

*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 elevado<sup>8</sup>. 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<sup>9,10</sup>.

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](mailto: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 relevancia<sup>1</sup>. La septicemia por *S. aureus* se asocia a altas tasas de mortalidad, hospitalización prolongada e incremento de costes<sup>2</sup>. En estos casos, la instauración temprana de un tratamiento empírico apropiado es esencial para la curación de los pacientes<sup>3</sup>. 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 CLSI<sup>4</sup>. 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*<sup>5</sup>. 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%)

**Tabla 1**

Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los métodos fenotípicos empleados respecto a los métodos de referencia (aglutinación PBP2' y PCR del gen mecA)

	Brilliance MRSA 2	Vitek 2/MicroScan
S	100%	92,1%
E	96,7%	100%
VPP	97,7%	100%
VPN	100%	96,7%

y el valor predictivo negativo (100%) del medio Brilliance MRSA 2 para la detección de la resistencia a metilicina fueron superiores a la de los 2 sistemas para antibiogramas automatizados (tabla 1).

En conclusión, consideramos que la siembra directa en medio Brilliance MRSA 2 de los hemocultivos positivos con cocos tipo estafilococo en la observación microscópica adelanta 24 h, con gran fiabilidad, la posibilidad de emitir un informe preliminar, de bacteriemia por SAMR a un precio asequible para todos los laboratorios de microbiología clínica. No obstante, para la emisión del informe definitivo consideramos necesario realizar la identificación y el antibiograma por medios convencionales a partir de las colonias obtenidas de la siembra del hemocultivo.

## Bibliografía

- Noskin GA, Rubin RJ, Scheantag JJ, Kluitmans J, Hedblom EC, Jacobson C, et al. National trends in *Staphylococcus aureus* infection rates: impact on

- economic burden and mortality over a 6-year period (1998–2003). *Clin Infect Dis.* 2007;45:1132–40.
- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2003;36:53–9.
- Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 2:S82–9.
- Clinical Laboratory Standards Institute, Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth informational supplement June 2010 Update M100-S20-U, Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, PA 2010.
- Velasco D, del Mar Tomás M, Cartelle M, Beceiro A, Pérez A, Molina F, et al. Evaluation of different methods for detecting methicillin (oxacillin) resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:379–82.

Mercedes Treviño-Castellano<sup>a,\*</sup>, Paloma Areses-Elizalde<sup>a</sup>,  
Eva Torres-Sanjiao<sup>b</sup> y Germán Bou<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña, La Coruña, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [María.Mercedes.Trevino.Castellano@sergas.es](mailto:María.Mercedes.Trevino.Castellano@sergas.es) (M. Treviño-Castellano).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.009>

## Utilidad de la inmunofluorescencia directa en el diagnóstico rápido y específico de conjuntivitis por adenovirus

### Use of a direct immunofluorescence assay in the rapid and specific diagnosis of adenoviral conjunctivitis

Sr. Director:

La conjuntivitis aguda es una enfermedad que puede ser debida principalmente a causas alérgicas o infecciosas, y en este último caso están implicados varios microorganismos distintos. Los virus, especialmente los diferentes serotipos de adenovirus, constituyen una de las causas más comunes, aunque no deberían descartarse los enterovirus (conjuntivitis hemorrágica) y los virus gripales<sup>1</sup>. Las conjuntivitis por adenovirus pueden ocurrir de manera esporádica o en forma de brotes, afectando tanto a niños como adultos y predominando en los meses de primavera<sup>1</sup>.

El diagnóstico de conjuntivitis por adenovirus puede ser realizado directamente mediante la detección de los antígenos virales específicos (inmunofluorescencia [IF] o inmunocromatografía), el cultivo celular (clásico o shell-vial) o por las técnicas de amplificación genómica (reacción en cadena de la polimerasa [PCR])<sup>2,3</sup>. El cultivo shell-vial presenta, frente al cultivo convencional, la ventaja de su mayor rapidez y especificidad diagnóstica<sup>3</sup>.

La IF es una técnica rápida y específica que se puede hacer en un corto espacio de tiempo, y generalmente es más sensible que el cultivo celular, incluyendo el shell-vial<sup>3,4</sup>. La PCR ha sido descrita como la técnica más sensible y específica para este tipo de diagnóstico viral, pero tiene la posible desventaja de presentar un tiempo de procesamiento más largo, mayor complejidad técnica y superior coste que la IF<sup>2,5</sup>.

Presentamos un estudio prospectivo sobre la utilidad de la inmunofluorescencia directa (DFA) frente al cultivo celular shell-vial en el diagnóstico de sospecha de conjuntivitis por adenovirus.

Se estudiaron 68 muestras clínicas de pacientes con sospecha clínica de conjuntivitis viral. Las muestras no correspondían a ningún brote y eran casos individuales, y se han incluido en el estudio 2 muestras de un mismo paciente (ojos distintos). Todas las muestras (frotis conjuntivales) fueron recogidas con un escobillón estéril sin anestesia local y por el oftalmólogo. Las muestras se enviaron al laboratorio en un medio líquido de transporte para virus (MTV, Vircell, Granada, España). Las muestras fueron homogeneizadas (vortex) para obtener un mayor rendimiento de la DFA. De cada una de ellas se tomaron 200 µl y se citocentrifugaron en un porta a 700 rpm durante 10 min (Cytospin 3, Shandon Científico, Inglaterra). Después de su secado al aire, las preparaciones fueron fijadas con acetona a -20 °C durante 10 min y a continuación se revelaron mediante una técnica de IF indirecta utilizando anticuerpos monoclonales de ratón marcados con fluoresceína específicos para los adenovirus (clones H-60 y H-72) (Adenovirus Monofluokit, BioRad, Irlanda).

A partir de la suspensión celular inicial de las muestras se inocularon 0,5 ml en un shell-vial de la línea de células Hep-2 (Vircell, Granada, España). Los viales se centrifugaron a 3.500 rpm durante 15 min; posteriormente se incubaron a 36 °C durante 48 h. Transcurrido este tiempo, las monocapas se tiñeron con los mismos anticuerpos monoclonales utilizados en el DFA.

De las 68 muestras estudiadas, 32 (47%) fueron consideradas como positivas para adenovirus. La DFA fue positiva en 28 (87,5%) muestras y el cultivo shell-vial, en 26 (81,2%). En el 68,7% de los casos el diagnóstico se realizó de forma simultánea por ambas técnicas; en 6 casos (18,7%) la muestra fue positiva solo en la DFA y en 4 casos (12,5%) fue positiva solo en el cultivo shell-vial (tabla 1).

En este estudio la DFA ha presentado una sensibilidad ligeramente mayor que la del cultivo shell-vial, aunque la primera tiene la ventaja de la mayor rapidez diagnóstica. La técnica de DFA se ha podido realizar con una media de 1,5 h desde la recepción de la