

Cartas al Director

Infección sistémica secundaria a instilación vesical con BCG

Sr. Director:

El cáncer de vejiga es el quinto cáncer más frecuente en los hombres¹. Entre los factores de riesgo se incluyen el ser fumador, la esquistosomiasis y la exposición ocupacional a anilinas y aminas aromáticas. La mayoría de los casos se presentan en pacientes mayores de 50 años, afectando tres veces más a los hombres que a las mujeres².

En el 80% de todos los pacientes, el primer síntoma suele ser la hematuria. Aproximadamente un 70% de los tumores vesicales se presentan como lesiones superficiales y de un 10 a un 20% de estas lesiones progresan hacia tumores invasores del músculo vesical. El término cáncer superficial de vejiga comprende los tumores Ta (carcinoma papilar no invasivo), T1 (tumor que invade el tejido conjuntivo subepitelial) y Tis ("carcinoma *in situ*" (CIS)) de cualquier grado.

Del 50 al 80% de los pacientes presentan recidivas en los primeros tres años tras el diagnóstico. El tamaño del tumor, el número de lesiones, la presencia o la ausencia de invasión linfovascular y el estado del urotelio residual son factores predictivos de la evolución de las lesiones superficiales¹.

El objetivo de la terapia intravesical con agentes quimioterápi-

cos consiste en reducir la recurrencia, prevenir la progresión y erradicar la enfermedad residual después de la resección transuretral (RTU). En la actualidad se utilizan tres tipos de tratamiento.

En primer lugar el *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). La BCG es una forma bacteriana atenuada relacionada con la bacteria que causa la tuberculosis. Aunque no se conoce con exactitud, el mecanismo de acción consiste en provocar una inflamación en la pared interior de la vejiga estimulando así el sistema inmunológico.

La BCG sigue representando la alternativa más eficaz de terapia intravesical para la profilaxis y el tratamiento del cáncer superficial de vejiga. La administración de BCG es eficaz para el tratamiento del CIS y la enfermedad papilar residual pudiéndose utilizar así mismo como agente coadyuvante tras la RTU en pacientes con tumor superficial recurrente.

El tratamiento se inicia a las 2-4 semanas tras la RTU y se prolonga seis semanas. La hematuria macroscópica y el riesgo de infección contraindican la instilación de BCG. Por este motivo, la cateterización debe ser atraumática y la administración debe hacerse por drenaje en declive³. La solución debe ser retenida durante al menos dos horas. El tratamiento con BCG generalmente es bien tolerado, aunque existe el riesgo de efectos adversos graves y potencialmente fatales (Tabla I)^{1,2,4}.

En segundo lugar la mitomicina C, un antibiótico antineoplásico que inhibe parcialmente la síntesis de ADN. Se instila una vez por semana durante 6-8 semanas en dosis de 20 a 60

Tabla I. Efectos adversos de la administración intravesical de BCG

Frecuencia	Efectos adversos
Muy frecuentes (> 10%)	– Cistitis, disuria, micción frecuente, hematuria – Síntomas de tipo gripal, fiebre, malestar/fatiga
Frecuentes (1-10%)	– Artralgia, artritis, mialgia – Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea – Neumonitis, anemia, escalofríos – Incontinencia urinaria, urgencia urinaria, infección de las vías urinarias, anomalías de la orina
Poco frecuentes (0,1-1%)	– Urticaria cutánea, citopenia, trombocitopenia – Hepatitis, aumento de los enzimas hepáticos – Piuria, contracción vesical, obstrucción uretral, retención urinaria – <i>Infección sistémica por BCG</i>
Raras (0,01-0,1%)	– Tos, epididimitis
Muy raras (< 0,01%)	– Alopecia, aumento de la sudoración – Mareos, cefalea, hipertensión, parestesia, conjuntivitis – Anorexia, confusión, somnolencia – Disminución del peso corporal, hipotensión – Bronquitis, disnea, faringitis, rinitis, linfadenopatía – Insuficiencia renal aguda – Balanopostitis, orquitis, prostatitis – <i>Lesiones granulomatosas</i>, lumbalgia, dolor torácico, edema periférico – Aumento de los antígenos específicos prostáticos

mg. Los efectos adversos más significativos son: cistitis, descamación palmar y exantema cutáneo⁷. Por último, la epirubicina, un antibiótico antineoplásico del grupo de las antracíclicas, que interfiere en la síntesis y función del ADN a través de su acción sobre la topoisomerasa II. Se administra en dosis de 50 a 80 mg semanales durante 4-8 semanas⁵.

Caso clínico

Varón de 70 años controlado en consultas externas de urología por tumor vesical superficial diagnosticado en noviembre 2001, motivo por el cual se le practicó una RTU, administrándole semanalmente un mes después y durante seis semanas 50 mg de epirubicina intravesical.

En mayo de 2003 se le volvió a practicar una RTU por tumor vesical múltiple y biopsias, diagnosticándose carcinoma papilar urotelial grado I/III limitado a la mucosa. Al cabo de un mes inició tratamiento semanal con 40 mg de mitomicina C durante seis semanas. En enero de 2004 se le practicó una citoscopia en donde se volvió a diagnosticar carcinoma urotelial. Al mes inició tratamiento semanal durante seis semanas con 27 mg de BCG (Immucyst BCG®).

En marzo de 2005 se le realizó un TAC abdominal para el control de la enfermedad urológica que mostró un aumento de la glándula suprarrenal derecha con lesión nodular de 3 x 2 cm, y un pequeño nódulo en la glándula suprarrenal izquierda. En el hígado se observó una lesión nodular del segmento VIII y en la aorta abdominal una dilatación aneurismática.

En abril tras la realización de una analítica, se decidió su ingreso para completar el estudio.

En los cuatro meses previos al ingreso, el paciente presentó una pérdida ponderal de aproximadamente 20 kg, con astenia, anemia, anorexia y febrícula ocasional.

Ante la sospecha de posible neoplasia subyacente se inició estudio para filiar la neoplasia primaria. Se realizó un TAC que descartó un proceso neofornativo pulmonar y pancreático, pero se evidenciaron ganglios paraesofágicos de tamaño patológico.

A comienzos de mayo se observó hepatomegalia, motivo por el cual se solicitó la realización de pruebas para la detección del virus de la hepatitis B y C (las cuales fueron negativas) y también se objetivó un deterioro progresivo de la función renal (creatinina inicial: 1,92 mg/dl, actual 3,7 mg/dl), una anemia progresiva (hemoglobina inicial 11,8 g/dl, actual 8,9 g/dl) y una colestasis con dilatación leve de la vía biliar intrahepática.

Ante la falta de evidencia de neoplasia pulmonar y pancreática, se planteó la posibilidad de neoplasia primaria a nivel de la glándula suprarrenal, y por ello se realizó un estudio de catecolaminas en orina y de hormonas en sangre. También se realizó una biopsia rectal para descartar amiloidosis, cuyos resultados fueron negativos.

Al mes del ingreso empeoró el estado general del paciente, motivo por el cual se solicitó un interconsulta a hematología para la realización de una punción de médula ósea (MO) y una biopsia hepática para descartar un linfoma.

Los resultados de la biopsia hepática mostraron la presencia de múltiples granulomas hepáticos no calcificantes; por ello se orientó el caso como enfermedad granulomatosa, indicando como diagnóstico más probable sarcoidosis, tuberculosis (TBC) o reacción granulomatosa sarcoidea asociada a linfoma. Para descartar esta última se le practicó una biopsia ganglionar

y de MO que confirmaron la existencia de granulomas sarcoideos en ambas muestras. Por ello se inició tratamiento con metilprednisolona 1 mg/kg/día intravenosa (i.v.).

Ante la mala respuesta al tratamiento con corticoides y el antecedente de la administración intravesical de BCG, se consideró como diagnóstico más probable la existencia de una bacilosis sistémica diseminada, iniciando tratamiento con rifampicina 600 mg/día e isoniazida 300 mg/día (cuya administración tuvo que ser endovenosa, dada la imposibilidad de la vía oral). Ese mismo día se inició también el tratamiento antibiótico con levofloxacino 250 mg/día i.v. y cloxacilina 1 g/4 h, debido a una sepsis por *Staphylococcus aureus* por colonización del catéter central, durante 8 y 6 días respectivamente.

A los dos meses del ingreso presentó disnea de forma brusca. La radiografía de tórax evidenció derrame pleural bilateral y condensación en ambos lóbulos, sugestivo de una mayor afectación torácica por micobacterias. Se practicó una toracocentesis, obteniendo un líquido de aspecto seroso con aumento de celularidad de predominio linfocitario. Por ello se inició tratamiento con piperacilina-tazobactam 4-0,5 g/12 h, para cubrir una posible neumonía intrahospitalaria sin conseguir ninguna respuesta, siendo *exitus* a las pocas horas.

Tras el fallecimiento se recibieron los resultados de las muestras del hígado y ganglio intraabdominal remitidos para el estudio de micobacterias por reacción en cadena de la polimerasa (RCP), los cuales fueron negativos.

Comentario

La BCG es el tratamiento de elección en pacientes con alto riesgo de recurrencia (recidiva y progresión del 70 y 30% respectivamente), y en el tratamiento del CIS. La respuesta completa promedio en CIS y tumor vesical es del 76 y 60% respectivamente. En el tratamiento profiláctico tras la RTU se reduce la recurrencia en un 40% (en el caso de la mitomicina C varía entre el 19-42%)^{1,3,6,7}.

La complicación más importante que presenta la administración de BCG es la mayor frecuencia y gravedad de reacciones sistémicas en comparación con otros fármacos quimioterápicos (mitomicina, epirubicina)^{2,3}. Entre un 3-5% de los pacientes desarrollan reacciones adversas sistémicas, que incluyen fiebre, pneumonitis, hepatitis y sepsis⁸. Lamm y cols. publicaron una revisión en la que incluían 1.278 pacientes que habían recibido como tratamiento para el cáncer de vejiga BCG intravesical; 91% de los pacientes presentaron cistitis, 3,9% fiebre, 1,3% prostatitis granulomatosa, 0,9% pneumonitis o hepatitis⁹.

Los síntomas de una reacción sistémica por BCG pueden aparecer hasta pasado más de un año después de finalizado el tratamiento intravesical. Marans y Bekirov publicaron un trabajo en el cual un paciente que recibió BCG para tratar un carcinoma de vejiga, presentó una hepatitis granulomatosa al cabo de 21 meses de finalizado el tratamiento¹⁰.

La profilaxis con isoniazida no reduce los efectos adversos de la BCG. En varios estudios se ha demostrado que no queda clara su protección frente a la infección sistémica tras la administración intravesical^{2,7}.

La RPC tiene sensibilidad, especificidad y valor predictivo (positivo y negativo) limitados para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar. La eficiencia del método mejora cuando se realiza con muestras de líquido cefalorraquídeo. Las causas de falsos negativos son: bajo número de bacilos en la muestra,

presencia de sustancias inhibidoras del enzima Taq polimerasa, mutaciones en las regiones donde se alinean los iniciadores y la ausencia del fragmento de ADN a amplificar^{11,12}.

En nuestro caso se solicitó la realización de la necropsia, que confirmó la existencia de una enfermedad granulomatosa diseminada con afectación pulmonar, mediastínica, hepática, de MO, próstata, múltiples territorios ganglionares y del sistema nervioso central, que fue la causa del fallecimiento.

E. Fernández Cañabate, M. Longoni Merino

*Servicio de Farmacia.
Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona*

Bibliografía

1. Malkowicz SB. Manejo del cáncer superficial de vejiga. En: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editores. Campbell Urología. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 3045-65.
2. Celaya MC, Buil P, Garjón J, Espeja M, Martínez C. Evaluación de las reacciones adversas y la eficacia de la mitomicina y la BCG en el tratamiento intravesical del cáncer superficial de vejiga. Farm Hosp 1997; 21: 137-42.
3. Lamm DL, Van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol 1992; 147: 596-600.
4. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. J Urol 2003; 169: 90-5.
5. Gamundi MC, editora. Medicamentos citostáticos. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2003.
6. Sylvester RJ, Van der Meijden APM, Witjes JA, Kurth K. Bacillus Calmette-Guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2005; 174: 86-92.
7. Van der Meijden APM, Brausi M, Zambon V, Kirkels W, De Balcourt C, Sylvester R, et al. Intravesical instillation of epirubicin, Bacillus Calmette-Guérin and Bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid for intermediate and high risk TA, T1 papillary carcinoma of the bladder: a european organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized phase III trial. J Urol 2001; 166: 476-81.
8. Iantorno R, Nicolai M, Storto ML, Ciccotosto C, Cipollone G, Mastropiriano G, et al. Miliary tuberculosis of the lung in a patient treated with Bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. J Urol 1998; 159: 1639-40.
9. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispin RG. Complications of Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1.278 patients with bladder cancer. J Urol 1986; 135: 272-4.
10. Marans HY, Bekirov HM. Granulomatous hepatitis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder carcinoma. J Urol 1987; 137: 111-2.
11. Tuncer S, Tekin MI, Özen H, Bilen C, Ünal S, Remzi D. Detection of Bacillus Calmette-Guérin in the blood by the polymerase chain reaction method of treated bladder cancer patients. J Urol 1997; 158: 2109-12.
12. Kato Maeda M, Bobadilla del Valle M, Martínez Gamboa A, Hernández Cruz A, Ramírez Mora I, Cerón Enríquez N, et al. Eficacia e impacto de la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar. Rev Invest Clin 2002; 54: 509-14.