

casos en los que la identificación por otro tipo de técnicas resulta difícil o imposible, o en casos de tratamiento antibiótico previo¹⁰. Debemos tener en cuenta a *N. meningitidis* como posible agente etiológico en el diagnóstico diferencial de la artritis séptica, aun cuando su incidencia sea baja.

Bibliografía

1. Riise ØR, Handeland KS, Cvancarova M, Wathne KO, Nakstad B, Abrahamson TG, et al. Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study. *Pediatrics*. 2008;121:e299-306.
2. Barton LL, Dunkle LM, Habib FH. Septic arthritis in childhood. A 13-year review. *Am J Dis Child*. 1987;141:898-900.
3. Bryant PA, Li HY, Zaia A, Griffith J, Hogg G, Curtis N, et al. Prospective study of real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol*. 2004;42:2919-25.
4. Lavy CB, Thyoka M, Pitani AD. Clinical features and microbiology in 204 cases of septic arthritis in Malawian children. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87:1545-8.
5. Dillon M, Nourse C, Dowling F, Deasy P, Butler K. Primary meningococcal arthritis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:331-2.
6. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis*. 1999;180:1894-901.
7. Harwood MI, Womack J, Kapur R. Primary meningococcal arthritis. *J Am Board Fam Med*. 2008;21:66-9.
8. Bilavsky E, Yarden-Bilavsky H, Zevit N, Amir J. Primary meningococcal arthritis in a child: case report and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:396-9.
9. Schaad UB. Arthritis in disease due to *Neisseria meningitidis*. *Rev Infect Dis*. 1980;2:880-8.
10. Rodicio MR, Mendoza MC. Identificación bacteriana mediante secuenciación del ARNr 16S: fundamento, metodología y aplicaciones en microbiología clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:238-45.

Julio E. Peralta^{a,*}, Fernando Chaves^b, Esther Viedma^b y Pablo Rojo^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julioeperalta@gmail.com (J.E. Peralta).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.05.012>

Hepatitis granulomatosa y sepsis secundaria a instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guérin

Granulomatous hepatitis and sepsis secondary to intravesical instillation of bacillus Calmette-Guérin

Presentamos el caso de un varón de 73 años, diagnosticado 2 años antes de un carcinoma transicional papilar de vejiga grado 3 de la OMS, que fue inicialmente tratado mediante resección transuretral (RTU) y posteriormente con instilaciones vesicales de bacilo de Calmette-Guérin (BCG). No se realizó profilaxis antituberculosa previa al tratamiento con BCG, ya que el Mantoux fue anérgico. Tras el decimotercer lavado y después de una inserción dificultosa del catéter vesical, que se acompañó de hematuria, disuria intensa y fiebre alta en las siguientes 24 h, acudió al hospital. A su ingreso su temperatura era de 39 °C, la presión arterial de 85/44 mmHg, la frecuencia cardíaca de 110 lpm, estaba taquipneico a 24 rpm y su saturación de O₂ era del 87%. Presentaba mal estado general e ictericia mucocutánea franca. La auscultación cardiopulmonar reveló la presencia de crepitantes gruesos bilaterales de predominio en bases y en el examen abdominal se puso de manifiesto una hepatomegalia lisa de 4 cm bajo el reborde costal y dolor a la palpación en región hipogástrica derecha. El hemograma mostró 13.900 leucocitos/mm³ (29% cayados, 10% metamielocitos), hemoglobina de 11 mg/dl y 89.000 plaquetas/mm³. La creatinina fue de 3,4 mg/dl, la urea de 95 mg/dl, la AST de 69 U/l, la ALT de 80 U/l, la GGT de 122 U/l, la fosfatasa alcalina de 157 U/l y la bilirrubina total de 7,9 mg/dl. La actividad de protrombina fue del 31%, los niveles de PCR de 15,7 mg/dl (normal: <0,5 mg/dl), los de procalcitonina de 105 ng/ml (normal: <0,5 ng/ml) y los de lactato de 40 mg/dl (normal: <18 mg/dl). El análisis elemental de orina mostró una hematuria de incontables elementos, 4-6 leucocitos por campo, bilirrubina++ y bacteriuria. La gasometría arterial respirando aire ambiente reveló un pH de 7,35, una pCO₂ de 34 mmHg, una pO₂ de 52 mmHg y una concentración de bicarbonato de 18,4 mmol/l. La radiografía de tórax mostró un infiltrado alveolo-intersticial bilateral difuso. El paciente fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos en situación de fallo multiorgánico, precisando ventilación mecánica y soporte inotrópico. Se interpretó el cuadro clínico como una sepsis grave, iniciándose tratamiento antibiótico de amplio espectro con piperacilina-tazobactam. No obstante, ante la sospecha de BCGitis se añadió tratamiento tuberculostático

con isoniazida y rifampicina. Una vez estabilizado, se decidió su traslado a la planta de medicina interna. Los hemocultivos convencionales, así como en medio de Löwenstein-Jensen, el cultivo del aspirado bronquial y el del lavado broncoalveolar fueron negativos. Sin embargo, en el urocultivo se aisló *Mycobacterium tuberculosis complex* (cepa BCG) sensible a isoniazida, rifampicina y etambutol. Se realizó una biopsia hepática, cuyo resultado histológico fue de hepatitis granulomatosa no necrosante, siendo las técnicas de detección de BAAR (FITE y PCR) y el cultivo de la muestra, negativos. La evolución fue favorable durante su estancia en planta y en el posterior seguimiento en la consulta externa, cumpliendo 6 meses de tratamiento tuberculostático sin complicaciones asociadas y sin necesidad de tratamiento adyuvante con corticoides.

El empleo de BCG intravesical después de una RTU fue descrito por vez primera en 1976 por Morales et al. para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, siendo en la actualidad el tratamiento adyuvante de elección para el carcinoma vesical de alto grado o recurrente^{1,2}. El mecanismo de acción de BCG como agente inmunotáxico en el cáncer de vejiga no está completamente aclarado. Se ha sugerido que tras su administración intravesical se produce una reacción inflamatoria y una respuesta inmunitaria con infiltración de macrófagos y linfocitos T CD4, liberándose varias citocinas (INFγ, TNFα, IL-1, 2, 6, 8 y 10), con efecto tóxico sobre las células tumorales³. Las complicaciones más comunes derivadas del empleo de esta terapia son la fiebre y los síntomas locales (polaquiuria, hematuria y cistitis). Los efectos adversos graves son infrecuentes (sepsis: 0,4%; neumonitis y/o hepatitis: 0,7%; citopenias: 0,1%) y la mayoría de ellos suele desarrollarse en situaciones de sondaje traumático o en el contexto de una infección urinaria concomitante. Nuestro paciente presentó una sepsis grave que condicionó un fallo multiorgánico secundario con síndrome de distrés respiratorio agudo, trombopenia, coagulopatía de consumo, fallo renal, acidosis metabólica compensada e insuficiencia hepática aguda^{4,5}. Se han propuesto 2 teorías sobre la patogénesis de las complicaciones sistémicas. La primera de ellas sugiere la existencia de un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV, y se basa en el hallazgo de granulomas no necrosantes y la negatividad de los estudios microbiológicos, junto con una buena respuesta al tratamiento corticoideo asociado a los fármacos tuberculostáticos. La segunda es la teoría de la diseminación sistémica de la infección, dado que el germen ha podido ser aislado en líquidos biológicos en algunos casos^{6,7}.

Mycobacterium bovis es sensible a la mayoría de los tuberculostáticos, a excepción de la pirazinamida y la cicloserina, así como a algunas fluoroquinolonas de tercera generación. Por lo tanto, en casos de sepsis por BCG o infección diseminada el tratamiento de elección es isoniazida (300 mg/día) y rifampicina (600 mg/día) durante 6 meses. Existen esquemas terapéuticos alternativos, basados en el uso de etambutol, levofloxacino y amikacina, en los casos en los que el riesgo de hepatotoxicidad sea especialmente elevado⁸. La terapia coadyuvante con prednisona, especialmente en pacientes en los que existe una alta sospecha de un mecanismo de hipersensibilidad, se ha demostrado útil en algunos casos^{9,10}.

El paciente que presentamos desarrolló una sepsis grave y una hepatitis granulomatosa secundaria a la instilación de BCG intravesical (BCGitis). Presentaba varios factores de riesgo para el desarrollo de este cuadro: lavados vesicales recurrentes, un sondaje traumático y una probable infección del tracto urinario. Posiblemente en nuestro caso el mecanismo patogénico fue una diseminación sistémica de *Mycobacterium bovis*, dado que respondió favorablemente al tratamiento tuberculostático.

En conclusión, la administración intravesical de BCG suele ser un procedimiento seguro, aunque no exento de complicaciones, algunas de ellas graves. En el manejo de este tratamiento se debe prestar especial atención a la posibilidad de una infección sistémica, como ocurrió en nuestro paciente.

Bibliografía

- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976;116:180-3.

- Montoya R, Izquierdo R, Pietricica B, Cano MA, Hidalgo G, Fernández T, et al. Neumonitis y hepatitis aguda tras instilación intravesical de inmunoterapia de BCG. Análisis del manejo actual de las complicaciones postinstilación con BCG. Urol Colomb. 2011;20:51-60.
- Vázquez-Lavista LG, Flores-Balcázar CH, Llorente L. The bacillus Calmette-Guérin as immunomodulator in bladder cancer. Rev Invest Clin. 2007;59:146-52.
- Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. Clin Infect Dis. 2000;31:S86-90.
- Kaklamanos M, Hardavella G, Trigidou R, Dionellis G, Paissios N, Koulouris N, et al. Multi-organ failure with atypical liver granulomas following intravesical Bacillus Calmette-Guérin instillation. World J Hepatol. 2011;3:79-82.
- Barza MJ, Blum JH, Graeme-Cook FM. Case 29-1998 — A 57-year-old man with fever and jaundice after intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin for bladder cancer. N Engl J Med. 1998;339:831-7.
- Elkabani M, Greene JN, Vincent AL, VanHook S, Sandin RL. Disseminated *Mycobacterium bovis* after intravesicular bacillus Calmette-Guérin treatments for bladder cancer. Cancer Control. 2000;7:476-81.
- Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol. 1992;147:596-600.
- Wittes R, Klotz L, Koseka U. Severe bacillus Calmette-Guérin cystitis responds to systemic steroids when antituberculosis drugs and local steroids fail. J Urol. 1999;161:1568.
- Durek C, Jurczok A, Werner H, Jocham D, Bohle A. Optimal treatment of systemic bacillus Calmette-Guérin infection: investigations in animal model. J Urol. 2002;168:826.

Pablo Garmilla-Ezquerro*, Gonzalo Martínez-De Las Cuevas y José Luis Hernández-Hernández

Departamento de Medicina Interna, Hospital Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria-RETICEF, Santander, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgarmilla@humv.es (P. Garmilla-Ezquerro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.010>

Detección precoz de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina a partir de hemocultivos positivos

Early detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from positive blood cultures

Sr. Editor:

Durante los últimos 10 años, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha convertido en el patógeno nosocomial de mayor relevancia¹. La septicemia por *S. aureus* se asocia a altas tasas de mortalidad, hospitalización prolongada e incremento de costes². En estos casos, la instauración temprana de un tratamiento empírico apropiado es esencial para la curación de los pacientes³. Actualmente están comercializados ensayos que detectan SARM directamente del hemocultivo positivo mediante amplificación de ácidos nucleicos; sin embargo, las restricciones económicas que estamos viviendo actualmente impiden, en algunos casos, la implementación de esta tecnología en la rutina de los laboratorios. Por esta razón, es interesante conocer la eficacia de métodos fenotípicos alternativos bastante más baratos. La finalidad de este estudio fue evaluar la eficacia del medio Brilliance MRSA 2 (Oxoid) para la detección de SARM directamente desde el frasco de hemocultivo positivo. Se seleccionaron 113 hemocultivos positivos de distintos pacientes con observación microscópica compatible con estafilococos de manera que el número de SARM, de *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) y de estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (SCNRM) fuera similar ($n \geq 30$ para cada uno de ellos). Estos se sembraron en agar Columbia (Becton-Dickinson, Sparks, MD, Estados Unidos) y medio

cromogénico Brilliance MRSA 2 (Oxoid, Reino Unido). La identificación y el antibiograma de los 123 aislamientos recuperados se hicieron con Vitek 2 (tarjetas ID-GP, AST-P588) (BioMérieux, Francia) y/o MicroScan (panel PC31) (Siemens, Alemania) y los resultados se interpretaron de acuerdo con los criterios del CLSI⁴. Los casos en que hubo discrepancias entre el antibiograma y el crecimiento en la placa cromogénica se resolvieron mediante la detección de la proteína PBP2' por aglutinación (Slidex MRSA Detection, BioMérieux, Francia) y PCR del gen *mecA*⁵. La distribución de estafilococos por especies fue: 72 *S. aureus*, 51 estafilococo coagulasa negativo (36 *S. epidermidis*, 2 *S. hominis*, 8 *S. haemolyticus*, 1 *S. warneri*, 2 *S. saprophyticus*, 2 *S. lugdunensis*). Todos los estafilococos identificados como SARM crecieron de color azul intenso en las placas Brilliance MRSA 2, independientemente de que estuvieran en cultivo puro o no. Solo hubo 2 aislamientos de *S. epidermidis* en los que las colonias presentaron color azul más oscuro parecido al propio de SARM. Es importante recordar que se recomienda efectuar la lectura de las placas a las 24 h para favorecer el desarrollo del color característico, evitando así falsos negativos de color más claro. Tres de los aislamientos de *S. aureus* fenotípicamente identificados como sensibles a meticilina crecieron en el medio cromogénico y fueron reconocidos como SARM por métodos moleculares. Pensamos que se trata de poblaciones heterorresistentes en las que la proporción de la población resistente es muy pequeña, por lo que, utilizando inóculos bajos, puede no ser detectada; sin embargo, con un inóculo de mayor tamaño (hemocultivo directo) en un medio selectivo (Brilliance MRSA 2) la población resistente es evidenciada. De hecho, crecieron pocas colonias en Brilliance MRSA 2. Según estos resultados, la sensibilidad (100%)