

- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; M02-A10: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
- Cantón R, Alós JI, Baquero F, Calvo J, Campos J, Castillo J, et al. Recomendaciones para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad *in vitro* con sistemas automáticos y semiautomáticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:394-400.

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.02.006

doi:10.1016/j.eimc.2010.07.002

***Achromobacter xylosoxidans* como agente colonizador de bronquiectasias**

***Achromobacter xylosoxidans* as colonising agent in bronchiectasis**

Sr. Editor:

Hemos leído la discusión en relación a nuestro trabajo publicado previamente en su revista¹ y nos gustaría exponer nuestro punto de vista.

El caso en cuestión era el de una paciente con un antecedente de tuberculosis que presentaba como secuelas bronquiectasias quísticas bilaterales con obstrucción crónica al flujo aéreo asociada. Como consecuencia de todo ello, tenía una historia previa de colonizaciones por diversos microorganismos y presentaba insuficiencia respiratoria crónica. El cuadro clínico de ingreso fue una nueva agudización, aislándose en muestras respiratorias *Achromobacter xylosoxidans*. En nuestro conocimiento, dicho aislamiento no había sido descrito previamente en la citada patología pulmonar y ahí reside la importancia del caso.

El argumento de la réplica a nuestro trabajo se centra en la escasez de datos aportados en lo referente al diagnóstico microbiológico. Compartimos la opinión de la importancia de la metodología en el diagnóstico microbiológico. Sin embargo, debido a problemas de extensión, se decidió incidir más en aspectos eminentemente clínicos, como la presentación, toma de decisiones, manejo y evolución, centrando la atención de los lectores en la clínica, ya que consideramos que dicho aspecto era capital. Se buscaba resaltar la conveniencia de tener en cuenta a este microorganismo en una patología como las bronquiectasias, en las que el factor infeccioso juega un papel central en la etiopatogenia e influye decisivamente en el curso evolutivo². Esta es la razón que nos movió a resumir ciertos aspectos microbiológicos, que consideramos serían más convenientemente tratados por especialistas en la materia. En este sentido, no podemos poner en duda los resultados del laboratorio de microbiología de nuestro

doi:10.1016/j.eimc.2010.08.003

Hepatitis granulomatosa por *Mycobacterium complex* secundaria a instilación intravesical con BCG

Granulomatous hepatitis due to *Mycobacterium Complex* following bacillus calmette-guérin intravesical instillation

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo de Cameo et al de su revista¹. El tratamiento con instilaciones de BCG es más efectivo

Gregoria Gázquez

Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario San Juan, Alicante, España

Correo electrónico: gazquez_mar@gva.es

hospital, que sigue las normas de calidad recomendadas por las principales sociedades científicas³⁻⁵. Por otra parte, la experiencia con *A. xylosoxidans* ya ha quedado documentada con una publicación previa por parte de nuestro grupo⁶.

Para concluir, finalizamos agradeciendo el gran interés que se ha mostrado por nuestro trabajo, que no hace más que seguir destacando la singularidad que poseía el caso aportado.

Bibliografía

- Sancho-Chust JN, Agudo P, Camarasa A, Chiner E. *Achromobacter xylosoxidans* como agente colonizador de bronquiectasias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:203-4.
- Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:629-40.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Expert Rules in Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 1. April 2008. [consultado 18/12/2008]. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
- Grupo MENSURA. Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de la sensibilidad y criterios para la interpretación del antibiograma. *Rev Esp Quimioterap.* 2000;13:73-86.
- García Rodríguez JA. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. 1.ª Edición (11), 2000. En: Picazo JJ, editor. *Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* [consultado 18/12/2008]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>.
- Pastor-Esplá E, Signes-Costa Miñana E, Chiner Vives E, Llobart Cantó M, Andreu Rodríguez AL. Neumonía adquirida en la comunidad y bacteriemia por *Alcaligenes xylosoxidans*. *An Med Interna.* 2006;23:148-9.

José N. Sancho-Chust^a, Pilar Agudo^b, Ana Camarasa^a y Eusebi Chiner^{a,*}

^a Sección de Neumología, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, San Juan de Alicante, España

^b Sección de Cardiología, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant, San Juan de Alicante, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: chiner_eus@gva.es (E. Chiner).

que la mayoría de agentes quimioterápicos intravesicales en la profilaxis y tratamiento del carcinoma superficial de vejiga y el carcinoma in situ. Sin embargo, el tratamiento con BCG provoca más reacciones locales y sistémicas, algunas de gravedad extrema². El mecanismo antitumoral parece ser una reacción de hipersensibilidad que causa una intensa infiltración por linfocitos y macrófagos, la cual facilita la eliminación de las células tumorales³. Aunque infrecuente, dicha terapia puede presentar efectos secundarios potencialmente letales como el descrito por Cameo et al¹. Presentamos un caso de infección diseminada de

M. bovis secundario a la instilación intravesical de BCG en el que el ADN de la micobacteria fue identificado por técnica de reacción en cadena de la polimerasa en muestras de biopsia hepática. Varón de 66 años diagnosticado de carcinoma de células transicionales de vejiga. Se realiza resección transuretral 6 meses antes y tratamiento complementario mediante inmunoterapia con BCG 2 meses antes. Recibe una segunda dosis de instilación de BCG (bacilo de Calmette-Guérin®) cepa RIVM derivada de la cepa 1173-P2 3×10^9 unidades formadoras de colonias por dosis un mes antes del ingreso, que se produce por un cuadro febril y mal estado general. La fiebre se mantiene persistente comenzando posteriormente en picos, con disuria, mal estado general e intensa astenia. En la analítica no presentaba datos destacables salvo una VSG elevada. Posteriormente presenta insuficiencia renal con filtrado glomerular estimado de hasta 20 ml/minuto que se interpreta en relación a nefrotoxicidad por antibioterapia empírica (ciprofloxacino 500 mg/12 h, durante 10 días). Los estudios puestos en marcha (hemocultivos, urocultivos en métodos estándar y lisis/centrifugación) son estériles, salvo urocultivo positivo para enterococo. Ante la clínica de deterioro general, empeoramiento en función hepatocelular e imágenes compatibles en TC abdominal con colangitis, se realiza colecistectomía y biopsia hepática. En la pieza quirúrgica la anatomía patológica describe colesterosis y coelitis, presenta ganglio linfático pericístico con inflamación granulomatosa no necrotizante. Se realizó cuña de biopsia hepática donde se observan múltiples granulomas hepáticos asociados a cambios periportales sugestivos de hepatotoxicidad. Las imágenes histológicas son compatibles con origen tuberculoso si bien lesiones similares se han visto en pacientes con BCG inmunoterapia. Se remite la muestra de cuña hepática en parafina a laboratorio de microbiología de referencia donde se realiza tras desparafinar con xilol/etanol, amplificación de ADN por desplazamiento de cadenas (SDA, strand displacement amplification; BDProbeTec ET) con resultado positivo para micobacterias. El estudio de amplificación de ADN en orina es negativo. Los cultivos y baciloscopias en medios sólidos y líquidos fueron negativos. Se inició tratamiento con isoniazida (300 mg/24 h), etambutol (1.200 mg/48 h mientras el aclaramiento de creatinina se mantuvo inferior a 10 ml/min, 2 semanas y posteriormente 1.200 mg/24 h) y se mantiene tratamiento con levofloxacino (500 mg/24 h) que se había iniciado de acuerdo con antibiograma del urocultivo positivo para enterococo en orina, con mejoría inicial. Posteriormente presenta una elevación de las transaminasas siendo la exploración y la radiología normales. Los cultivos continúan siendo negativos. Se interpreta ahora el cuadro en relación con hepatitis asociada a tuberculostáticos y/o enfermedad hepática por *M. bovis* y se inicia tratamiento con corticoides (1 mg/kg/d), mejorando desde el punto de vista clínico y analítico. La función renal también mejora por lo que no puede descartarse la posibilidad de nefritis intersticial asociada a nefrotoxicidad y/o enfermedad tuberculosa previa aunque dada la ausencia de biopsia renal no puede confirmarse. Se inicia descenso de corticoterapia tras 3 semanas, presentando toxicodermia que se pone en relación con tuberculostáticos y con la reducción de corticoides por lo que se reinicia a dosis de 1 mg/kg/d. El cuadro cutáneo se resuelve y sin nuevas recidivas tanto en la función hepática como en la piel ante la nueva reducción de corticoides. Actualmente en su 4.º mes de tratamiento el paciente se encuentra estable con normalidad en las pruebas de función hepática y buen estado general. Lamm et al^{3,4} evaluaron las complicaciones de la instilación con BCG en las neoformaciones vesicales en 2.602 pacientes. Los efectos secundarios locales más frecuentes fueron: cistitis (91%), y entre otros prostatitis granulomatosa. Los efectos sistémicos fueron entre otros fiebre alta (mayor de 39 °C [2,9%]) neumonitis granulomatosa y/o hepatitis (0,7%), y sepsis (0,4%). La

etiopatogenia de la afectación sistémica está en controversia. La mayoría de autores sugiere que la afectación sistémica está causada por una reacción de hipersensibilidad tipo IV a la BCG, basándose en la negatividad de la tinción Ziehl-Neelsen y los cultivos, la favorable respuesta a los corticoides, así como la presencia esporádicamente en la anatomía patológica de infiltrados de eosinófilos^{3,5,6}. Otros autores defienden la teoría de la infección sistémica mediante siembra hematogena a partir de la vejiga⁷⁻⁹. Orientan al diagnóstico de diseminación de la infección factores como: la tinción o cultivo de micobacterias positivos, la presencia de granulomas no caseificantes en lugares distantes y la favorable respuesta a tuberculostáticos^{8,9}. Proctor et al⁹ publican un caso de hepatitis granulomatosa en que demuestran infección al obtener una tinción de Ziehl-Neelsen positiva en la biopsia hepática. No obstante, la ausencia de aislamiento del germen no descarta una etiología infecciosa, ya que el resultado está en función de múltiples factores, como el número de microorganismos presente, el método de transporte y técnicas de cultivo de la muestra. Leebeek et al⁸ describieron un caso de hepatitis granulomatosa por infección de BCG. El examen histológico de la biopsia hepática mostró granulomas epitelioides no caseificantes. La tinción de Ziehl-Neelsen y los cultivos Löwenstein-Jensen de orina, sangre, médula ósea e hígado fueron negativos. Sin embargo, la técnica de PCR realizada en la muestra hepática fue positiva para ADN micobacteriano. La etiopatogenia, diseminación BCG vs mecanismo de hipersensibilidad, permanece controvertida, aunque probablemente tenga un origen mixto⁷. En el paciente de nuestro caso, aunque la tinción y el cultivo de micobacterias fueron negativos, se hallaron granulomas no caseificantes en la biopsia de la cuña hepática y en la pieza de anatomía patológica, detectó ácido nucleico del grupo de *M. tuberculosis complex* por la técnica de PCR, por lo que lo más probable es que se trate de una infección diseminada por *M. bovis*. Hay relación temporal entre la clínica y los ciclos de BCG aunque a veces aparece tras años de tratamiento¹⁰. Asimismo, la alteración de la barrera urotelial por sondaje traumático favorece la sintomatología¹⁰. El uso de isoniazida como profilaxis previa al tratamiento con BCG no está justificado⁸. Se recomienda suspender el tratamiento con BCG y administrar isoniacida 300 mg/d durante 3 meses en pacientes tratados con instilaciones de BCG intravesical que presenten fiebre superior a 39,5 °C sin foco aparente que no cede con antitérmicos al cabo de 12 h. En el caso de la neumonitis granulomatosa o hepatitis se recomienda la suspensión de las instilaciones de BCG y el tratamiento con isoniacida 300 mg, rifampicina 600 mg (sustituido por levofloxacino en nuestro caso 500 mg/d) y etambutol 1.200 mg/d durante 6 meses. La sepsis es la complicación más grave y puede asociarse a shock, coagulación intravascular diseminada o fallo multiorgánico. Concluimos que ante todo paciente con afectación general tras BCG se debe descartar afectación sistémica por *M. bovis*. La monitorización de la función hepática también debe ser considerada en los pacientes con este tratamiento. La hepatitis granulomatosa relacionada con BCG debe tenerse en cuenta en casos de alteración de la función hepatocelular y fiebre persistente tras el tratamiento con BCG. Las posibilidades de éxito en el tratamiento dependen del inicio precoz del mismo. Con frecuencia el diagnóstico es de probabilidad ya que la demostración de micobacterias es difícil, no debiendo esto condicionar el retraso en el tratamiento.

Bibliografía

1. Cameo MI, Lezcano MA, Gil D, Blas M. Tuberculosis urinaria por *Mycobacterium bovis* variedad del BCG, secundaria a instilación endovesical. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:134-5.

2. McParland C, Cotton DJ, Gowda KS, Hoepfner VH, Martin WT, Weckworth PF. Miliary Mycobacterium bovis induced by intravesical bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:1330-3.
3. Gupta RC, Lavengood R, Smith JP. Miliary tuberculosis due to intravesical Bacillus Calmette Guérin therapy. *Chest.* 1998;94:1296-8.
4. Lamm DL, van der Meijden APM, 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.
5. Molina JM, Rabian C, D'Agay MF, Modai J. Hypersensitivity systemic reaction following intravesical Bacillus Calmette-Guérin: successful treatment with steroids. *J Urol.* 1992;147:695-7.
6. Soyul A, Ince AT, Polat H, Yasar N, Ciltas A, Ozkara S, et al. Peritoneal tuberculosis and granulomatous hepatitis secondary to treatment of bladder cancer with Bacillus Calmette-Guérin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009;8:12.
7. Lamm DL. Optimal BCG treatment of superficial bladder cancer as defined by American trials. *Eur Urol.* 1992;2:12-6.
8. Leebeek FWG, Outwendijk RJTh, Kolk AHJ, Dees A, Meek JChE, Nienhuis JE, et al. Granulomatous hepatitis caused by Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection after BCG bladder instillation. *Gut.* 1996;38:616-8.
9. Proctor DD, Chopra S, Rubenstein SC, Jokela JA, Uhl L. Mycobacteremia and granulomatous hepatitis following initial intravesical Bacillus Calmette-Guérin instillation for bladder carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:1112-25.
10. Scully RE, Mark EJ, Mcneely WF, Ebeling SH. A 57 year-old man with fever and jaundice after intravesical instillation of bacilli Calmette-Guérin for bladder cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:817-31.

Iago Villamil-Cajoto^{a,*}, María Jesús Jove^a, Marta Serrano^b y Montserrat Pousa^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital da Costa, Burela, Lugo, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital da Costa, Burela, Lugo, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital da Costa, Burela, Lugo, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iago.villamil.cajoto@sergas.es
(I. Villamil-Cajoto).

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.04.005

doi:10.1016/j.eimc.2010.06.003

Consideraciones sobre el uso de inmunoterapia intravesical con *Mycobacterium bovis* variedad bacilo Calmette Guérin en el tratamiento del carcinoma vesical

Observations on intravesical immunotherapy with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette Guérin variety in the treatment of bladder cancer

Sr. Editor:

Agradecemos los comentarios de los autores¹ en lo que se refiere al artículo recientemente publicado². Los nuevos tratamientos inmunitarios, entre los que se encuentra el bacilo de Calmette y Guérin, han supuesto un importante avance en la terapéutica de los tumores vesicales. Sin embargo, no hay que olvidar sus posibles, y en ocasiones graves, efectos secundarios². El cáncer de vejiga es el cuarto tumor más frecuente en el hombre y el undécimo en la mujer. Su tratamiento inicial suele ser la resección transuretral, que permite la valoración histológica, el grado de anaplasia y la asignación de estadio, de acuerdo con la presencia o ausencia de compromiso del músculo³.

Entre el 0,001 y el 0,0001% de los casos de tuberculosis por *Mycobacterium bovis* variedad bacilo Calmette Guérin (BCG) que afectan a cualquier parte del organismo, la mayoría lo hace en forma miliar. Sin embargo, también hay casos descritos como tuberculosis primaria, linfadenitis mediastínica, absceso del psoas, aneurisma micótico de aorta abdominal, epididimitis, hepatitis granulomatosa¹, espondilodiscitis y coriorretinitis⁴.

La complicación más seria y potencialmente fatal es la sepsis por *M. bovis* BCG, debida fundamentalmente al paso de bacilos al torrente circulatorio. La causa más común de entrada es por cateterismo traumático y absorción por la pared vesical inflamada de dichos bacilos.

No hay que olvidar que según algunos estudios, el porcentaje de fallecimientos como consecuencia de estas complicaciones estaría en torno al 0,4%⁵.

El diagnóstico de la infección por micobacterias lo haremos por la clínica, los antecedentes del paciente y sobre todo por la identificación microbiológica, aunque es importante recordar que la ausencia de aislamiento del germen no descarta la presencia de una infección, ya que el resultado está en función de múltiples

factores como el número de microorganismos presente, el método de transporte y las técnicas de cultivo de la muestra.

Tradicionalmente, el diagnóstico microbiológico se ha basado en la baciloscopia, el cultivo y la identificación fenotípica. En los últimos años se han ido desarrollando nuevos métodos, como son los moleculares o genotípicos, que han supuesto una buena alternativa para el diagnóstico rápido de la tuberculosis.

Si bien el método más rápido, sencillo y económico disponible es la baciloscopia, su utilidad es limitada, sobre todo en las formas extrapulmonares (paucibacilares) dada su escasa sensibilidad (del 45 al 80% de los cultivos positivos). Tampoco hay que olvidar que el 17% de los casos de transmisión tuberculosa se debe a pacientes con baciloscopia negativa y cultivo positivo⁶.

Por el contrario, hoy en día el cultivo continúa siendo el método de referencia por su sensibilidad y por permitir acceder a estudios posteriores con el aislado micobacteriano (identificación, sensibilidad y tipificación epidemiológica).

La caracterización fenotípica de las micobacterias se hace en base a la aplicación de diferentes métodos: estudio de la morfología de la colonia, aspecto del cultivo, reducción de nitratos (NO₃), producción de niacina y crecimiento en presencia de 10 µg/ml de TCH y en presencia de 50 µg/ml de pirazinamida⁷.

Sin embargo, el hecho de que el crecimiento del bacilo tuberculoso sea lento en general representa un gran inconveniente para un diagnóstico rápido de la enfermedad. En las dos últimas décadas el cultivo ha tenido un desarrollo espectacular mediante los nuevos medios y sistemas más o menos automatizados, a pesar de lo cual aún se requieren varias semanas para alcanzar la confirmación microbiológica definitiva y más aún con los procedimientos de identificación fenotípicos⁸.

En la actualidad se dispone de distintas técnicas moleculares destinadas a la identificación de las diferentes especies del CMTB. Algunas de ellas permiten la detección directa de *M. tuberculosis* de la muestra clínica; también existen productos comerciales que detectan la multirresistencia a partir del cultivo y de la muestra clínica en 24-48h.

Un diagnóstico rápido es importante, ya que implica la administración de una adecuada pauta de tratamiento y una intervención epidemiológica precoz (aislamiento y estudio de contactos⁹).

Dado que *M. bovis* BCG se utiliza como complemento para potenciar la actividad inmunógena en el tratamiento de algunas