

En este control se envió a los participantes un producto liofilizado, idéntico para todos, que contenía una cepa identificada por el laboratorio de referencia como *Corynebacterium urealyticum*. La cepa objeto del control se acompañaba con un supuesto clínico de una infección urinaria recidivante en un paciente de 69 años que había sido sometido a la resección de un tumor vesical. Tanto las exploraciones endoscópicas como los datos de laboratorio eran sugestivos de un cuadro de cistitis incrustante.

El objetivo principal en este control era la identificación de la cepa de *C. urealyticum*. Se trata de un patógeno urinario poco frecuente si lo comparamos con otros, pero tampoco resulta inusual aislarlo en los laboratorios. Además, los factores de riesgo para este tipo de infecciones son bastante característicos, como también lo es el patrón de sensibilidad antibiótica, siendo habitualmente multiresistente a algunos de los antibióticos o grupos de antibióticos activos frente a otras especies del género *Corynebacterium*. El hecho de que la caracterización de este patógeno se deba, en buena parte, a estudios llevados a cabo en nuestro país añadía un interés adicional a este control, al margen de lo estrictamente científico o técnico. En total, el control se envió a 314 laboratorios.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN BACTERIANA

Se recibió respuesta de 274 laboratorios, lo que supone un 87,3% de participación. Salvo en dos ocasiones, que refieren no haber obtenido crecimiento a partir del producto liofilizado, todos ellos ofrecen resultados de identificación. Otro laboratorio informa la identificación con una clave que no fue posible interpretar. Por lo tanto, hay 271 respuestas analizables, que se exponen en la tabla 1. Hay algunas respuestas cuya identificación es la anterior denominación de *C. urealyticum* (*Corynebacterium* grupo D2). Estos casos se han contabilizado dentro de la nueva denominación.

**Tabla 1. Resultados de la identificación bacteriana.**

Identificación	Número	%
<i>Corynebacterium urealyticum</i>	210	77,5
Género <i>Micrococcus</i>	15	5,5
Estafilococo coagulasa-negativo	14	5,2
Género <i>Corynebacterium</i>	9	3,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	1,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1,1
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	0,7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	0,7
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	0,4
<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>	1	0,4
Miscelánea	9	3,3
Total	271	100,0

En el grupo denominado "Miscelánea" se incluyen resultados referidos por un único participante, a saber: *Acinetobacter anitratus*, *Acinetobacter Iwoffii*, *Proteus mirabilis*, *Ralstonia pickettii*, *Streptococcus equinus* y *Streptococcus salivarius*. En tres ocasiones se alcanza sólo la identificación de género *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*, respectivamente.

Como puede observarse, algo más de las tres cuartas partes de los participantes identificó correctamente la especie bacteriana. En total, el 81,6% de los laboratorios llegó a la identificación de género, incluyendo dos participantes cuya identificación de especie no fue la adecuada. Estos resultados, aún siendo aceptables en términos generales, son inferiores a los previstos. De hecho, *C. urealyticum* posee una potente actividad ureásica y un patrón de sensibilidad antibiótica que permite caracterizarlo con relativa facilidad. Los sistemas comerciales tampoco suelen tener dificultades, y en concreto el utilizado mayoritariamente en el presente control (ver más adelante). Sorprenden en este sentido los dos resultados de identificación de *Listeria monocytogenes*, microorganismo que se asocia a una patología típica y que no es un patógeno urinario reconocido (ver comentarios).

También llama la atención el elevado número de aislamientos de micrococcos y estafilococos coagulasa negativos. Tanto en uno como en otro caso, había participantes cuyo patrón de sensibilidad a los antibióticos era coincidente con el de la cepa remitida, lo que unido a las características morfológicas en la tinción de Gram (formas cocobacilares o cocoides) propias de *C. urealyticum* podrían haber inducido a una identificación troncal errónea. Por supuesto, se trata de una mera hipótesis difícil de contrastar,

aunque uno de los participantes que identifica *C. urealyticum* señala en sus comentarios que la morfología por Gram le sugería una micrococácea. En otras ocasiones el patrón de sensibilidad era claramente diferente (sensible a la mayoría de los antibióticos), por lo que presumiblemente se trataba de contaminaciones. A pesar que todos los lotes de productos liofilizados se controlan previamente, tanto en lo referente a viabilidad como a pureza, se procedió con posterioridad por parte del Control de Calidad a examinar los restos de los lotes, sin que se apreciaran anomalías. Cabe la posibilidad de que el producto liofilizado fuese subcultivado en medios en donde no crece o lo hace con dificultad *C. urealyticum*, lo que unido al tiempo de incubación más largo que el habitual facilitaría la recuperación de contaminantes durante el proceso, tal como sugiere la dispersión de la identificación de especies de micrococáceas y algunas identificaciones incluidas en el grupo de "Miscelánea".

En este control se han empleado mayoritariamente métodos comerciales para la identificación de esta corinebacteria, como era de esperar dada la dificultad que, en términos generales, entraña la identificación de este grupo de microorganismos. Es más, la mayoría de los participantes emplean uno en concreto, el API Coryne (el 83% de los que utilizan métodos comerciales). En las tablas 2 y 3 se resumen los resultados de los participantes con la identificación mínima de género *Corynebacterium*.

**Tabla 2. Métodos utilizados en la identificación.**

Métodos	Número	%
Comercial	151	68,3
Manual	53	24,0
Manual + comercial	13	5,9
No informa del método empleado	4	1,8
Total	221	100,0

**Tabla 3. Sistemas comerciales utilizados en la identificación.**

Método comercial	Número	%
API Coryne	135	82,3
API no especificado	18	11,0
Microscan	2	1,2
Crystal	2	1,2
Otros	4	2,4
No especificado	3	1,8
Total	164	100,0

El sistema API Coryne condujo a la identificación correcta de especie en 133 de las 135 ocasiones en que fue empleado (98,5%), y en todos los casos a la de género. Las excepciones fueron el participante que identificó la cepa como *C. glucuronolyticum* y otro que sólo alcanzó a identificar el género. La identificación de *C. jeikeium* fue llevada a cabo con métodos manuales (un solo laboratorio). Por último, los participantes que identificaron la cepa como *L. monocytogenes* utilizaron el sistema comercial API Listeria, lo que resulta curioso y pone de manifiesto la importancia de las pruebas iniciales básicas (catalasa, Gram, acidificación de la glucosa, movilidad, etc.). De hecho, estos dos participantes comentan que la identificación con ese sistema no era del todo concluyente. Dieciocho de los 24 laboratorios que utilizaron un sistema API sin especificar qué tipo identificaron el género *Corynebacterium* (17 la especie *C. urealyticum*), por lo que presumiblemente debieron emplear el API Coryne. El laboratorio de referencia utilizó pruebas manuales junto con el sistema API Coryne (código 2101004). Los resultados se resumen en la tabla 4.

**Tabla 4. Pruebas de identificación de la cepa remitida para control.**

Prueba		Prueba		Prueba	
Gram	CBGP <sup>a</sup>	Pirazinamidasa	+	Maltosa	-
Crece en aerobiosis	+	Nitratos	-	Manitol	-
Crece en anaerobiosis	-	Gelatina	-	Ribosa	-
Hemólisis	-	Esculina	-	Xilosa	-
Movilidad	-	D-glucosa, ácido	-	$\beta$ -glucuronidasa	-
Catalasa	+	Lactosa	-	$\beta$ -galactosidasa	-
Ureasa	+	Sacarosa	-	Fosfatasa alcalina	+

<sup>a</sup>CBGP: cocobacilo Gram (+).

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS

### Generalidades

Un total de 221 laboratorios identificaron la cepa dentro del género *Corynebacterium* y son éstos los que se tienen en cuenta para el análisis de las pruebas de sensibilidad. Hubo nueve laboratorios que no realizan el antibiograma, o no lo informan, por lo que el número de respuestas analizables es de 212. La tendencia mayoritaria fue utilizar la técnica cualitativa de disco-placa (185 participantes, el 87,3%), en ocasiones complementada con una determinación cuantitativa. Los métodos empleados para las pruebas de sensibilidad se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Métodos empleados en el antibiograma.

Método	Número	%
Disco-placa	179	84,4
Microdilución	19	9,0
E-test®	4	1,9
Disco-placa + E-test®	4	1,9
Disco-placa + microdilución	2	0,9
Microdilución + E-test®	2	0,9
No especificado	2	0,9
Total	212	100,0

Debido al bajo número de laboratorios que emplean sistemas comerciales de microdilución para la determinación de la sensibilidad carece de interés resumirlos. Además, no es posible encontrar una asociación entre las discrepancias respecto al laboratorio de referencia (por ejemplo "sensibilidad" a los  $\beta$ -lactámicos) con la utilización de un determinado método o sistema comercial, pues todos ellos se agrupan dentro de la técnica disco-placa.

Los resultados de sensibilidad antibiótica suministrados por el centro que actuó como laboratorio de referencia se muestran en la tabla 6. La lista se incluye a título meramente informativo, como término de comparación para los participantes, sin que suponga una recomendación de uso en el tratamiento de las infecciones por esta bacteria.

Tabla 6. Sensibilidad antibiótica según el laboratorio de referencia.

Antibiótico	Disco-placa (Interpretación)
Penicilina	R
Amoxicilina/ampicilina	R
Amoxicilina-clavulanato	R
Piperacilina	R
Piperacilina-tazobactam	R
Cefalotina/cefazolina	R
Cefuroxima	R
Cefotaxima	R
Imipenem	R
Gentamicina	S
Tobramicina	S
Amikacina	S
Eritromicina	R
Norfloxacino	R
Ciprofloxacino	R

Levofloxacin	R
Tetraciclinas/Doxiciclina	S
Cotrimoxazol	R
Fosfomicina	R
Nitrofurantoína	R
Rifampicina	S
Teicoplanina	S
Vancomicina	S

Opinión de los expertos: antibióticos recomendados para *C. urealyticum*

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 (tabla 7). La adecuación de la selección de antibióticos que hace cada laboratorio puede ser considerada como un criterio añadido de calidad. Como en anteriores controles, los profesionales a los que se les pidió que diesen su opinión partían de los siguientes criterios de selección de los antibióticos: a) tratarse de opciones terapéuticas de primera elección, b) constituir alternativas en ciertas situaciones clínicas, c) servir como criterio adicional para la identificación precisa de la especie bacteriana, marcador fenotípico, etc. y d) seguimiento epidemiológico del brote en un determinado ámbito geográfico. Como siempre, las opiniones manifestadas por los estos profesionales deben ser consideradas como una aproximación o guía general.

**Tabla 7. Antibiograma ideal según tres profesionales.**

Experto 1	Experto 2	Experto 3
Ampicilina/Amoxicilina	Ampicilina/Amoxicilina	Ampicilina/Amoxicilina
Eritromicina		Eritromicina
Doxiciclina	Tetraciclinas	Doxiciclina
		Gentamicina
Ciprofloxacino	Ciprofloxacino	Ciprofloxacino
	Rifampicina	Rifampicina
	Synercid	
	Ácido fusídico	
Teicoplanina		
Vancomicina	Vancomicina	Vancomicina

Las respuestas de los laboratorios variaron desde aquellos laboratorios que no informan pruebas de sensibilidad, por razones desconocidas, a otro que refiere resultados de 19 antibióticos. En general, el número de antibióticos informados se ajusta bastante a las necesidades terapéuticas y al "patrón ideal" que se desprende de la opinión de los expertos (una penicilina, ciprofloxacino, una tetraciclina, rifampicina y vancomicina). Siendo este último antibiótico uno de los de elección en el caso de ser necesario administrar un tratamiento, son pocos los laboratorios con una identificación correcta de género que no lo incluyen en su antibiograma. Otros antibióticos incluidos frecuentemente por los participantes, pero que no son considerados por al menos dos de los expertos, son la gentamicina, la eritromicina y el cotrimoxazol.

### Interpretación de los resultados cualitativos

En la tabla 8 se resumen los resultados de las pruebas cualitativas de sensibilidad cuando el número de respuestas para un determinado antibiótico fue superior a 20, y están limitados a aquellos participantes cuya identificación mínima fue género *Corynebacterium*. En total, se han recibido resultados correspondientes a 53 antibióticos diferentes.

**Tabla 8. Resultados cualitativos de sensibilidad a los antibióticos.**

Antibiótico	Informan (número)	Número (% sobre respuestas)		
		Sensible	Intermedio	Resistente
Penicilina	118	2 (1,7)	1 (0,8)	115 (97,5)
Ampicilina/amoxicilina	94	4 (4,3)	–	90 (95,7)

Amoxicilina-clavulanato	93	5 (5,4)	–	88 (94,6)
Cefalotina/cefazolina/cefalexina	50	4 (8,0)	–	46 (92,0)
Cefuroxima	27	6 (22,2)	–	21 (77,8)
Cefotaxima	54	9 (16,7)	–	45 (83,3)
Imipenem	30	5 (16,7)	–	25 (83,3)
Gentamicina	129	119 (92,2)	–	10 (7,8)
Eritromicina	99	5 (5,1)	1 (1,0)	93 (93,9)
Clindamicina	36	2 (5,6)	–	34 (94,4)
Tetraciclinas/Doxiciclina	101	97 (96,0)	–	4 (4,0)
Ciprofloxacino	151	3 (2,0)	–	148 (98,0)
Norfloxacino	28	2 (7,1)	–	26 (92,9)
Cotrimoxazol	108	15 (13,9)	–	93 (86,1)
Rifampicina	76	74 (97,4)	–	2 (2,7)
Fosfomicina	36	3 (8,3)	–	33 (91,7)
Nitrofurantoína	34	1 (2,9)	–	33 (97,1)
Teicoplanina	48	48 (100,0)	–	–
Vancomicina	200	200 (100,0)	–	–

Como es sabido, *C. urealyticum* suele ser multirresistente a diversos antibióticos. En concreto, lo es a los  $\beta$ -lactámicos, macrólidos, lincosamidas, cotrimoxazol, entre otros. Suele ser sensible a los glucopéptidos, tetraciclinas y rifamicinas. La sensibilidad a las fluoroquinolonas es variable, si bien cada vez es más frecuente aislar cepas resistentes a este grupo de antibióticos, como ocurrió con la cepa objeto de este control.

Analizados los resultados de los participantes desde un punto de vista general, hay coincidencia con los resultados aportados por el laboratorio de referencia para este control. No obstante, hay que señalar que algunos laboratorios consideran que la cepa es sensible a los  $\beta$ -lactámicos y, en algún caso, también a los macrólidos, si bien los porcentajes suelen ser bajos. Algo similar pasa con el cotrimoxazol y las quinolonas (resistente según el laboratorio de referencia). Por el contrario, todos los participantes coinciden en considerar la cepa como sensible a los glucopéptidos y la mayoría también a la gentamicina, rifampicina y tetraciclinas. No se han recibido datos relativos a la sensibilidad a nuevos compuestos como el synercid o el linezolid.

#### Interpretación de los resultados de sensibilidad cuantitativa

Por lo que respecta al análisis de los resultados de sensibilidad cuantitativa, son muy pocos los laboratorios que efectuaron pruebas de este tipo, por lo que sólo en el caso de la vancomicina es posible hacer un análisis (tabla 9). Además, el laboratorio de referencia no dio resultados cuantitativos. Tampoco existen criterios establecidos específicamente por organismos de normalización. Por lo tanto, los resultados son meramente descriptivos. No obstante, y en términos generales, la interpretación de las CMI es razonable, pues los valores obtenidos no suelen situarse en la zona crítica (o son francamente elevados, o muy bajos).

**Tabla 9. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la vancomicina.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 0,25$	1	4,4
0,38	1	4,4
$\leq 0,5$	2	8,7
0,5	4	17,4
0,75	2	8,7
$\leq 1$	5	21,7
1	7	30,4
1,5	1	4,4
Total	23	100,0

## COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES

En el presente control se recibieron 79 hojas de respuesta de participantes que efectuaban algún tipo de comentario. Representan un 29% del total de respuestas analizables. Algunos de estos comentarios son extensos y han tenido que ser sistematizados por parte de los responsables del Control de Calidad SEIMC. Nuevamente se recomienda hacerlos de forma precisa y escueta, para que su transcripción no desvirtúe la información que pretenden transmitir. En ocasiones son varias las ideas contenidas en una hoja de respuesta. Por ejemplo, uno de los participantes emite hasta seis comentarios o ideas en una hoja adjunta al formulario de respuesta.

Los comentarios pertenecen a dos grandes grupos: los que efectúan comentarios técnicos microbiológicos, incluyendo el patrón de sensibilidad de la cepa, y los comentarios de tipo clínico y terapéutico. En la tabla 10 se resumen los comentarios técnicos.

**Tabla 10. Comentarios de tipo técnico-microbiológico efectuados por los participantes.**

Comentario	Número	% <sup>a</sup>
Microorganismo típicamente multirresistente	13	16,5
Típicamente resistente a los $\beta$ -lactámicos	3	3,8
El antibiograma sugiere <i>C. urealyticum</i> o <i>C. jeikeium</i>	1	1,3
El antibiograma sugiere <i>C. amycolaticum</i>	1	1,3
Ausencia de criterios de sensibilidad: buscar alternativas	5	6,3
Tetraciclinas S/I, según los criterios de sensibilidad alternativos	1	1,3
Halo de imipenem no interpretable	1	1,3
Utilizar agar sangre-Mueller Hinton para el antibiograma	5	6,3
Crecimiento lento y difícil: prolongar la incubación	7	8,9
Pedir una nueva muestra para confirmar la infección	5	6,3
Agar sangre para el aislamiento primario	1	1,3
Morfología compatible con micrococácea por Gram	1	1,3
Identificación dudosa de <i>L. monocytogenes</i>	2	2,5
Total comentarios técnicos	46	58,2

<sup>a</sup>Sobre las 79 respuestas con comentarios

Varias son las ideas que pueden servir también a modo de conclusiones. Así, la dificultad del cultivo de *C. urealyticum*, que requiere de medios ricos (agar sangre) o prolongar la incubación. También está presente la multirresistencia y el patrón de sensibilidad característico. Otra idea que reflejan los participantes es la ausencia de criterios específicos para la interpretación de las pruebas de sensibilidad, lo que puede plantear dificultades en ocasiones. Por último hay dos comentarios colaterales, pero que merecen ser resaltados: un participante que hace mención a que el microorganismo parece un micrococo en la tinción de Gram y los dos a quienes el sistema API Listeria identifica la cepa como *L. monocytogenes*, que hacen mención expresa a que la identificación es dudosa. Ambos casos ilustran la importancia de llevar a cabo cuidadosamente las pruebas de identificación básicas (Gram, catalasa, etc.) antes de procesar los sistemas de identificación comerciales. Los comentarios clínicos y terapéuticos se resumen a continuación (tabla 11).

**Tabla 11. Comentarios clínicos y terapéuticos realizados por los participantes.**

Comentario	Número	% <sup>a</sup>
De tipo clínico		
Cuadro clínico muy sugestivo de <i>C. urealyticum</i>	20	25,3
Presenta los factores de riesgo típicos	6	7,6
Infección asociada a una orina alcalina	4	5,1
Investigar pH urinario y leucocituria	1	1,3
Sobre la actitud terapéutica		
Resección endoscópica de las incrustaciones	24	30,4

Acidificar la orina	3	3,8
Acidificar la orina o utilizar inhibidores de la ureasa	2	2,5
Actuar sobre la patología de base	1	1,3
Retirada de la sonda	1	1,3
Administrar tratamiento antibiótico	42	53,2
Vancomicina	18	22,8
Glucopéptidos en general	12	15,2
Glucopéptidos o tetraciclinas	4	5,1
Glucopéptidos o tetraciclinas o rifampicina	2	2,5
Glucopéptidos o aminoglucósidos	2	2,5
Antibióticos, sin especificar cuál	2	2,5
Teicoplanina	1	1,3
Gentamicina o tetraciclinas	1	1,3
Total comentarios clínico-terapéuticos	104	131,7

<sup>a</sup>Sobre las 79 respuestas con comentarios

Como puede apreciarse, los comentarios sobre las características clínicas y el tratamiento son más numerosos, incluso los participantes suelen formular más de una idea en su respuesta. Desde el punto de vista clínico todos vienen a señalar que el caso planteado era muy sugestivo de una infección por *C. urealyticum*, bien por la forma de presentación como por los factores de riesgo, lo que coincidía con el objetivo de los responsables de este control. Incluso hay uno que reprocha, con razón, que no se hubiera aportado datos sobre el pH urinario y las características del sedimento urinario, aunque no es frecuente que el microbiólogo conozca estos datos cuando va a procesar las muestras, por lo que se decidió no aportarlos.

En cuanto a las recomendaciones terapéuticas se pueden clasificar en dos grupos, no necesariamente excluyentes entre sí: los que recomiendan administrar tratamiento antibiótico y los que preconizan actuar sobre la patología crónica de base (resección endoscópica de las incrustaciones vesicales, acidificar la orina, retirar la sonda, etc.). El tratamiento con glucopéptidos (vancomicina en particular) es el más recomendado, en 39 de las 42 ocasiones, a veces acompañado con drogas alternativas.