

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 *Staphylococcus lugdunensis*. La cepa objeto del control se acompañaba con un supuesto clínico de un absceso mamario en una paciente de 35 años que había sufrido episodios previos de mastitis en los años anteriores. El microorganismo se cultivó a partir del material obtenido por desbridamiento quirúrgico de dicho absceso.

El objetivo principal en este control era la identificación de la cepa de *S. lugdunensis*, tratando de demostrar la capacidad de los participantes para diferenciar las diversas especies de estafilococos coagulasa-negativo (ECN). El aislamiento de este microorganismo en muestras clínicas es cada vez más frecuente, en parte debido a la progresiva capacitación de los laboratorios para reconocerlo. Además, *S. lugdunensis* se ha asociado con una serie de cuadros clínicos bien definidos, como el remitido con el material de control, y sus características microbiológicas son asimismo distintivas. Por otra parte, aún siendo un estafilococo coagulasa-negativo, guarda cierta similitud con *Staphylococcus aureus* en lo referente a manifestaciones clínicas, e incluso puede ser confundido con esta especie si se utiliza para su identificación una prueba de afinidad por el fibrinógeno (*clumping factor*) en lugar de la prueba de coagulasa estándar. En total, el control se envió a 315 laboratorios.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN BACTERIANA

Se recibió respuesta de 291 laboratorios, lo que supone un 92,4% de participación, uno de los más altos en el control de Bacteriología. Todas las respuesta excepto dos, una que refiere no haber obtenido crecimiento a partir del producto liofilizado y otra remitida en blanco, han sido motivo de análisis. Por lo tanto, hay 289 respuestas analizables, que se exponen en la tablas 1 y 2.

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

Identificación	Número	%
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	187	64,7
ECN <sup>a</sup> sin especificar	39	13,5
Especies de ECN distintas de <i>S. lugdunensis</i>	39	13,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	17	5,9
Género <i>Staphylococcus</i>	3	1,0
<i>Micrococcus luteus</i>	1	0,3
Género <i>Micrococcus</i>	1	0,3
<i>Corynebacterium macginleyi</i>	1	0,3
<i>Shigella sonnei</i>	1	0,3
Total	289	100,0

<sup>a</sup>ECN: estafilococo coagulasa negativo

En conjunto, cerca de las dos terceras partes de los participantes llegaron a la identificación correcta de la especie de ECN, porcentaje aceptable aunque inferior a lo esperado. A la inversa, hay que reseñar que el 19,4% de los participantes obtuvieron una identificación de especie no adecuada. Esto puede ser debido a varios factores, entre ellos las insuficiencias de los sistemas comerciales de identificación, al hecho de que algunos participantes no estén familiarizados con este microorganismo y en el caso de quienes identifican la cepa como *S. aureus*, a la coincidencia de las manifestaciones clínicas y de ciertas características microbiológicas, como se ha señalado anteriormente. En la tabla 2 se detallan las especies de ECN distintas de *S. lugdunensis* aportadas por los participantes.

**Tabla 2. Especies de ECN distintos de *S. lugdunensis* identificadas por los participantes.**

Identificación	Número	%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	35,9
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	10	25,6
<i>Staphylococcus auricularis</i>	4	10,3

<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4	10,3
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	5,1
<i>Staphylococcus xylosus</i>	2	5,1
<i>Staphylococcus hyicus</i>	1	2,6
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	2,6
<i>Staphylococcus simulans</i>	1	2,6
Total	39	100,0

No es sorprendente que las dos especies de ECN que con mayor frecuencia se han confundido sean *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*. Unas pocas cepas de la primera y, mas raramente, de la segunda, son capaces de descarboxilar la ornitina (ODC), una de las pruebas claves en la identificación de *S. lugdunensis*. Por otra parte, las cepas de *S. haemolyticus* poseen la enzima pirrolidín-arilamidasa (PYR), característica que comparten con *S. lugdunensis* y que es también otra prueba fundamental para identificar esta última especie. Buena parte de los sistemas comerciales suelen incluir la prueba PYR en los paneles de identificación de Gram-positivos, mientras que la ODC sólo forma parte de algunos pocos.

Los participantes de este control han empleado mayoritariamente métodos comerciales para la identificación de esta especie de estafilococo. En las tablas 3 y 4 se resumen los métodos utilizados, analizados a partir de los datos aportados por los centros con la identificación mínima de género *Staphylococcus*.

**Tabla 3. Métodos utilizados en la identificación.**

Métodos	Número	%
Comercial	173	60,7
Manual	47	16,5
Manual + comercial	35	12,3
Manual+aglutinación	11	3,9
Agglutinación	3	1,0
Manual+comercial+aglutinación	2	0,7
Comercial+aglutinación	1	0,4
Comercial+cromatografía	1	0,4
No informa del método empleado	12	4,2
Total	285	100,0

**Tabla 4. Sistemas comerciales utilizados en la identificación.**

Método comercial	Número	%
Microscan	77	36,3
API20 Staph	40	18,9
Pasco	36	17,0
Vitek	29	13,7
API32 Staph	12	5,7
API no especificado	9	4,2
Sensititre	3	1,4
Crystal BBL	3	1,4
Otros	3	1,4
Total	212	100,0

Merece la pena analizar los métodos y marcas mayoritarios que han sido utilizados por aquellos participantes que llegan a identificar la especie de estafilococo; se prescinde, por lo tanto, de las identificaciones genéricas y de grupo, como "estafilococo

coagulasa negativo", etc. Los resultados se resumen en las tablas 5 y 6.

**Tabla 5. Principales métodos empleados por los participantes que identifican la especie estafilocócica.**

Método	<i>S. lugdunensis</i>		<i>S. aureus</i>		Otros ECN <sup>a</sup>		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Comercial sólo	145	86,3	1	0,6	22	13,1	168	100,0
Manual sólo	12	46,1	6	23,1	8	30,8	26	100,0
Manual+comercial	23	71,9	2	6,3	7	21,9	32	100,0

<sup>a</sup>ECN: otros estafilococo coagulasa-negativo distintos de *S.lugdunensis*

Como se puede observar en la tabla 5, los métodos comerciales han sido superiores a los manuales, tanto para diferenciar *S. lugdunensis* de las otras especies de ECN como para no confundirlo con *S. aureus*. A falta de información más detallada en las hojas de respuesta, parece lógico asumir que buena parte de los que responden "método manual" han realizado sólo una tinción de Gram, la prueba de catalasa y una aglutinación con reactivos comerciales (*clumping factor*) o la técnica estándar de coagulasa en tubo. Algunos participantes indican que han complementado las pruebas básicas manuales con las de ODC y PYR; presumiblemente, son éstos los que logran identificar *S. lugdunensis*, aunque no es posible concretarlo de forma categórica en este análisis. Hay cuatro participantes que dicen utilizar un método manual más aglutinación: los cuatro identifican la cepa como *S. aureus*.

**Tabla 6. Sistemas comerciales empleados por los participantes que identifican la especie estafilocócica.**

Sistema	<i>S. lugdunensis</i>		<i>S. aureus</i>		Otros ECN <sup>a</sup>		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Microscan	70	94,6	–	–	4	5,4	74	100,0
API20 Staph	35	92,1	1	2,6	2	5,3	38	100,0
Pasco	32	88,9	1	2,8	3	8,3	36	100,0
Vitek	10	37,0	1	3,7	16	59,3	27	100,0
API32 Staph	12	100,0	–	–	–	–	12	100,0

<sup>a</sup>ECN: otros estafilococo coagulasa-negativo distintos de *S.lugdunensis*

Como se desprende de la tabla 6, los sistemas comerciales de identificación demostraron ser adecuados para identificar la especie *S. lugdunensis*, aunque algunos de ellos no incluyen en su diseño las pruebas clave de ODC y PYR. La excepción de este buen comportamiento es el método automatizado Vitek (bioMérieux). Llama poderosamente la atención que 16 de los 27 participantes (59,3%) que declaran utilizarlo identifican una especie de ECN distinta a *S. lugdunensis*.

**Tabla 7. Pruebas de identificación de la cepa remitida para control.**

Prueba		Prueba		Prueba	
Gram	CGPR <sup>a</sup>	Voges Proskauer	+	Trealosa	+
Catalasa	+	PYR	+	Melibiosa	–
Coagulasa en tubo	–	β-galactosidasa	–	Rafinosa	–
Clumping factor	+	D-Glucosa	+	Xilosa	–
Hemólisis	+	D-Fructosa	+	Manitol	–
Ureasa	(+)	D-Manosa	+	Sorbitol	–
Ornitina descarboxilasa	+	Maltosa	+	Xilitol	–
Arginina dehidrolasa	–	Sacarosa	+	Desferroxamina	R
Nitratos	+	Lactosa	+	Novobiocina	S
Fosfatasa alcalina	–	Arabinosa	–	Polimixina B	S

<sup>a</sup>Abreviaturas: CGPR: cocos Gram (+) en racimo; PYR: pirrolidín-arilamidasa; R: resistente; S: Sensible.

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS

### Generalidades

Un total de 285 laboratorios identificaron la cepa como perteneciente al género *Staphylococcus* y son éstos los que se tienen en cuenta para el análisis de las pruebas de sensibilidad, con la excepción de tres laboratorios que no realizan el antibiograma, o no lo informan, por lo que el número de respuestas analizables es de 282. La tendencia mayoritaria fue utilizar la técnica cuantitativa de microdilución (158 participantes, el 56,0%), a veces complementada con otras. Los métodos empleados para las pruebas de sensibilidad se resumen en la tabla 8.

**Tabla 8. Métodos empleados en el antibiograma.**

Método	Número	%
Microdilución	158	56,0
Disco-placa	99	35,1
Microdilución+disco-placa	10	3,5
Concentraciones críticas	9	3,2
Microdilución +E-test®	1	0,4
Disco-placa+concentración crítica	1	0,4
No específica	4	1,4
Total	282	100,0

Los sistemas comerciales de microdilución fueron los métodos más utilizados para realizar el antibiograma (un total de 169 ocasiones) y se corresponden con los empleados para la identificación, tal como se resumen en la tabla 9.

**Tabla 9. Métodos comerciales de microdilución.**

Marca	Número	%
Microscan	86	50,9
Vitek	38	22,5
Pasco	35	20,7
Sensititre	7	4,1
Sceptor	1	0,6
No específica	2	1,2
Total	169	100,0

Los resultados de sensibilidad antibiótica suministrados por el centro que actuó como laboratorio de referencia se muestran en la tabla 10. Como siempre, 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. Como puede apreciarse, la cepa mostraba sensibilidad a los antibióticos ensayados, a diferencia de los que suele ocurrir con otras especies de ECN. De hecho, este patrón es bastante característico de *S. lugdunensis* y puede ser una clave que nos oriente la identificación (sensibilidad a la penicilina en una cepa que parece a primera vista un estafilococo dorado).

Mención especial merece la sensibilidad a la oxacilina de la cepa remitida. De acuerdo con el halo obtenido por el método de disco-placa, el laboratorio de referencia lo interpretó como "Sensible" (22 mm). Sin embargo, la CMI fue de 0,5 µg/ml que, según los criterios que el NCCLS ha estipulado para los ECN, habría que interpretar como "Resistente". Ante la discrepancia, se investigó la presencia del determinante de resistencia, el gen *mecA*, siendo negativa, **por lo que la calificación final fue "Sensible" a la oxacilina.**

**Tabla 10. Sensibilidad antibiótica de la cepa según el laboratorio de referencia.**

Antibiótico	Microdilución		E-test®		Disco-placa	
	CMI <sup>a</sup>	Interpretación <sup>a</sup>	CMI <sup>a</sup>	Interpretación	Halo <sup>b</sup>	Interpretación
Penicilina	<= 0,12	S	–	–	39	S

Amoxicilina/ampicilina	<= 0,25	S		-	-	>40	S
Amoxicilina-clavulanato <sup>c</sup>	<= 2	S		-	-	>40	S
Ticarcilina	-	-		-	-	>40	S
Piperacilina-tazobactam <sup>c</sup>	<= 4	S		-	-	-	-
Oxacilina	<= 1	ND		0,5	R	22	S
Cefalotina/cefazolina	≤ 4	S		-	-	-	-
Cefuroxima	-	-		-	-	>40	S
Cefoxitina	-	-		-	-	>40	S
Cefotaxima	<= 1	S		-	-	-	-
Cefepima	-	-		-	-	>40	-
Aztreonam	-	-		-	-	0	R
Imipenem	<= 2	S		-	-	>40	S
Eritromicina	<= 0,5	S		-	-	34	S
Claritromicina	<= 0,5	S		-	-	-	-
Clindamicina	<= 0,5	S		-	-	32	S
Gentamicina	<= 4	S		-	-	30	S
Tobramicina	-	-		-	-	28	S
Amikacina	-	-		-	-	32	S
Ciprofloxacino	<= 1	S		0,25	S	30	S
Cloranfenicol	-	-		-	-	28	S
Tetraciclinas/Doxiciclina	<= 4	S		-	-	32	S
Cotrimoxazol <sup>c</sup>	<= 2	S		-	-	30	S
Fosfomicina	<= 16	S		16	S	-	-
Rifampicina	<= 1	S		<= 0,016	S	-	-
Teicoplanina	<= 4	S		0,38	S	20	S
Vancomicina	<= 2	S		1	S	22	S

<sup>a</sup>CMI expresada en µ g/ml; S: sensible; R: resistente; ND: no interpretable.

<sup>b</sup>Diámetro en mm.

<sup>c</sup>Expresada como la concentración del primer componente.

### OPINIÓN DE LOS EXPERTOS: ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA *S. lugdunensis*

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 11). 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 estos profesionales deben ser consideradas como una aproximación o guía general.

**Tabla 11. Antibiograma ideal según tres profesionales.**

Experto 1	Experto 2	Experto 3
Penicilina	Penicilina	Penicilina

Isoxazólicas	Isoxazólicas	Isoxazólicas
Eritromicina	Eritromicina	Eritromicina
Clindamicina	Clindamicina	Clindamicina
Gentamicina	–	Gentamicina
Ciprofloxacino	Ciprofloxacino	Ciprofloxacino
–	Teicoplanina	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 21 antibióticos diferentes. En general, el número de antibióticos informados se ajusta moderadamente a las necesidades terapéuticas y al "patrón ideal" que se desprende de la opinión de los expertos (penicilina, oxacilina, eritromicina, clindamicina, ciprofloxacino y vancomicina).

### Interpretación de los resultados cualitativos

En la tabla 12 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 *Staphylococcus*. En total, se han recibido resultados correspondientes a 47 antibióticos diferentes.

**Tabla 12. Resultados cualitativos de sensibilidad a los antibióticos (por orden alfabético).**

Antibiótico	Informan (número)	Número (% sobre respuestas)		
		Sensible	Intermedio	Resistente
Amoxicilina-clavulanato	139	127 (91,4)	–	12 (8,6)
Ampicilina/amoxicilina	76	71 (93,4)	–	5 (6,6)
Cefalotina/cefazolina/cefalexina	106	102 (96,2)	–	4 (3,8)
Cefotaxima	32	31 (96,9)	–	1 (3,1)
Ciprofloxacino	179	176 (98,3)	–	3 (1,7)
Claritromicina	21	21 (100,0)	–	–
Clindamicina	175	172 (98,3)	–	3 (1,7)
Cloxacilina	39	36 (92,3)	–	3 (7,7)
Cotrimoxazol	164	163 (99,4)	–	1 (0,6)
Eritromicina	217	214 (98,6)	–	3 (1,4)
Fosfomicina	39	24 (61,5)	1 (2,6)	14 (35,9)
Gentamicina	175	165 (94,3)	3 (1,7)	7 (4,0)
Imipenem	28	28 (100,0)	–	–
Oxacilina	200	171 (85,5)	–	29 (14,5)
Penicilina	205	169 (82,4)	1 (0,5)	35 (17,1)
Rifampicina	79	79 (100,0)	–	–
Teicoplanina	68	67 (98,5)	–	1 (1,5)
Tetraciclinas/Doxiciclina	44	44 (100,0)	–	–
Vancomicina	202	200 (99,0)	1 (0,5)	1 (0,5)

Aunque la experiencia no es muy amplia, en general se acepta que la mayoría de las cepas de *S. lugdunensis* son sensibles a los antibióticos antiestafilocócicos y que no producen  $\beta$ -lactamasa, como ocurrió con la cepa objeto del control. Del análisis de los resultados de la tabla se desprende que ésta fue la opinión mayoritaria entre los participantes y que los informes de "Resistencia" son las desviaciones propias de todos los controles. Hay algunas excepciones, como es el caso de la fosfomicina, cuyo valor de CMI se prestaba a ello, y en menor medida de la gentamicina.

Los datos de la sensibilidad a la oxacilina y a algunos  $\beta$ -lactámicos merecen una atención especial. Como se ha dicho, el laboratorio de referencia opinó que la cepa era sensible a las penicilinas isoxazólicas, fundamentalmente porque la cepa carecía del determinante de resistencia, el gen *mecA*, aunque la CMI que obtuvo debería interpretarse como "Resistente", según los criterios del NCCLS. Esto ha decidido a algunos participantes a informar "Resistencia" a los compuestos de este grupo. Por ejemplo, de los 35 laboratorios que consideran que la cepa es resistente a la penicilina, en 21 se informa que lo es también a las penicilinas isoxazólicas, haciendo una interpretación correcta del fenotipo de resistencia. En resumen, esta cepa ha puesto de manifiesto que los criterios actuales del NCCLS pueden no ser del todo válidos para los ECN. De hecho, se basan en que ciertas cepas con CMI alrededor de 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , básicamente de *S. epidermidis*, presentan el gen *mecA*, por lo que deben ser consideradas resistentes. Sin embargo, es probable que estos criterios no sean siempre aplicables para todas las especies de ECN ni para todas las cepas dentro de una determinada especie.

### Interpretación de los resultados de sensibilidad cuantitativa

Se relacionan aquí los resultados correspondientes a aquellos antibióticos informados por un número de laboratorios superior a 30. Para simplificar las tablas, algunos valores de CMI se han agrupado.

#### Penicilina

El laboratorio de referencia consideró la cepa "Sensible", con una CMI  $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$  y un amplio halo de inhibición por el método de difusión con disco. Además, la cepa no era productora de  $\beta$ -lactamasa. Los resultados de los participantes se resumen en la tabla 13.

**Tabla 13. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la penicilina.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 0,06$	37	38,9
$\leq 0,12$	44	46,3
$\leq 0,25$	3	3,1
$\leq 0,6$	2	2,1
$\leq 2$	1	1,1
$>8$	1	1,1
$>16$	7	7,4
Total	95	100,0

La mayor parte de laboratorios consideran que la cepa es "Sensible", y los valores modales de CMI son equivalentes al de referencia. Trece de los 95 participantes informan "Resistente": en nueve la interpretación es acorde con la CMI que obtienen, mientras que los cuatro restantes hacen esa interpretación influidos por un resultado de resistencia a la oxacilina. A la inversa, hay 82 laboratorios que consideran la cepa "Sensible"; en todos menos en tres interpretan adecuadamente sus respectivas CMI. Las excepciones se refieren a tres valores indeterminados, dos con CMI  $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$  y otro de  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ . En una ocasión se informa "Sensible" a pesar de la resistencia a la oxacilina.

#### Ampicilina y amoxicilina

El laboratorio de referencia obtuvo una CMI  $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$  que informó "Sensible", al igual que 32 de los 35 participantes. Uno de los tres discrepantes obtuvo una CMI  $>8 \mu\text{g/ml}$  y, por lo tanto, hace un interpretación adecuada de su resultado, otro la interpreta incorrectamente (sin estar influido por un resultado de resistencia a la oxacilina) y el último, cuya CMI fue  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ , en realidad obtuvo un valor indeterminado. En cuanto a los 32 laboratorios que consideran la cepa "Sensible", hay 20 que hacen una interpretación ajustada a los criterios actuales del NCCLS y los restantes obtienen un valor de CMI ininterpretable (por ejemplo,  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ), a pesar de lo cual se inclinan por la sensibilidad, y en uno de éstos aunque informa "Resistente" a las penicilinas isoxazólicas. Los resultados se resumen en la tabla 14.

**Tabla 14. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la ampicilina y amoxicilina.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 0,12$	5	14,3
$\leq 0,25$	16	45,7
$\leq 0,5$	10	28,6
0,5	1	2,9
$\leq 1$	1	2,9
$\leq 4$	1	2,9

>8	1	2,9
Total	35	100,0

### Amoxicilina-clavulanato

El laboratorio de referencia obtuvo una CMI  $\leq 2/1 \mu\text{g/ml}$  que informó como "Sensible" de acuerdo con los criterios del NCCLS, coincidente con el valor modal de los participantes y con la interpretación mayoritaria. Los resultados de los participantes se resumen en la tabla 15.

**Tabla 15. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la amoxicilina/clavulanato.**

CMI <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 2$	39	67,2
$\leq 4$	16	27,6
>8	2	3,5
$\leq 16$	1	1,7
Total	58	100,0

<sup>a</sup>Expresada como la concentración del primero

Todos menos tres participantes consideraron la cepa "Sensible" a esta combinación. Las tres excepciones se refieren a los dos participantes que obtuvieron una CMI  $>8/4 \mu\text{g/ml}$  (interpretación adecuada de un valor discrepante) y a otro que consideró que la cepa era "Resistente" influido por un resultado similar para la oxacilina (interpretación adecuada de un fenotipo de resistencia). De entre los que informaron "Sensible", hubo uno cuyo valor de la CMI no era interpretable ( $\leq 16/8 \mu\text{g/ml}$ ); también hubo uno que informó "Sensible" aunque la oxacilina fue "Resistente".

### Oxacilina

Ya se ha mencionado que las pruebas de sensibilidad a este compuesto y a los de su grupo han resultado controvertidas. Para el laboratorio de referencia, la cepa era "Sensible" por halo de disco y porque no detectó el determinante de resistencia específico, mientras que era "Resistente" si se atendía a su CMI ( $0,5 \mu\text{g/ml}$ ) y a su correspondiente interpretación según los criterios actuales del NCCLS. Esta controversia también se ha producido entre los participantes (tabla 16).

Un total de 11 de los 104 participantes con resultados de sensibilidad cuantitativa informó resistencia a este antibiótico, en todos los casos porque la CMI que obtienen discrepa de la obtenida por el centro de referencia y la mayoría de los participantes y no porque hagan una interpretación inadecuada según los criterios NCCLS.

Más curioso es lo que se observa entre los que informaron que la cepa era "Sensible", en donde se da la paradoja de que un error corrige a otro para que el resultado final sea "correcto". En realidad, siguiendo los criterios antes citados, sólo 18 podrían haberlo hecho con fundamento, pues su CMI era inequívoca:  $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ . Inversamente, la mayor parte de este grupo obtuvieron valores que no son interpretables en realidad y este error es atribuible a los sistemas comerciales y a sus "programas expertos" que no están actualizados. Por ejemplo, el sistema Vitek interpreta como "Sensibles" valores  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$  o incluso  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ , puesto que utiliza los criterios válidos para *S. aureus*, pero no para los ECN. El sistema Microscan, y en menor medida Pasco, han inducido a interpretar como "Sensible" valores indefinidos de CMI  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ , igualmente por las mismas razones. En otros casos la CMI obtenida era definida, por ejemplo los valores de  $1 \mu\text{g/ml}$  y  $2 \mu\text{g/ml}$  obtenidos por Vitek y Pasco Wider, pero de nuevo la interpretación no se hace con los criterios específicos estipulados para los ECN.

**Tabla 16. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la oxacilina.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 0,25$	18	17,3
$\leq 0,5$	3	2,9
0,5	1	0,9
$\leq 0,6$	1	0,9
$\leq 1$	44	42,3
1	2	1,9
$\leq 2$	16	15,4
2	15	14,4



>8	3	2,9
<= 32	1	0,9
Total	104	100,0

### Cefalotina y cefazolina

Hubo total coincidencia entre los participantes y el centro de referencia en considerar que la cepa era "Sensible" a estos antibióticos (y a las cefalosporinas de primera generación). Los resultados se resumen en la tabla 17. El laboratorio de referencia obtuvo una CMI  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$ , que fue también el valor modal entre los participantes.

**Tabla 17. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la cefalotina y cefazolina.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 2$	18	40,0
$\leq 4$	22	48,9
$\leq 8$	3	6,7
8-16	2	4,4
Total	45	100,0

Excepto en un caso, la interpretación que hacen los participantes es coherente con los criterios del NCCLS. La única discrepancia es la de uno que no extrapola el fenotipo "Resistente" a la oxacilina que obtiene.

### Eritromicina

Salvo las discrepancias habituales en todo control, hubo coincidencia en considerar la cepa "Sensible" a este antibiótico. El laboratorio de referencia obtuvo una CMI  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ , que es también el valor modal de los participantes. Los resultados se resumen en la tabla 18.

**Tabla 18. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la eritromicina.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 0,25$	40	40,4
$\leq 0,5$	50	50,5
0,5	4	4,0
$\leq 1$	1	1,0
2	1	1,0
>2	1	1,0
>8	2	2,0
Total	99	100,0

Sólo tres participantes informaron la cepa como "Resistente". Dos de éstos hacen una interpretación correcta de una CMI discrepante ( $>8$   $\mu\text{g/ml}$ ); el otro laboratorio obtuvo un valor indeterminado ( $>2$   $\mu\text{g/ml}$ ) que, en todo caso no podría haber sido interpretado como "Sensible". Entre los que consideraron la cepa "Sensible", la interpretación fue adecuada en todos menos en un participante cuya CMI 2  $\mu\text{g/ml}$  debiera haber sido informada como "Intermedia".

### Clindamicina

La cepa también fue informada como "Sensible" por el laboratorio de referencia (CMI  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ ), al igual que la mayor parte de laboratorios participantes (tabla 19). Sólo dos de éstos consideraron que la cepa era "Resistente", en un caso interpretando bien el valor de su CMI ( $>8$   $\mu\text{g/ml}$ ); el restante obtuvo una CMI que podría incluirse también en la categoría "Intermedia".

**Tabla 19. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la clindamicina.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 0,25$	16	17,2
$\leq 0,5$	75	80,6

>2	1	1,1
>8	1	1,1
Total	93	100,0

### Gentamicina

También hubo concordancia entre los resultados de los participantes y la opinión del laboratorio de referencia ("Sensible", con una CMI  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ ), tanto en la categoría como en los valores modales referidos por aquéllos (tabla 20).

**Tabla 20. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la gentamicina.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 2$	44	52,3
$\leq 4$	35	41,7
4-8	2	2,4
8	1	1,2
>8	1	1,2
>16	1	1,2
Total	84	100,0

La interpretación de los valores de la CMI fue acorde con los criterios del NCCLS, excepto en los dos participantes cuya CMI fue 4-8  $\mu\text{g/ml}$  y que informaron como "Resistente".

### Cotrimoxazol

Según el laboratorio de referencia, la cepa era "Sensible". Así opinaron también todos menos uno de los participantes que realizaron pruebas de sensibilidad a esta combinación. El valor de la CMI obtenido por aquel laboratorio fue  $\leq 2/38 \mu\text{g/ml}$ , coincidente con la moda de los participantes (tabla 21). La interpretación también fue acorde con los criterios NCCLS, incluyendo el único que informó "Resistente" una CMI discrepante.

**Tabla 21. Resultados de sensibilidad cuantitativa al cotrimoxazol**

CMI <sup>a</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 1$	22	30,1
$\leq 2$	36	49,3
$\leq 10^b$	13	17,8
$20^b$	1	1,4
$80^b$	1	1,4
Total	73	100,0

<sup>a</sup>Concentración de trimetoprim, excepto en<sup>b</sup>.

### Ciprofloxacino

La CMI obtenida por el laboratorio de referencia fue de  $0,25 \mu\text{g/ml}$ , incluida dentro de la categoría "Sensible". Así lo hacen también los participantes (tabla 22), excepto tres, para quienes la cepa es "Resistente" al interpretar las CMI con los criterios NCCLS (nuevamente, interpretación correcta de CMI discrepantes)

**Tabla 22. Resultados de sensibilidad cuantitativa al ciprofloxacino.**

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Nº	%
$\leq 0,5$	41	45,1
$\leq 1$	47	51,6
>2	1	1,1

>4	2	2,2
Total	91	100,0

### Rifampicina

Con la excepción de un participante que no interpretó su CMI, todos los demás coincidieron en considerar la cepa "Sensible" a este antibiótico, al igual que el laboratorio de referencia. En todas excepto tres ocasiones, la interpretación de la CMI es coherente con los criterios del NCCLS. Los dos laboratorios para quien la CMI oscilaba entre 1-2 µg/ml la incluyeron dentro de "Sensible", si bien podrían asimismo haberla informado como "Intermedia". Este misma categoría es la apropiada para una CMI de 2 µg/ml que, sin embargo, fue interpretada como "Sensible".

**Tabla 23. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la rifampicina.**

CMI (µg/ml)	Nº	%
<= 0,5	14	30,4
<= 1	29	63,0
1-2	2	4,4
2	1	2,2
Total	46	100,0

### Teicoplanina

El laboratorio de referencia refirió la cepa como "Sensible" por analogía con la vancomicina y por la baja CMI que obtiene (0,38 µg/ml). Sin embargo, hace constar que no existen criterios específicos de interpretación. Todos menos uno de los laboratorios que participan en este control coinciden en la apreciación del de referencia. El único que discrepa interpreta razonablemente como "Resistente" una CMI >32 µg/ml. Los resultados se resumen en la tabla 24.

**Tabla 24. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la teicoplanina.**

CMI (µg/ml)	Nº	%
<= 1	14	31,8
<= 4	24	54,5
<= 8	3	6,8
8-16	2	4,6
>32	1	2,3
Total	44	100,0

### Vancomicina

De los 100 participantes que remitieron resultados, uno no interpretó su respectiva CMI y otro, con un valor de 4-16 µg/ml, la informó como "Intermedia". El resto consideró que la cepa era "Sensible", al igual que el laboratorio de referencia (CMI: 1µg/ml).

**Tabla 25. Resultados de sensibilidad cuantitativa a la vancomicina.**

CMI (µg/ml)	Nº	%
<= 0,5	12	12,0
<= 1	45	45,0
<= 2	40	40,0
4-16	2	2,0
<= 10	1	1,0
Total	100	100,0

La interpretación que hacen los participantes puede considerarse ajustada a los criterios del NCCLS, si exceptuamos la que hace un participante cuya CMI fue <= 10 µg/ml (presumiblemente se trataba de un error de transcripción en la hoja de respuesta de los resultados).

## COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES

En el presente control se recibieron 104 hojas de respuesta de participantes que efectuaban algún tipo de comentario, lo que representa el un 36% de las respuestas analizables. Desde el punto de vista de su análisis, el matiz es diferente según que el participante haya identificado la cepa correctamente como *S. lugdunensis* o que no (confusión con otra especie estafilocócica o no haber llegado a la identificación de especie). En el primer supuesto, hay 79 respuestas con comentarios; en el segundo, son 25 los que los aportan. Desde el Programa de Control de Calidad SEIMC se ha tratado de no desvirtuar la idea que pretenden transmitir, aunque en ocasiones los comentarios son muy extensos.

Los comentarios pertenecen a dos grandes grupos: los que efectúan comentarios técnico-microbiológicos, incluyendo el patrón de sensibilidad de la cepa, y los comentarios de tipo clínico y terapéutico. En la tabla 26 se resumen los comentarios técnicos.

**Tabla 26. Comentarios de tipo técnico-microbiológico efectuados por los participantes que identifican la cepa como *S. lugdunensis*.**

Comentario	Número	% <sup>a</sup>
Cepa $\beta$ -lactamasa negativa	20	25,3
Cepa productora de $\beta$ -lactamasa	5	6,3
<i>S. lugdunensis</i> , típicamente sensible a los antibióticos	10	12,7
Resistente a los $\beta$ -lactámicos por resistencia a la oxacilina	7	8,9
Resistente a la penicilina por ser $\beta$ -lactamasa (+)	4	5,1
CMI de la oxacilina en el límite	1	1,3
Resistente a la oxacilina por disco-placa	1	1,3
Panel comercial no adaptado para la oxacilina en los ECN	1	1,3
Prueba de ODC, clave para identificar <i>S. lugdunensis</i>	2	2,5
ODC y coagulasa diferencian <i>S. lugdunensis</i> de <i>S. aureus</i>	4	5,1
ODC, PYR y coagulasa diferencian <i>S. lugdunensis</i> de <i>S. aureus</i>	4	5,1
Discrepancia coagulasa/ <i>clumping factor</i> , típico de <i>S. lugdunensis</i>	3	3,8
Sistema Vitek identificó incorrectamente la cepa	2	2,5
Vitek dio resultados erróneos de sensibilidad a la penicilina	1	1,3
Cromatografía de gases identificó <i>S. auricularis</i>	1	1,3
Total comentarios de tipo técnico	66	83,5

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

Varias son las ideas sobre las que giran los comentarios. Por ejemplo, hay un grupo de éstos relacionados con la sensibilidad antibiótica, por lo general para poner de manifiesto el patrón habitual de sensibilidad a los antibióticos antiestafilocócicos, entre ellos los  $\beta$ -lactámicos. También para señalar que se trata de un estafilococo que no produce  $\beta$ -lactamasa, aunque hay resultados discrepantes que llevan a interpretar que la cepa era resistente a la penicilina y a los otros antibióticos del grupo. La conflictividad de la determinación de la sensibilidad a la oxacilina, ya comentada antes, también tiene aquí su reflejo (limitaciones metodológicas, etc.) Así, un participante comenta acertadamente que el diseño de los sistemas comerciales no está adecuado a los requerimientos de los ECN.

Un segundo grupo de comentarios se refiere a aspectos de la identificación de *S. lugdunensis*, en general relacionando las pruebas clave para diferenciar a esta especie de *S. aureus*, con quien comparte cierta similitud clínica y biológica: utilidad de las pruebas de ODC y PYR, discrepancias entre la prueba de coagulasa y el factor de afinidad con el fibrinógeno, etc. También es curioso que dos participantes señalen en su comentario que el sistema Vitek les proporcionaba una identificación incorrecta, coincidiendo con la tendencia que se ha observado en el presente análisis de los resultados.

**Tabla 27. Comentarios clínicos y terapéuticos realizados por los participantes que identifican la cepa como *S. lugdunensis*.**

Comentario	Número	% <sup>a</sup>
De tipo clínico		
Mastitis no puerperal, cuadro típico de <i>S. lugdunensis</i>	13	16,5

El aislamiento de <i>S. lugdunensis</i> es clínicamente significativo	10	12,7
Significación clínica condicionada a información adicional	4	5,1
<i>S. lugdunensis</i> es generalmente contaminante	1	1,3
Descartar una posible afectación sistémica (endocarditis, etc.)	2	2,5
<i>S. lugdunensis</i> parece <i>S. aureus</i> , clínica y bioquímicamente	3	3,8
Sobre la actitud terapéutica		
Drenaje quirúrgico y tratamiento antibiótico	5	6,3
Administrar tratamiento antibiótico (diversas pautas)	9	11,4
Penicilina		3,8
Penicilina o cloxacilina	2	2,5
Cloxacilina	1	1,3
Cloxacilina o amoxicilina-clavulanato	1	1,3
Cloxacilina o quinolona	1	1,3
Ciprofloxacino + rifampicina o vancomicina	1	1,3
Total comentarios clínico-terapéuticos	47	59,5

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

Como puede apreciarse, un grupo de comentarios versan sobre la valoración clínica del aislamiento de *S. lugdunensis* y, salvo algunas opiniones discrepantes, la mayoría se inclina por considerarlo así; es más, trece participantes hacen mención a que el cuadro clínico que acompañaba al control (mastitis no puerperal) era coincidente con lo descrito para esta especie estafilocócica. En cuanto a las recomendaciones terapéuticas la mayoría coincide en la conveniencia de administrar antibióticos y algunos manifiestan explícitamente que hay que llevar a cabo un drenaje quirúrgico concomitante. Los antibióticos generalmente recomendados son los  $\beta$ -lactámicos (penicilina y cloxacilina, a veces en combinación).

En las tabla 28 y 29 se analizan los comentarios que formularon los participantes que no llegaron a identificar la cepa correctamente dentro de la especie *S. lugdunensis*.

**Tabla 28. Comentarios de tipo técnico-microbiológico efectuados por los participantes que no identificaron la cepa de *S. lugdunensis*.**

Comentario	Número
Se trata de una cepa de ECN $\beta$ -lactamasa negativa	4
Cepa de ECN productora de $\beta$ -lactamasa	1
Sorpresa por tratarse de <i>S. aureus</i> no productor de $\beta$ -lactamasa	1
Patrón de sensibilidad antibiótica poco frecuente para ECN	2
Cepa de <i>S. aureus</i> sensible a la meticilina y a otros antibióticos	3
Posible <i>S. lugdunensis</i> : el laboratorio carece de pruebas clave	3
Cepa de <i>S. aureus</i> con la prueba de coagulasa negativa	1
Cepa PYR(+)	1
Discrepancia entre coagulasa (+) y <i>clumping factor</i> (-)	1

Como puede observarse, los comentarios más frecuentes giran alrededor del fenotipo de sensibilidad antibiótica, incluyendo la producción de  $\beta$ -lactamasa. En general, manifiestan la sorpresa por el patrón de sensibilidad a muchos antibióticos, entre ellos las penicilinas. Así, un participante que identifica la cepa como *S. aureus* llama la atención de que no sea productora de esa enzima hidrolítica. Hay otros comentarios que versan sobre las características bioquímicas, incluyendo la sorpresa de que la cepa sea coagulasa-negativa cuando el sistema comercial la identificó, falsamente, como *S. aureus*.

**Tabla 29. Comentarios de tipo clínico-terapéutico efectuados por los participantes que no identificaron la cepa de *S. lugdunensis*.**

Comentario	Número
------------	--------

Aislamiento no significativo clínicamente	4
Aislamiento clínicamente significativo	3
Significación dudosa, a falta de información complementaria	3
Los ECN son típicos de los casos de mastitis protésica	1
Los ECN no son una causa habitual de mastitis no puerperal	1
Tratamiento, drenaje quirúrgico + antibióticos	1
Tratamiento, antibióticos + antiinflamatorios	1
Tratamiento, antibióticos sólo (varias opciones)	3
Prevención: medidas de higiene durante la lactancia	1

La mayor parte de estos comentarios iban dirigidos a valorar la significación clínica de la cepa aislada. Por lo general, quienes no llegan a la identificación de *S. lugdunensis*, o lo consideran contaminante o tienen dudas de su significación, lo cual contrasta con los comentarios de los participantes que sí identifican la cepa, como se ha visto anteriormente. Cuando valoran su posible implicación en el cuadro clínico, las recomendaciones terapéuticas están en la línea de lo apuntado por los que lo identifican como *S. lugdunensis*.