

CONTROL DE CALIDAD DE BACTERIOLOGÍA (B-3/06)

En el presente control se envió a los participantes un producto liofilizado con una única cepa caracterizada por el laboratorio de referencia como *Corynebacterium jeikeium*. La historia clínica que lo acompañaba correspondía a un paciente varón de 50 años de edad, procedente de un área rural y con antecedentes de alcoholismo moderado, hipertensión arterial, dislipemia, *diabetes mellitus* insulino dependiente mal controlada y valvulopatía mitral conocida, que acudió al servicio de urgencias hospitalarias por un cuadro de fiebre sin focalidad infecciosa, con escalofríos. En la exploración física, la radiografía de tórax y el cultivo urinario no se encontraron hallazgos patológicos significativos. Se le extrajeron hemocultivos seriados y se ingresó al paciente, prescribiéndosele un tratamiento antibiótico con amoxicilina-clavulanato. Tras una mejoría inicial, el paciente empeoró y, entre otras exploraciones, se le practicó una ecografía transesofágica donde se evidenció una vegetación en la válvula mitral con insuficiencia de dicha válvula. A las 24-48 horas de incubación de los hemocultivos se detectó el crecimiento, en todos ellos, de una bacteria que fue el objeto del control que ahora se analiza.

Se solicitó a los participantes la **identificación** y estudio de **sensibilidad** de la bacteria remitida, así como la formulación de los comentarios libres sobre el significado clínico de la cepa aislada en el hemocultivo, la pauta de actuación a seguir, o cualquier otro tipo de comentario técnico.

El laboratorio de referencia confirmó la identificación obtenida mediante pruebas manuales y comerciales convencionales, realizando una secuenciación del genoma de la cepa remitida.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN BACTERIANA

La cepa problema fue enviada a 279 laboratorios de los que 246 remitieron hoja de respuesta (88,2%). Cuatro de los centros no remitieron resultados valorables, puesto que no aportaba ninguna identificación en la correspondiente hoja, por lo que, finalmente, el porcentaje de participación real fue de 86,7%. Como se puede observar en la tabla 1, un parte importante de participantes (73,5%) identificaron correctamente el género y la especie, aunque este porcentaje fue inferior al de otras ocasiones. Se aceptó como respuesta válida para el análisis de resultados la identificación correcta del género y la especie. Hay que destacar también que, aunque la mayoría de las identificaciones se agrupan alrededor del género *Corynebacterium*, hay una mayor dispersión de resultados respecto a controles anteriores (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de la identificación bacteriana.

Identificación	Número	%
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	178	73,5
Género <i>Corynebacterium</i>	18	7,4
<i>Corynebacterium afermentans</i>	2	0,8
<i>Corynebacterium bovis</i>	1	0,4
<i>Corynebacterium propinquum</i>	5	2,1
<i>Corynebacterium striatum</i>	4	1,6
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	2	0,8
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1	0,4
<i>Corynebacterium</i> grupo ANF	1	0,4
<i>Corynebacterium</i> CDC grupo G	2	0,8
<i>Corynebacterium</i> CDC grupo F-1	1	0,4
Diversas especies de estafilococos ^a	11	4,5
Diversas especies de estreptococos ^b	4	1,6
Género <i>Micrococcus</i> / <i>M. luteus</i>	4	1,6
<i>Kocuria rosea</i>	2	0,8
<i>Kocuria varians</i>	1	0,4
Género <i>Rhodococcus</i>	1	0,4
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	1	0,4
<i>Eikenella corrodens</i>	1	0,4
<i>Escherichia coli</i>	1	0,4
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0,4
Total	242	100,0

^aIncluye: 3 estafilococos coagulasa negativo, 2 *S. aureus*, 2 *S. warneri*, 2 *S. epidermidis*, 1 *S. hominis* y 1 *S. saprophyticus*.

^bIncluye: 1 Género *Streptococcus*, 1 *S. milleri*, 1 *S. acidominimus* y 1 *S. pneumoniae*.

Por lo que respecta a los métodos de identificación bacteriana, 211 participantes (87,2%) emplearon técnicas comerciales y, de ellos, 185 centros (76,4%) los utilizaron de forma exclusiva. El porcentaje de participantes que emplearon métodos manuales como técnica única fue del 6,6%, y junto a otros métodos del 17,3%. Finalmente, el 5,8% de los centros no informó del método empleado. Cabe destacar que tres de los centros completaron la identificación realizando una secuenciación del genoma de la bacteria. Los resultados se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Métodos utilizados en la identificación.

Método	Número	%
Comercial	185	76,4
Manual	16	6,6
No informa	14	5,8
Manual + Comercial	24	9,9
Manual + secuenciación	1	0,4
Manual + aglutinación	1	0,4
Comercial + secuenciación	2	0,8
Total	242	100,0

En la tabla 3 se especifican las marcas y sistemas comerciales utilizados para la identificación. Las galerías bioquímicas API fueron el equipo empleado de forma mayoritaria, seguido en segundo lugar por los sistemas automatizados Vitek. Fueron cuatro los centros que no especificaron la marca comercial empleada. Algunos participantes informaron una segunda marca comercial, que no se ha incluido en la tabla para simplificar los resultados.

Tabla 3. Sistemas comerciales utilizados en la identificación.

Método comercial	Número	%
Galerías API	176	83,4
API Coryne	169	80,1
API Staph	2	0,9
API Strep	2	0,9
API ATB	1	0,5
API no especificado	2	0,9
Rapid CB Plus (Remel)	6	2,8
Wider	7	3,3
Vitek	6	2,8
Vitek 2	3	1,4
BBL Crystal	3	1,4
Phoenix	3	1,4
Microscan	2	0,9
Sensititre	1	0,5
No especifica el sistema utilizado	4	1,9
Total	211	100,0

En cuanto a la distribución de identificaciones según marca comercial usada se observa que el 98,0% de los participantes que usaron la galería API Coryne identificaron correctamente el género y la especie, el 83,3% de los que utilizaron la galería Rapid CD Plus (Remel). Peores resultados se obtienen con el sistema Vitek 2 (en todas las ocasiones se informó una especie de *Kokuria*) y Vitek sin especificar (el 66,7% no llega a la identificación adecuada de género). Algo similar ocurre con el sistema Wider (el 71,4% informa distintas especies de estafilococos y micrococcos) y las galerías API Staph y API Strep, en este último caso por no estar indicados, lo que resalta la importancia de llevar a cabo las pruebas troncales simples (gram, catalasa, oxidasa, etc.) antes de utilizar sistemas comerciales.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS

GENERALIDADES

Para el análisis de las pruebas de sensibilidad se tuvieron en cuenta los 215 centros que obtuvieron una identificación mínima de género *Corynebacterium*, excluyéndose a los que informaron otros géneros diferentes. De éstos, no realizaron pruebas de sensibilidad 12, por lo que el número final de centros analizados fue de 203. Como era de esperar la técnica realizada por la mayoría de los participantes fue la de difusión en disco-placa. Así, la realizaron 159 laboratorios (78,3%), de los que 136 lo hicieron de forma única (67,0%). Sólo 31 de los centros determinaron la CMI mediante una técnica de microdilución en caldo (15,3%), de forma exclusiva en 24 de las ocasiones (11,8%).

Tabla 4. Métodos empleados en el antibiograma.

Método	Número	%
CMI	24	11,8
Disco-Placa	136	67,0
Disco-Placa + E-test®	16	7,9
E-test®	11	5,4
CMI ^a + Disco-Placa	7	3,5
No especificado	9	4,4
Total	203	100,0

^aCMI por microdilución.

En cuanto a las marcas empleadas para la realización del antibiograma mediante microdilución se analizan muy pocas respuestas (31) y los datos quedan reflejados en la tabla 5.

Tabla 5. Marcas empleadas en el antibiograma.

Marca	Número	%
Microscan	6	19,3
Wider	8	25,8
No especifica	2	6,4
Phoenix	1	3,2
Sensititre	14	45,2
Total	31	100,0

Los resultados de sensibilidad antibiótica suministrados por el centro que actuó como laboratorio de referencia se muestran en la tabla 6. Este listado 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	Interpretación ^a
Penicilina	R
Ampicilina	R
Amoxicilina-clavulanato	R
Imipenem	R
Linezolid	S
Rifampicina	S
Gentamicina	R
Ciprofloxacino	S
Vancomicina	S

^aR: resistente; S: sensible.

Por otra parte, se solicitó a tres profesionales con experiencia un listado de los antibióticos que consideraran deberían ser incluidos en el estudio de sensibilidad de esta cepa (tabla 7), sirviendo así como una aproximación o guía general; desde el Programa de Control de Calidad, se considera que la adecuación de los antibióticos seleccionados por cada centro, puede considerarse como un criterio añadido de la calidad que ofrece. Como en otras ocasiones, estos profesionales basaron su selección en los siguientes criterios: 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) para conocer la epidemiología de la resistencia en un determinado ámbito geográfico.

Tabla 7. Antibiograma ideal según tres profesionales.

Experto 1	Experto 2	Experto 3
Penicilina	Penicilina	Penicilina
Amoxicilina-clavulanato		
Imipenem		Imipenem
	Eritromicina	Eritromicina
Linezolid	Linezolid	Linezolid
Gentamicina	Gentamicina	
Rifampicina	Rifampicina	
		Ciprofloxacino
	Daptomicina	
	Quinupristin/dalfopristina	
	Teicoplanina	
Vancomicina	Vancomicina	Vancomicina

Las respuestas de los laboratorios variaron desde aquéllos que refieren no realizar estudio de sensibilidad por no estar normalizado, a otros que informan un sólo antibiótico en sus pruebas de sensibilidad o, incluso, a otros que estudian hasta 20 antibióticos diferentes. Los antibióticos que fueron informados por un mayor número de participantes se ajustan bastante al "patrón ideal" que se desprende de la opinión de al menos dos de los expertos (penicilina, imipenem, eritromicina, gentamicina, rifampicina, linezolid y vancomicina).

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 igual o superior a 31, además se excluyeron aquellos participantes que

no realizaron una identificación mínima de género *Corynebacterium*. En total, se han recibido resultados correspondientes a 17 antibióticos diferentes.

Tabla 8. Resultados cualitativos de sensibilidad a los antibióticos.

Antibiótico	Número	Interpretación ^a			
		Sensible	Intermedio	Resistente	No interpreta
Penicilina	129	1 (0,8)	–	128 (99,2)	–
Vancomicina	201	196 (97,5)	–	1 (0,5)	4 (2,0)
Ampicilina/Amoxicilina	86	1 (1,2)	–	83 (96,5)	2 (2,3)
Amoxicilina-clavulanato	79	5 (6,3)	–	72 (91,1)	2 (2,5)
Cefalotina/cefazolina	32	3 (9,4)	–	29 (90,6)	–
Cefotaxima	71	7 (9,8)	1 (1,4)	62 (87,3)	1 (1,4)
Levofloxacino	37	34 (91,9)	–	2 (5,4)	1 (2,7)
Ciprofloxacino	145	136 (93,8)	–	4 (2,8)	5 (3,4)
Clindamicina	71	1 (1,4)	–	69 (97,2)	1 (1,4)
Cotrimoxazol	54	–	–	54 (100,0)	–
Eritromicina	133	75 (56,4)	10 (7,5)	46 (34,6)	2 (1,5)
Gentamicina	104	4 (3,8)	–	99 (95,2)	1 (1,0)
Teicoplanina	51	51 (100,0)	–	–	–
Imipenem	44	–	–	43 (97,7)	1 (2,3)
Rifampicina	103	100 (97,1)	–	1 (1,0)	2 (1,9)
Tetraciclinas	66	5 (7,6)	–	61 (92,4)	–
Linezolid	31	31 (100,0)	–	–	–

^aLos números entre paréntesis indican porcentajes sobre el total de ensayos para cada antibiótico.

El análisis general de los resultados mostró una notable concordancia entre los datos aportados por los participantes con respecto a los siguientes antibióticos: β -lactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos, linezolid, cotrimoxazol, rifampicina y clindamicina. En todos ellos cabe destacar la uniformidad de los resultados, así como de su interpretación. Con porcentajes de coincidencia algo inferiores, pero significativos, encontramos a las cefalosporinas, tetraciclinas y quinolonas. Sin embargo, en el caso de la interpretación los resultados de sensibilidad frente a la eritromicina se observa una mayor diversidad.

UTILIZACIÓN DE LABORATORIO EXTERNO

Respecto a la necesidad de utilizar un laboratorio externo para la identificación de la cepa o para el estudio de sensibilidad, se obtuvieron los siguientes datos: 221 laboratorios (91,3%) afirmaron no haberlo utilizado, 15 (6,2%) declararon haberlo requerido, cinco de ellos (2,1%) parcialmente y seis centros (2,5%) no aportaron información al respecto.

COMENTARIOS

De forma general, muchos participantes comentaron que se trataba de una endocarditis bacteriana producida por *C. jeikeium*. También fue considerable el número de participantes que realizaron recomendaciones de tratamiento, indicando que, dado el patrón de multirresistencia de la cepa, sería recomendable un tratamiento con un glucopéptido asociado o no a otros fármacos. Algunos participantes comentaron las limitaciones de los métodos comerciales que disponemos para obtener una adecuada identificación de especie. Por último, otros comentarios se refieren a que no existen criterios estandarizados para la realización del estudio de sensibilidad, y algunos de los que lo realizaron, informaron haber seguido los criterios CLSI de estreptococos o de estafilococos para la interpretación de los resultados obtenidos.