

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 *Staphylococcus aureus*. La característica más destacada de esta cepa, y **objetivo principal de este control**, era su resistencia a metilina y otros antibióticos (cepa SARM). Se acompañaba el envío de un supuesto clínico correspondiente a un hombre de 40 años con factores de riesgo (hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes) e infarto de miocardio, que desarrolló, como complicación del *by-pass* coronario, un *shock* séptico con insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y probable mediastinitis.

Los objetivos del control eran demostrar la capacidad de los laboratorios participantes para identificar la bacteria, detectar que se trataba de una cepa SARM, llevar a cabo pruebas de sensibilidad antibiótica y emitir un juicio clínico y pautas de actuación en caso de aislar una cepa de estas características. Se buscaba, también, estimular a los microbiólogos para que aportasen comentarios sobre la orientación terapéutica. En total, el control se envió a 215 laboratorios.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN BACTERIANA

Se recibió contestación de 200 laboratorios; todos menos uno, que no observó crecimiento, remitieron resultados de identificación. Con la excepción de otro laboratorio, que identificó la cepa como *Staphylococcus intermedius*, los restantes 198 laboratorios (99%) llegan a la identificación correcta de género y especie, circunstancia que era esperable. Si se considera identificación de la cepa en el sentido de poner de manifiesto su rasgo más característico, la valoración no es tan favorable, y remitimos al lector al apartado de sensibilidad antibiótica.

Los métodos empleados para la identificación fueron los siguientes:

	Número	%
Manual	70	35,4
Manual + Comercial	28	14,1
Comercial	99	50,0
No informan	1	0,5
Total	198	100,0

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

Método comercial	Número	%
API Staph	10	7,9
Microscan	62	48,8
Pasco	23	18,1
Vitek	24	18,9
Sensititre	5	3,9
Otros métodos comerciales	3	2,4
Total	127	100,0

Las características fundamentales que permitieron clasificar la cepa como *S. aureus*, **de acuerdo con el laboratorio de referencia**, fueron:

Prueba	Resultado ^a	Prueba	Resultado ^a
Tinción de Gram	CGPR	DNAasa termostable	+
Catalasa	+	Fosfatasa alcalina	+
Movilidad	-	β -glucosidasa	+
Crecimiento 6,5% NaCl	+	Producción de acetoína	+

Oxidasa	–	Reducción de nitratos	+
Acido de glicerol	+	Hidrólisis de la esculina	–
Lisostafina (200 mg/l)	S	Disco 300 µ g polimixina B	R
Bacitracina (0,04 U)	R	Disco 5 µ g de novobiocina	S
Furazolidina (100 µ g)	S	Ácido de D-trealosa, aerobiosis	+
Pigmentación colonia	+	Ácido de D-manitol, aerobiosis	+
Coagulasa (látex y plasma)	+		

^aCGPR: cocos grampositivos en racimo; S: sensible; R: resistente

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS

Se presentan aquí los datos correspondientes a los laboratorios que identificaron la cepa como *S. aureus*. Un total de 197 de los 198 informan resultados de sensibilidad antibiótica. Como se ha mencionado, la detección de la resistencia a meticilina constituía el objetivo más importante en este control. **Es importante señalar que 16 de los 198 laboratorios, el 8,1%, que identifican el aislamiento como *S. aureus*, no detectan que la cepa en cuestión posee esa característica.** Uno de éstos, además, no realiza pruebas de sensibilidad a la vancomicina. A juicio de los responsables del Control, el porcentaje anterior, aunque pequeño, no es aceptable. Es ineludible que, hoy en día, los laboratorios de Microbiología Clínica tengan esta capacidad, y la demuestren. En la parte positiva, salvo en un caso, los laboratorios que identifican la cepa como SARM dan resultados de sensibilidad a los antibióticos de elección, concretamente a los glucopéptidos.

La mayor parte de los participantes utilizan métodos comerciales cuantitativos, solos o acompañados por el método cualitativo disco-placa. En total, 123 (62,4%) dan resultados de sensibilidad basándose sólo en la determinación de las CMI; 49 (24,9%), lo hacen mediante la técnica disco-placa exclusivamente y 19 (9,6%) basan sus resultados en ambos métodos a la vez.

Método	Número	%
CMI	123	62,4
Disco-placa	49	24,9
Disco-placa + CMI	19	9,6
CMI + E-test®	1	0,5
Disco-placa + E-test®	2	1,0
Otros	2	1,0
No especifica	1	0,5
Total	197	100,0

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

Sistema comercial	Número	%
Microscan	64	44,8
Vitek	33	23,1
Pasco	30	21,0
Sensititre	13	9,1
Otros	2	1,4
No especifica	2	1,4
Total	143 ^a	100,0

^a un laboratorio utiliza dos métodos comerciales

Los resultados de sensibilidad antibiótica suministrados **por dos centros que actuaron como laboratorios de referencia** se muestran en la tabla siguiente. La lista se incluye a título meramente informativo, como término de comparación para los participantes. No presupone interés terapéutico para las infecciones por *S. aureus* resistente a la meticilina. Esta característica

fue confirmada, en uno de estos laboratorios, por el método estándar de crecimiento en agar Mueller-Hinton hipersalino con 6 µg/ml de oxacilina y ratificada por diversos métodos de microdilución, E-test® en agar hipersalino y detección por PCR del gen *mecA*.

Los resultados del primer laboratorio de referencia fueron:

Antibiótico	Microdilución A		Microdilución B		E-Test®	
	CMI ^a	Categoría	CMI ^a	Categoría	CMI ^a	Categoría
Amox.-clavulanato ^b	>4	R			16	R
Ampicilina	>8	R				
Ampi.-sulbactam ^b			≥ 32	R	8	R
Cefalotina						
Cefazolina	>16	R				
Cefotaxima	>32	R				
Cefuroxima					>256	R
Ciprofloxacino	>2	R	≥ 4	R		
Claritromicina	>4	R				
Clindamicina			≥ 8	R		
Cotrimoxazol ^b	≤ 2	S	≥ 10	S	0,5	S
Eritromicina	>4	R	≥ 8	R	>256	R
Fosfomicina	32	S				
Gentamicina	>8	R				
Meropenem	>8	R				
Oxacilina	>2	R	≥ 8	R	>256	R
Penicilina	>8	R	≥ 16	R		
Rifampicina	≤ 1	S			2	I
Teicoplanina	≤ 4	S			1	S
Tetraciclina	>8	R	≥ 16	R		
Vancomicina	≤ 2	S	≤ 0,5	S	1	S

^amedida en µg/ml

^bexpresado como concentración del primer componente

Los datos del segundo laboratorio de referencia se resumen en la siguiente tabla:

Antibiótico	CMI ^a (µg/ml)	Categoría
Ampicilina	>16	R
Penicilina	>8	R
Oxacilina	>2	R
Cefalotina	>16	R
Cefotaxima	>32	R
Imipenem	>8	R

Gentamicina	>8	R
Eritromicina	>4	R
Ciprofloxacino	>2	R
Cotrimoxazol ^b	≤ 2	S
Rifampicina	≤ 1	S
Vancomicina	≤ 1	S

^amedida en µg/ml

^bexpresado como concentración del primer componente

OPINIÓN DE PROFESIONALES: ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS PARA *S. aureus*

Se solicitó a tres profesionales con experiencia una lista de los antibióticos más apropiados a incluir en el antibiograma de la cepa en cuestión, considerando esto 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 a estos últimos 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.

Aparte de un laboratorio que no indica la sensibilidad antibiótica de la cepa, por razones no explicadas, el número de antibióticos informados varía entre 2 y 22, y suele coincidir con los antibióticos incluidos en los sistemas comerciales, utilizados mayoritariamente en este control. Sin embargo, en una parte razonable de las respuestas, hemos observado un juicio crítico en la expresión e información de los resultados por parte del participante, si bien no se puede precisar más por ser ésta una apreciación de los responsables del control con cierta dosis de subjetividad.

En el caso que nos ocupa, la consulta a los profesionales se hizo bajo dos supuestos: i) la ausencia de datos previos que sugieran o hagan sospechar la presencia de resistencia a meticilina y ii) los antibióticos a probar en caso de un brote epidémico por cepas SARM. Como siempre, las opiniones de los expertos y las manifestadas por los responsables del control deben ser consideradas como una aproximación o guía general para los participantes.

Opinión	Sin sospecha SARM	Posibilidad de SARM
Experto 1	Penicilina Oxacilina Eritromicina Clindamicina Gentamicina Tobramicina Rifampicina Vancomicina Ciprofloxacino	Penicilina Oxacilina Vancomicina Teicoplanina Eritromicina Clindamicina Gentamicina Tobramicina Rifampicina Ciprofloxacino Cotrimoxazol Mupirocina
Experto 2	Penicilina Detección β -lactamasa Oxacilina Cefalotina-cefazolina Amoxicilina-clavulanato Eritromicina Clindamicina Ciprofoloxacino-ofloxacino Gentamicina Vancomicina Teicoplanina	Oxacilina Confirmación de β -lactamasa Vancomicina Teicoplanina Gentamicina-Tobramicina-Amikacina Eritromicina Rifampicina Tetraciclinas Ciprofloxacino Cotrimoxazol Ácido fusídico Fosfomicina

Experto 3	Penicilina Oxacilina Eritromicina Clindamicina Gentamicina Rifampicina Vancomicina Ciprofloxacino Cotrimoxazol	Oxacilina Vancomicina Teicoplanina Eritromicina Gentamicina Amikacina Ciprofloxacino Rifampicina Cotrimoxazol Fosfomicina Mupirocina
------------------	--	--

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS CUALITATIVOS

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

Antibiótico	Informan (número)	Número (% sobre respuestas)		
		Sensible	Intermedio	Resistente
Amox.-clavulanato	53	2 (3,8)	0 (0,0)	51 (96,2)
Penicilinas isoxazólicas	183	1 (0,6)	0 (0,0)	182 (99,4)
Penicilina	77	0 (0,0)	0 (0,0)	77 (100,0)
Cefalosporinas 1ª gen.	40	0 (0,0)	1 (2,5)	39 (97,5)
Imipenem	24	2 (8,3)	1 (4,1)	21 (87,5)
Gentamicina	122	2 (1,6)	0 (0,0)	120 (98,4)
Amikacina	23	17 (73,9)	4 (17,4)	2 (8,7)
Eritromicina	93	1 (1,1)	0 (0,0)	92 (98,9)
Clindamicina	69	0 (0,0)	0 (0,0)	69 (100,0)
Vancomicina	191	189 (98,9)	0 (0,0)	2 (1,1)
Teicoplanina	98	98 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cotrimoxazol	142	142 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rifampicina	96	82 (85,4)	8 (8,3)	6 (6,3)
Fosfomicina	31	17 (54)	0 (0,0)	14 (45,2)
Ciprofloxacino	118	1 (0,84)	0 (0,0)	117 (99,2)

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS DE SENSIBILIDAD CUANTITATIVA

Por lo que respecta al análisis de los resultados de sensibilidad cuantitativa, se han seleccionado aquellos antibióticos que tuviesen más relación con las características de la cepa en cuestión, en este caso una cepa de *S. aureus* resistente a meticilina y aminoglucósidos, siempre que el número de laboratorios que remitían datos de un determinado antibiótico fuese superior a veinte. En algunos sistemas automáticos, como el método Vitek, en los que la CMI puede calcularse por extrapolación matemática, los resultados pueden estar expresados con valores **mayores o iguales** a una concentración determinada. Con el fin de dar uniformidad al análisis de los resultados, cuando se producía esta situación, la CMI se expresaba como **mayor que** la concentración inmediatamente anterior en series geométricas de razón 2. Por ejemplo, una CMI ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ se ha consignado como >4 $\mu\text{g/ml}$.

Amoxicilina-clavulanato

La tabla siguiente expresa los resultados remitidos por los distintos laboratorios.

CMI ^a ($\mu\text{g/ml}$)	Número	%
4	1	4,5
8	1	4,5

>4	2	9,1
>8	2	9,1
16	9	41,0
>16	6	27,3
>32	1	4,5
Total	22	100,0

^aexpresado como concentración del primer componente

Salvo en el caso de dos laboratorios, la correspondencia entre CMI y categoría cualitativa fue completa, de acuerdo con las normas de interpretación del NCCLS. Las dos excepciones son dignas de mención: un laboratorio informa una CMI de 8 µg/ml y considera la cepa como "Sensible"; el otro considera la cepa "Resistente" con una CMI de 4 µg/ml. Curiosamente, ninguno de estos dos laboratorios informa la sensibilidad a las penicilinas isoxazólicas, ni hace mención a que la cepa en cuestión era SARM y, obviamente, la interpretación de los resultados la hicieron sin tener en cuenta esta circunstancia. Este mismo hecho se produce en otros cuatro laboratorios en los que la interpretación de la CMI de la combinación amoxicilina-clavulanato fue acorde con los criterios NCCLS.

Penicilinas isoxazólicas

La detección de la resistencia a este grupo de antibióticos constituía el objetivo principal del presente control. El valor modal de los resultados coincide con los obtenidos por los laboratorios de referencia. Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

CMI (µg/ml)	Número	%
2	1	1,0
>2	57	55,3
>4	31	30,1
>6	1	1,0
>8	11	10,7
>256	2	1,9
Total	103	100,0

La interpretación de la CMI realizada por todos los laboratorios estaba de acuerdo con las normas del NCCLS, incluyendo el laboratorio que obtuvo una CMI de 2 µg/ml, que informó la cepa como "Sensible".

Penicilina

Fue considerada como "Resistente" por los laboratorios de referencia y por todos los participantes. El valor modal de la CMI fue >8 µg/ml, también coincidente. La interpretación de los resultados fue coherente en todos los casos.

CMI (µg/ml)	Número	%
>4	5	14,2
>8	25	71,5
>16	5	14,3
Total	35	100,0

Gentamicina

Fue catalogada como "Resistente" por ambos laboratorios de referencia (cepa SARMA), con una CMI >8 µg/ml, igual que el valor modal de los participantes.

CMI (µg/ml)	Número	%
>4	7	10,5
8	1	1,5
>8	55	82,1

>16	3	4,5
>64	1	1,5
Total	67	100,0

Hubo unanimidad en los participantes en considerar la cepa "Resistente". Excepto un laboratorio, cuya CMI fue de 8 µg/ml, la interpretación fue correcta respecto a los criterios NCCLS. A señalar que los siete participantes que informan una CMI de >4 µg/ml, usuarios del sistema Sensititre, en teoría, no podrían juzgar con precisión la categoría de sensibilidad con arreglo a aquéllas normas. Todos ellos, sin embargo, informan que la cepa era "Resistente".

Eritromicina

Todos los métodos empleados en los laboratorios de referencia coincidieron en considerar que la cepa era "Resistente", al igual los participantes. Los resultados se resumen en la tabla siguiente.

CMI (µg/ml)	Número	%
>4	45	90,0
>8	5	10,0
Total	50	100,0

Clindamicina

Hubo coincidencia de los participantes y de los laboratorios de referencia a la hora de clasificar la cepa como "Resistente". Estos fueron los resultados resumidos:

CMI (µg/ml)	Número	%
>2	31	68,9
>4	10	22,2
>8	4	8,9
Total	45	100,0

Cotrimoxazol

La cepa remitida fue catalogada como "Sensible" por ambos laboratorios de referencia, lo cual coincide con la apreciación de todos los participantes que llevan a cabo pruebas de sensibilidad cuantitativa. Hay algunos de ellos, todos usuarios del sistema Vitek, en los que se supone que expresan el resultado como la concentración de sulfametoxazol, en lugar de correspondiente a la trimetoprima, que es lo habitual. Asumiendo este hecho, la interpretación de los valores de CMI son acordes con los criterios del NCCLS.

CMI (µg/ml) ^a	Número	%
≤ 0,25	1	1,2
≤ 0,5	13	15,9
0,5	1	1,2
≤ 1	15	18,3
≤ 2	40	48,8
≤ 10 ^b	11	13,4
20 ^b	1	1,2
Total	82	100,0

^aexpresada como la concentración del primer componente, salvo en^b

Rifampicina

Los laboratorios de referencia consideraron "Sensible" la cepa, al igual que la mayoría de participantes. También hubo coincidencia en el valor modal de CMI y la obtenida como referencia. Sin embargo, hay ocho laboratorios que discrepan en la categoría: siete informan la cepa como "Intermedia" y uno como "Resistente", si bien todos son coherentes en la interpretación de

sus resultados respecto a los criterios NCCLS. El laboratorio cuya CMI fue ≤ 32 informa la cepa como "Sensible", si bien el valor obtenido no es suficientemente preciso como para poder interpretar el resultado con arreglo a aquellos criterios.

CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Número	%
≤ 1	48	80,0
1	3	5,0
2	7	11,7
>4	1	1,7
≤ 32	1	1,7
Total	60	100,0

Ciprofloxacino

La cepa fue "Resistente" para los laboratorios de referencia, y para todos menos uno de los participantes quien, a pesar de obtener un valor de CMI incluido dentro de aquella categoría, informa la cepa como "Sensible". Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Número	%
>2	50	68,5
>4	20	27,4
>8	3	4,1
Total	73	100,0

Vancomicina

La cepa era "Sensible" a juicio de los laboratorios de referencia y de la mayoría de participantes, con la excepción de un participante, para quien la CMI era $>16 \mu\text{g/ml}$. El valor modal de los participantes fue $\leq 1 \mu\text{g/ml}$.

CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Número	%
$\leq 0,01$	1	0,9
$\leq 0,5$	11	9,9
0,5	3	2,7
≤ 1	64	57,7
1	8	7,2
≤ 2	3	2,7
2	14	12,6
3	1	0,9
≤ 4	1	0,9
4	2	1,8
≤ 5	1	0,9
≤ 10	1	0,9
>16	1	0,9
Total	111	100,0

Teicoplanina

La cepa era "Sensible" a este antibiótico, tanto para los participantes como para los centros de referencia. No existieron problemas de interpretación de resultados.

CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Número	%
--------------------------	--------	---

0,05	1	1,5
≤ 1	39	60,0
1	1	1,5
2	2	3,1
≤ 4	14	21,5
4	1	1,5
≤ 8	7	10,8
Total	65	100,0

COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES AL CASO PLANTEADO

En total, 49 participantes (25,0%) hacen mención expresa de algún comentario. La mayor parte de ellos, en total 26, conscientes del carácter multirresistente de la cepa, se refieren a la necesidad de establecer de aislamiento y medidas de control epidemiológico. Cuando se especifican estas medidas, por lo general, se trata de control de portadores.

Otra parte importante de los comentarios está asimismo relacionada con la resistencia antibiótica de la cepa y las consecuencias terapéuticas. Así, 23 laboratorios mencionan que los glucopéptidos son el tratamiento de elección en una situación como ésta. Otro indica que el tratamiento de elección sería el cotrimoxazol endovenoso. También es frecuente que los laboratorios hagan hincapié en informar la resistencia a todos los betalactámicos, incluidos los derivados carbapenémicos y monobactámicos (total, 15 laboratorios). Sólo dos laboratorios explican la pauta de actuación ante el caso clínico de *shock* séptico y probable mediastinitis por una cepa de estas características: en esencia, drenaje quirúrgico, tratamiento con glucopéptidos y medidas de aislamiento y control epidemiológico.