio de referencia. Además, buena parte de los restantes obtuvieron valores cercanos.

Por lo que respecta a la interpretación de las CMI, hay 21 participantes que informan que la cepa es "Resistente". De ellos, solo 3 (14,3%) hacen una interpretación incorrecta si se siguen los criterios del NCCLS, pues obtienen una CMI entre 1-1,5 µg/ml, que debiera haber sido catalogada como "Intermedia". Hay otro participante que obtiene una CMI ≤ 2 µg/ml y que la refiere también como "Resistente", si bien, con ese valor, no se podría interpretar (otro laboratorio obtiene dicho valor de CMI y no lo hace). Un total de 53 participantes informa una sensibilidad "Intermedia": todos ellos obtienen valores de CMI concordantes con su interpretación. Por último, 35 centros consideran que la cepa era "Sensible". En este grupo, hay una proporción importante (37%) de errores de interpretación. En 3 casos, se tratan de valores de CMI indeterminados, que no permiten ser clasificados; en 8 ocasiones, refieren una CMI comprendida entre 0,75-1 µg/ml que debería haber sido interpretada como "Intermedia"; los dos restantes, cuyas CMI fueron de 4 µg/ml y 8 µg/ml, además de alejarse de los valores modales, debieran haber sido interpretados como "Resistentes".

CMI (µg/ml)	Número	%
≤0,5	8	7,2
0,5	13	11,7
0,75	6	5,4
≤1	2	1,8
1	55	49,6
1,5	6	5,4
≤2	2	1,8
2	14	12,6
4	1	0,9
8	3	2,7
>8	1	0,9
Total	111	100,0

## Cefuroxima

El laboratorio de referencia obtuvo una CMI de 8 µg/ml, es decir, "Resistente" según el NCCLS, cercano al valor modal de los participantes (4 µg/ml). Hay dos participantes cuyas CMI son bastante discrepantes del resto, y que podrían tener consecuencias serias para el tratamiento.

CMI (µg/ml)	Número	%
≤0,2	1	3,9
≤2	1	3,9
2	4	15,4
3	1	3,9
≤4	1	3,9
4	14	53,8
>4	2	7,7
8	2	7,7
Total	26	100,0

En cuanto a la interpretación de las CMI, hay 1 laboratorio que no lo hace, 22 que consideran la cepa "Resistente" y sólo 3 que opinan que es "Sensible". De estos últimos, hay un participante que lo hace erróneamente, pues la CMI de 4 µg/ml debe ser considerada en la categoría de "Resistente". Todos los que hallaron la cepa "Resistente" hacen una interpretación coherente con los criterios del NCCLS, y por lo demás coincidente con el laboratorio de referencia.

## Imipenem

El laboratorio de referencia obtuvo una CMI de 0,25 µg/ml para este antibiótico, por lo que, según el NCCLS, debiera considerarse a la cepa como de sensibilidad "Intermedia". El valor modal de los laboratorios participantes coincide con el del centro de referencia,

aunque 9 laboratorios informan CMI inferiores y otros 2 superiores.

CMI (µg/ml)	Número	%
<= 0,1	3	12,5
0,12	5	20,8
<= 0,2	1	4,2
0,25	7	29,1
0,38	1	4,2
<= 0,4	2	8,3
<= 0,5	1	4,2
0,5	1	4,2
1	1	4,2
2	2	8,3
Total	24	100,0

En cuanto a la interpretación de las CMI, hay 3 laboratorios que no lo hacen, 14 que consideraron la cepa "Sensible" (aunque de éstos, dos laboratorios hallaron unas CMI de 0,25 y 0,5 µg/ml, que debían haber sido interpretadas como "Intermedias" según el NCCLS), 6 la interpretaron correctamente como "Intermedia" y uno como "Resistente", también acorde con la CMI que obtiene.

### Vancomicina

Este antibiótico es una alternativa de tratamiento en el caso que nos ocupa, y así debió ser considerado por muchos de los participantes, ya que 89 laboratorios determinaron la CMI. Para el laboratorio de referencia, ésta fue de 0,5 µg/ml con el método de microdilución, y de 0,38 µg/ml mediante la técnica E-test, considerando la cepa "Sensible".

CMI (µg/ml)	Número	%
<= 0,25	19	21,4
0,25	5	5,6
0,38	2	2,3
<= 0,5	15	16,8
0,5	13	14,6
0,75	1	1,1
<= 1	27	30,3
1	2	2,3
<= 2	2	2,3
<= 4	1	1,1
4	2	2,3
Total	89	100,0

Todos los laboratorios que informan la CMI, menos uno, consideraron que la cepa era "Sensible". El NCCLS indica que no se han descrito neumococos con una CMI >1 µg/ml, y aconseja enviar a un laboratorio de referencia todas aquellas cepas de estas características. La interpretación que se hace de la sensibilidad a la vancomicina es correcta en la mayor parte de los casos, excepto en uno que informa como "Sensible" una CMI de 4 µg/ml y en otras 3 ocasiones en las que se interpretan como "Sensibles" CMI de <= 2 µg/ml y <= 4 µg/ml, valores indefinidos que no podrían catalogarse siguiendo los criterios del NCCLS.

### Rifampicina

Este antibiótico se considera también como de posible utilización para el tratamiento de la meningitis neumocócica (aunque siempre en asociación) y 50 laboratorios informaron la CMI. El laboratorio de referencia, con el método de microdilución, halló una CMI <= 0,5 µg/ml, y con el E-test, 0,05 µg/ml. Todos los laboratorios que llevan a cabo pruebas de sensibilidad cuantitativa, coinciden con el de referencia e informan la cepa como "Sensible" excepto uno que, con una CMI de 1 µg/ml, la consideró "Resistente", en desacuerdo con el NCCLS. Las CMI encontradas se pueden ver en la tabla.

CMI (µg/ml)	Número	%



<= 0,1	13	26,0
0,1	1	2,0
<= 0,25	1	2,0
<= 0,5	27	54,0
0,5	3	6,0
<= 1	3	6,0
1	2	4,0
Total	50	100,0

### Eritromicina

El laboratorio de referencia informó una CMI >32 µg/ml con el método de microdilución y >256 µg/ml con el E-test, lo que se interpreta como "Resistente". De los 60 laboratorios que realizaron CMI, 7 (11,7%) obtuvieron valores de CMI <1 µg/ml, por tanto, falsamente sensibles a este antibiótico. Las CMI pueden verse en la tabla.

CMI (µg/ml)	Número	%
<= 0,12	1	1,7
<= 0,25	1	1,7
0,25	1	1,7
<= 0,5	3	5,0
>2	1	1,7
4	4	6,6
>4	38	63,3
>8	2	3,3
>16	1	1,7
>256	8	13,3
Total	60	100,0

En cuanto a la interpretación de las CMI, hay 3 laboratorios que no la realizan. Todos los demás, hacen una interpretación acertada de sus CMI, de acuerdo con los criterios del NCCLS, incluyendo los 7 participantes que consideraron la cepa "Sensible".

### Clindamicina

El laboratorio de referencia halló una CMI >32 µg/ml por microdilución (>256 µg/ml con el E-test). De los 26 laboratorios que realizaron CMI a la clindamicina, 8 encontraron una CMI <= 0,25 µg/ml, que el NCCLS considera como "Sensible", otros 5, hallaron una CMI de 0,5 µg/ml, que el NCCLS considera como "Intermedia". La mayoría (en total 18), obtuvieron una CMI <= 1 µg/ml, que se considera como "Resistente", coincidiendo con el centro de referencia.

CMI (µg/ml)	Número	%
<= 0,25	2	7,7
0,25	1	3,8
<= 0,5	1	3,8
0,5	4	15,4
1	1	3,8
2	1	3,8
>2	14	53,9
>16	1	3,8
>256	1	3,8
Total	26	100,0

Un laboratorio no interpreta la CMI obtenida; 19 participantes la clasificaron dentro de la categoría "Resistente", de los cuales 17 lo hicieron correctamente, mientras que los dos restantes, con una CMI de 0,5 µg/ml deberían haberla interpretado como "Intermedia", siempre según el NCCLS; otros 2 interpretaron, también correctamente, como "Intermedia" una CMI de 0,5 µg/ml y, el resto, en total 4 laboratorios, aunque informaron una falsa sensibilidad, interpretaron correctamente sus respectivas CMI.

### Cloranfenicol

El valor de CMI hallado por el laboratorio de referencia para este antibiótico fue >8 µg/ml y 24 µg/ml con los métodos de microdilución y E-test, respectivamente. En consecuencia, considera que la cepa es "Resistente" al cloranfenicol. El valor modal encontrado por los laboratorios participantes en este control, coincide con el del laboratorio de referencia y las diferentes CMI informadas pueden verse en la tabla.

CMI (µg/ml)	Número	%
<= 1	1	2,7
>4	1	2,7
6	1	2,7
<= 8	4	10,8
8	8	21,6
>8	18	48,7
16	3	8,1
24	1	2,7
Total	37	100,0

Dos laboratorios no interpretaron las CMI obtenidas. Un total de 31 las encuadraron en la categoría de "Resistente", si bien en 3 de éstos la CMI fue <= 8 µg/ml, no pudiendo, por tanto, ser interpretada así, de acuerdo con el NCCLS. Otro laboratorio refiere idéntica CMI, y la interpreta como "Sensible". Otros 2 laboratorios consideran equivocadamente como "Intermedia" una CMI de 16 µg/ml, siempre según aquellos criterios. Por último, un laboratorio interpreta como "Sensible" una CMI hallada de <= 1 µg/ml, aunque no en su apreciación con el laboratorio de referencia.

### Cotrimoxazol

El laboratorio de referencia informó una CMI >1/19 µg/ml para el cotrimoxazol por lo que, aplicando los criterios NCCLS, la considera "Resistente". Las CMI encontradas por los laboratorios de este control pueden verse en la tabla.

CMI (µg/ml)	Número	%
<= 0,25	1	4,3
<= 1	1	4,3
1	1	4,3
2	2	8,7
>2	17	73,9
>4	1	4,3
Total	23	100,0

Hay 2 laboratorios que no interpretaron sus resultados; 16 lo hicieron correctamente informándolos como "Resistentes"; 2 hallaron "Sensible" la cepa, uno de ellos con una CMI <= 0,25 µg/ml, pero el otro la consideró dentro de esta categoría a pesar de obtener una CMI <256 µg/ml (valor indefinido que no podría interpretarse con los criterios NCCLS. Por último, 3 laboratorios interpretaron correctamente como de sensibilidad "Intermedia" sus respectivas CMI: dos de <= 1 µg/ml y el tercero de 2 µg/ml; todos ellos estarían de acuerdo con los criterios del NCCLS, aunque no con la categoría en la que encuadran la cepa el laboratorio de referencia y la mayor parte de participantes.

## COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES AL CASO PLANTEADO

En total, hay 53 participantes (19,4%) que hacen algún comentario. Los que se refieren a aspectos técnicos microbiológicos son variados, aunque la mayoría resalta la resistencia de la cepa a la penicilina y, en menor medida a la cefotaxima y ceftriaxona.

Comentario	Número
Cepa resistente a penicilina	6
Cepa con resistencia intermedia a penicilina	5

Resistente a cefotaxima o ceftriaxona	4
Cepa multirresistente	1
Enviar a un centro de referencia <sup>a</sup>	5
Utilizan la oxacilina para el cribado de la penicilina	2
Cepa perteneciente al serogrupo 23B	1
No hay que hacer antibiograma para <i>S. pneumoniae</i>	1

<sup>a</sup>para confirmación de la sensibilidad y control epidemiológico

Como era de esperar, la mayor parte de los comentarios se refieren al tratamiento antibiótico. No en vano, el paciente presentado padecía un cuadro de meningitis causado por una cepa de neumococo con resistencia elevada a la penicilina y moderada a la cefotaxima y ceftriaxona. En total, se han contabilizado 36 comentarios de este tipo que reflejan, en buena medida, el hecho de que no existe una opción terapéutica preferente para casos como éste. Así, 20 participantes indican una sola pauta de tratamiento, 12 dan dos opciones diferentes, e incluso 4 laboratorios dan a elegir entre tres tratamientos posibles. En la tabla siguiente se han resumido las distintas pautas recomendadas por los participantes.

Pauta de tratamiento	Número
<i>Monoterapia</i>	
Cefotaxima a dosis altas	8
Cefotaxima a dosis altas (+dexametasona)	1
Cefotaxima	7
Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación	4
Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación a dosis altas	2
Cefalosporinas 3 <sup>a</sup> generación (+dexametasona)	1
Ceftriaxona	1
Vancomicina	9
Meropenem	2
Penicilina a dosis altas	1
Asociaciones antibióticas	
Cefotaxima +vancomicina	7
Ceftriaxona + vancomicina	2
Cefalosporina 3 <sup>a</sup> + vancomicina + rifampicina	2
Vancomicina + rifampicina	8
Vancomicina + rifampicina (+dexametasona)	1

Hay dos aspectos que merece la pena destacar por sus posibles consecuencias terapéuticas. En primer lugar, hay 9 participantes que recomiendan utilizar una cefalosporina de 3<sup>a</sup> generación (sola o en asociación), sin especificar cuál. Posiblemente, la mayor parte se refiere a la cefotaxima o ceftriaxona, pero es conveniente señalar que no todas las cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación son equivalentes frente a *S. pneumoniae*. También hay que resaltar el comentario del participante que recomienda utilizar la penicilina a dosis altas; este laboratorio obtiene una CMI para este antibiótico de 1 µg/ml, por tanto de resistencia intermedia. Habida cuenta del valor de esta CMI, de la variabilidad metodológica intrínseca a cada determinación y de la gravedad del cuadro clínico motivo del control, probablemente, habría que buscar otras alternativas terapéuticas.

**Es posible obtener información muy útil a partir del análisis de los comentarios que hacen los participantes. Desde el Programa de Control de Calidad SEIMC, se anima a realizarlos, considerando que son del máximo interés para dar contenido al objetivo de formación continuada que persigue el Programa.**