

The background of the slide is a microscopic image of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) bacteria, which are rod-shaped and arranged in chains. The image is in shades of blue and purple, with a dark blue rectangular box in the center containing the title text.

**COMPLICACIONES DE LA
INMUNOTERAPIA
CON
INSTILACIONES
ENDOVESICALES
CON BCG**

JOSE FERREIRO CELEIRO
RESIDENTE DE MI
HOSPITAL SAN AGUSTIN DE AVILES





RESUMEN:

- *Introducción*
- *3 casos clínicos*
- *Patogenia*
- *Epidemiología*
- *Manifestaciones clínicas*
- *Dx*
- *Tto*
- *Prevención*
- *Contraindicaciones*

INTRODUCCION:

- La instilación endovesical de BCG (bacilo Calmette-Guerin), que es una *cepa viva atenuada de *Micobacterium bovis**, es utilizado como un tto eficaz en el cáncer superficial de vejiga.
- Aunque no está definida la dosis más idónea, se precisa como *mínimo 10^6 UFC* para lograr un efecto antitumoral.
- BCG se administra junto con 50cc suero salino estéril en la vejiga a través de un catéter y manteniéndolo hasta 2 horas, con eliminación miccional domiciliaria.
- En general es *bien tolerado*, pero pueden surgir complicaciones locales como sistémicas.



Albert Calmette
(1863-1933)



Jean-Marie Camille Guérin
(1872-1961)

- 1904, Calmette-Guerin estudiaron una serie de bacilos tuberculosos virulentos de los bóvidos, trataron de *volver avirulenta* esta cepa.
- 1929, Pearl objetiva que el bacilo tuberculoso tenía *propiedades antitumorales*.
- 1976, Morales utilizo por 1ª vez como *inmunoterapia* cancer vesical.

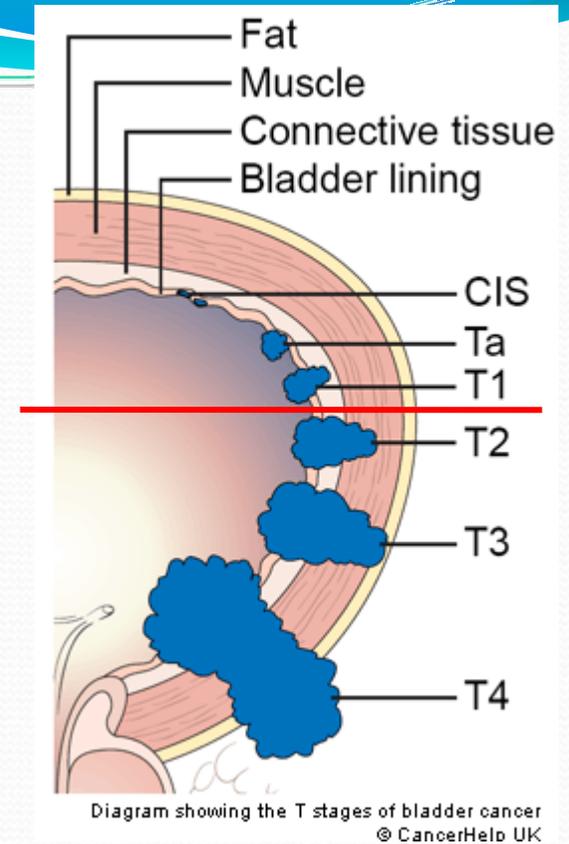
- Tratamiento *carcinoma in situ* vesical, tumores *superficiales* de grado III, tumores *residuales* después de la resección incompleta de los mismos, como *prevención* de la recidiva tumoral (aparición de nuevos tumores) o de la progresión (tumor mas avanzado).

- Se ha visto que *retrasa* la progresión tumoral a estadios mas avanzados, *disminuye* la probabilidad de la necesidad de un futuro cistectomía, y *mejora* la supervivencia.

- T1 sin tratamiento complementario alcanza recidivas del **70 %**. Con tratamiento complementario el índice de recidivas desciende al **40 %**.

- El 10-20 % de los tumores superficiales progresan a lo largo de su evolución, a pesar del tratamiento, a tumores profundos.

- Pronóstico: Bueno. 70-80 % de supervivencia en 5 años.



CASO CLINICO 1:

- Hombre 63 años enviado a urgencias desde la C.Ext de Urología, por disnea y desorientación a las 24 horas de recibir la última dosis de BCG endovesical por una neoplasia vesical superficial (carcinoma in situ).
- Había recibido inicialmente 6 dosis semanales y posteriormente cuatro dosis (una dosis cada 3 meses), en total 10 dosis, con el objetivo de completar hasta 2 años.

- Al llegar estaba consciente, agitado, con dificultad para mantenerse de pie, negando sintomatología. Su esposa refiere que se había quejado de un dolor torácico, tos, dolor abdominal, diarrea y vómitos.
- Como antecedentes personales: NAMC, neoplasia vesical, gastritis, HTA. No tto habitualmente.
- A la exploración física presentaba palidez, cianosis y taquipnea, TA 80/50, FC 110 lpm, T 40°C, Pulsioximetría: 87% basal.
- A la exploración física no se objetivaba ningún hallazgo, salvo neurológicamente destacaba desorientación tanto en tiempo, espacio y persona.

- Pruebas complementarias: Gases arts: pH 7.45, paCO_2 24mmHg, pO_2 59mmHg, bicarbonato 17mEq/L.
- Se colocó una mascarilla de oxígeno con bolsa reservorio 100%, aumentando la pO_2 hasta 68mmHg.
- Hemograma: leucocitosis con desviación izqda
- BQ: destaca Creat 4mg/dL, AST 192 U/L, BR 4,5mg/dL.
- Orina: leucocituria y hematuria.
- Rx Torax: normal. EKG : RS a 110 lpm.
- Hemocultivos y urinocultivo recogidos, se inicia ceftriaxona 1g iv, y se traslada a la UCI.

Acude a urgencias
remitido por el urólogo

Traslado UCI: IOT Y VMI, HBPM, genta+ceftriaxona, INH+ RIF, drogas VA,
Eco AP: N y TAC TAP: infiltrados pulmonares parenquimatosos bilaterales

Febril con deterioro clínico. Urinocultivos negativos hasta
ahora.
Se decide iniciar tto corticoides.

Mejoría
clínica

24hrs

Día 2

Día 3

Día 6

Día 8

Día 25

Se retira VMI

Consciente y orientado con
estabilidad hemodinámica, se
suspende las drogas
vasoactivas y esteroides

Alta hospitalaria

Durante estancia: urinocultivo y hemocultivos
negativos, biopsia de medula ósea con granulomas
caseificantes, biopsia renal con nefritis intersticial
aguda en probable relación con la toma de
rifampicina, VIH negativo, CD4 252.

- *A los 7 días* sufre una PCR.
- *Autopsia:* TEP en probable relación con la prolongada inmovilización hospitalaria, objetivando granulomas caseificantes extensas en ambos pulmones, próstata y epidídimo dcho. No se objetivó granulomas en medula ósea.. No hubo signos de cancer vesical. No se aisló micobacterias.
- Al haber acudido para recibir la última dosis de BCG, había comentado al urólogo que desde hace 5 días había palpado una *masa testicular dcha*, que no se evaluó ni se solicitó una ecografía.

CASO 2:

- Hombre 62 años, NAMC, DM2 a tto con ADO, HTA, IAM anterolateral con colocación de un stent DA en '99 y re infartó en '07.
- Dx de neoplasia vesical (tipo carcinoma papilar urotelial no invasivo de bajo grado) en Junio '07, con RTU en Diciembre '07, con nueva RTU en Mayo '08 por recidiva.
- Inicia tto con BCG (4 sesiones: 1,8,15,22 de Julio '08)

- 48hrs tras 4º y última instalación comienza con escalofríos, fiebre persistente, vómitos y diarrea, por lo que acude a urgencias.
- Al llegar presenta hipotensión con fiebre por lo que se recoge hemocultivos y se inicia sueroterapia y antibioterapia con ceftriaxona. Dada la situación de shock séptico con fallo agudo de 4 órganos: hemodinámica, renal (creat 5,04mg/dL), hematológico y hepático, se ingresa en UCI.
- COC, eupneico, exploración física normal.

Serología: B inmune, A y C -

- ANA-
- HC-, UC-, Cultivo Lowenstein -, citología - para malignidad.
- TAC abdominopélvico: normal
- TAC tórax normal
- EcoTT: hipoquinesia septo apical, función sistólica conservada, no endocarditis
- Ureterocistoscopia: normal

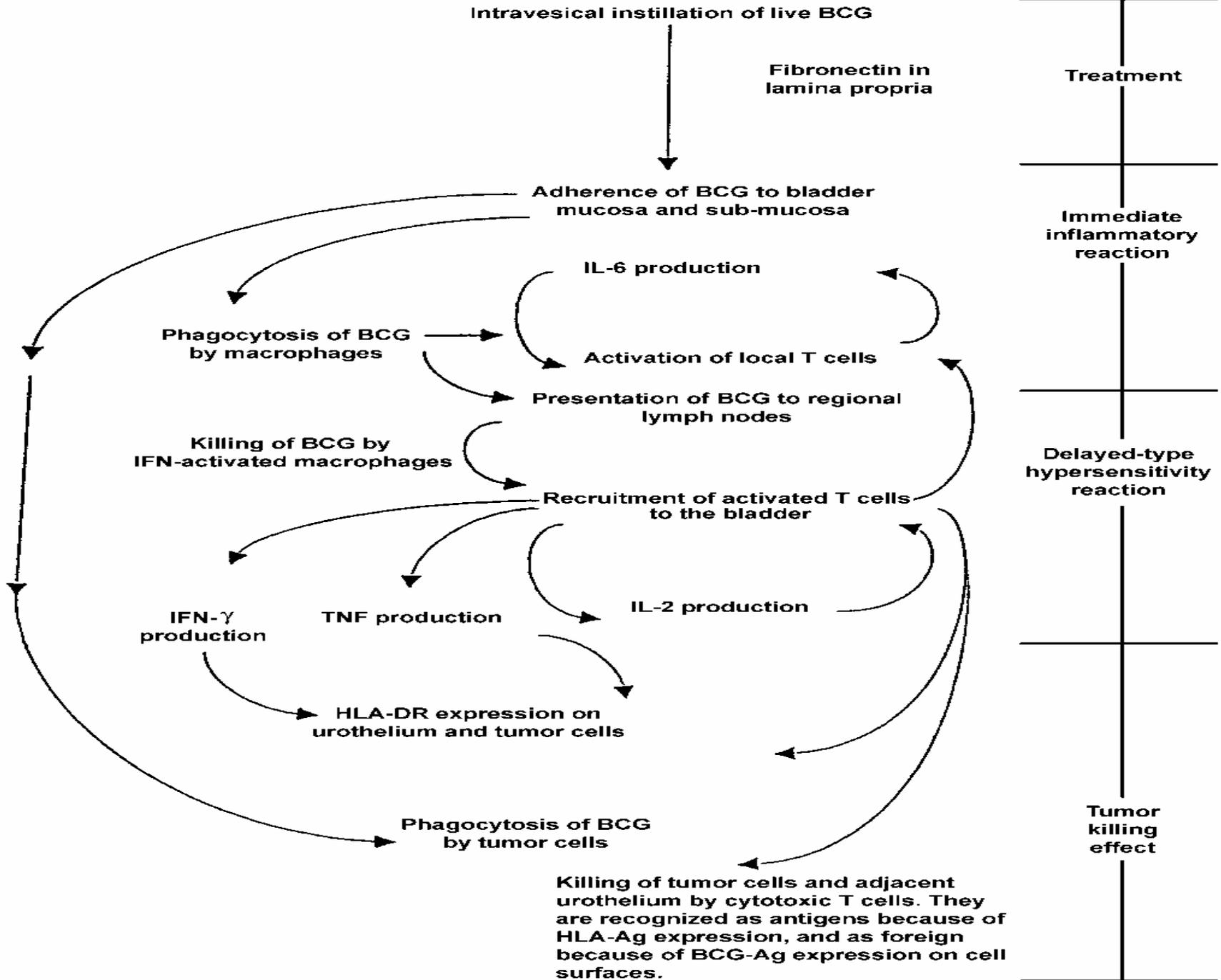
- Fallo hemodinámica precisando drogas vasoactivas.
- Alteración de la función renal, con diuresis mantenida, corrigiéndose al alta creat 0,91.
- Tto con ceftriaxona, buena evolución, sin leucocitosis, PCR en descenso.
- Destaca analíticamente, alt PFH durante el ingreso en UCI, BR 3.2, GPT 139 (no se puso tto TB).
- Alta de la UCI a los 4 días a planta.
- 11 días tto ceftriaxona.
- En planta se inicia tto etambutol, rifater, hidroxil.
- Se suspende y se pauta Rifinah: 300mg 2cp/d.

CASO 3:

- Hombre de 62 años, NAMC, como único antecedente de interés una neoplasia vesical dx en Marzo 2008 con RTU e instilaciones de BCG sin complicaciones, ultima sesión hace 8 días.
- Acudió a su MAP por dolor y hinchazón en la rodilla dcha, acompañado de febrícula coincidiendo con la ultima dosis de BCG. Le pauto un ATB y le remitió a Qx vascular que descarto una TVP. Al no mejorar acude a urgencias, donde se ingresa para descartar una artritis séptica, realizando una artrocentesis que no se confirma (leucos 84,000cels/mm³ con 99% PMN, glu 88, prots 60), con cultivos LS negativos. Posteriormente comienza con una artritis de la muñeca izqda y después de la dcha.
- Se inicia tto con AINES con buena evolución clínica.

PATOGENIA:

- El mecanismo por lo cual se producen las complicaciones infecciosas de la BCG *no está claro*.
- Hay discusión sobre si es por una *respuesta de hipersensibilidad*, a su favor la producción de granulomas, la ausencia de la identificación de organismos, y la respuesta a glucocorticoides junto con tto antituberculoso.
- También se postula que es por un *proceso infeccioso*, a su favor el aislamiento de microorganismos en distintos tejidos, siendo difícil aislar el BCG por su escaso y lento crecimiento en cultivos. Así los organismos acceden a través de la interrupción de las células epiteliales uroteliales al tejido linfático y a la sangre. Las manifestaciones a distancia podrían ser por la diseminación inicial o por la reactivación de la infección tras una alteración del estado inmune del huésped.



- La activación inmune *puede persistir* meses. Hay estudios donde BCG fue detectado en muestras urinarias post tratamiento: 96% (a las 2hrs), 68% (al día) y 27% (tras una semana).
- Incluso hasta 1 año en 4-38%, demostrado obteniendo DNA ribosomal en biopsias de la pared vesical y utilizando técnica PCR.
- La persistencia de BCG en la vejiga puede facilitar continuidad en la activación inmune, y además puede aumentar el riesgo de infección sistémico tardío.

EPIDEMIOLOGIA:

- Complicación *leve* más frec son disuria y polaquiuria (70%), hematuria (23%) y fiebre autolimitado (25%).
- Complicaciones *severas* son raras, la *mas frecuente* es la fiebre (3%), neumonitis, prostatitis, artralgia, epididimitis, sepsis, rash, obstrucción ureteral, absceso renal y citopenia.
- *No hay diferencias en la incidencia* de complicaciones según el tipo de complicación ni dosis.
- Controversia según la utilización de *esteroides* en pacientes tratados con BCG.
- *Sepsis y mortalidad* suelen estar en relación con errores en su administración como puede ser un sondaje traumático, administración demasiado pronto tras la RTU, o el tto durante una ITU. Se estima que sepsis ocurre 1:15,000 pacientes tratados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

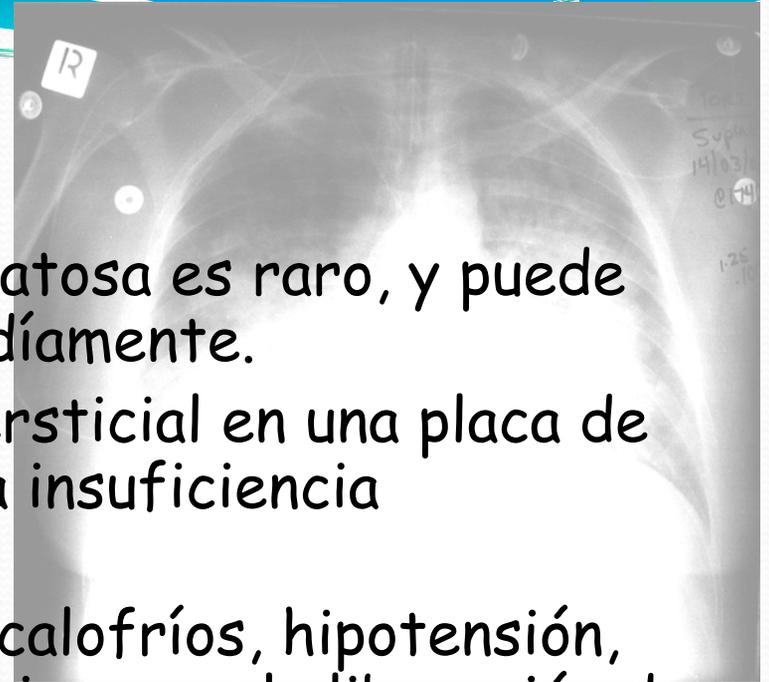
Localizadas:

- ***Síntomas miccionales irritativos autolimitados:*** desarrollan en la mayoría de pacientes tras 2-4 hrs síntomas como disuria y poliuria. También febrícula con malestar general, sobre todo en pacientes tratados con instilaciones previamente.
- ***Diseminación a estructuras genitourinarias :*** ulceración granulomatosa de la glándula peneana, prostatitis granulomatosa, orquiepididimitis.
- Es difícil distinguir infección por BCG de una infección por otro germen. Es problemático ya que hasta un 20% desarrollan una ITU por otro germen durante su tratamiento. ***Así que se debe sospechar al recibir tto con BCG.***

Sistémicas:



- **Artritis** : artralgia es lo más frecuente, y se debería hacer un DD con una *artritis reactiva* ó con una *artritis séptica*. Se debería realizar una artrocentesis analizando recuento y formula celular, pedir cristales, tinción gram, cultivos para bacterias/BK y micobacterias, se puede realizar un PCR de *M.bovis*. Suelen ser bien controladas con la suspensión de la inmunoterapia con BCG y la toma de AINES.
- **Osteomielitis** : la mayoría afectan la columna. Presentan lumbalgia y si esta comprometido la medula espinal puede dar afectación motora. Puede producirse un absceso del psoas causando dolor en la cadera y imposibilita la extensión de MMII. Puede afectar tejido óseo que no sea columna, como tejido peri protésico de una cadera.
- **Otras** : FOD, aneurismas micóticos, endoftalmitis.



- **Hepatitis** : la hepatitis granulomatosa es raro, y puede aparecer precozmente como tardíamente.
- **Neumonitis** : patrón miliar o intersticial en una placa de tórax. Puede progresar hacia una insuficiencia respiratoria.
- **Sepsis o "BCGosis"** : fiebre, escalofríos, hipotensión, CID y fallo respiratorio. Se relaciona con la liberación de una "tormenta" de CK. Suele ser de aparición precoz tras la administración del tto, también se ha descrito casos tardíos donde se reactiva un foco latente con el uso de esteroides. El efecto sistémico más severo y afortunadamente menos frecuente, que puede ser mortal (se han registrado 11 casos fatales en la literatura mundial).

DIAGNOSTICO:

- *Sospecha clínica* por relación temporal.
- Recoger una *muestra* para BK, cultivo Lowenstein
- PCR para el DNA de Micobacterias..hoy por hoy no útil, al no ser una técnica estandar.



© Original Artist
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com

TRATAMIENTO:

- *Sintomatología leve como disuria y febrícula solo requieren analgésicos, suele resolverse a las 48hrs.*
- *Fiebre aguda hasta 39° no significa infección por BCG. Es difícil distinguirlo de un proceso no infeccioso. Es aconsejable ingresar estos pacientes para observación. Se puede tratar empíricamente con una quinolona hasta establecer la etiología, ya que cubre la mayor parte de ITU no por BCG y tiene actividad contra la micobacterias.*

- *Fiebre en picos con sudoración nocturna que persiste mas de 2 semanas*: Se recomienda iniciar tto antituberculosa. Pacientes con una infección diseminada deberían ingresar para tratarlos, con o sin esteroides.
- Los pacientes que desarrollan complicaciones infecciosas que indican el inicio de tto tuberculostatico no deberían recibir más instilaciones de BCG en el futuro.

Tto tuberculostatico:

- *Cistitis moderada-severa persistente mas de 48hrs tras una instilación :*
fluoroquinolona (levofloxacino 500mg OD) o INH (300mg OD).
 - Si síntomas persisten tras 1-2 semanas de tto: continuar con INH , y añadir rifampicina (600mg OD).
 - Si hay una buena respuesta: se continua 2 semanas más
 - Si no hay una buena respuesta: continuar hasta 3 meses.
 - En casos refractarios: entre antibióticos se puede dar una pauta corta y en descenso de esteroides durante 2-3 semanas.
- *Infección extravesical : INH (300mg OD) + rifampicina (600mg OD) durante 3-6 meses, dependiendo de la severidad de los síntomas y órganos afectados. La respuesta al tto puede tardar días o semanas.*
- *Sepsis o infección diseminada : INH (300mg OD) + rifampicina (600mg OD) durante 6 meses.*
- *Si toxicidad hepática : alternativas con etambutol, amikacina, fluoquinolonas.*

- Glucocorticoides.

PREVENCIÓN:

- ISN
- Ofloxacino
- Posponer instilaciones hasta dentro de unas semanas en pacientes con: sondaje traumático, cistitis existente, hematuria macroscópica persistente tras la RTU.
- Reducir la dosis de BCG de 0,25-0,5 de la dosis, puede disminuir toxicidad y así los efectos locales. Una dosis inferior reducía la eficacia de la prevención de recurrencias neoplasias.
- Reducir dwell time a 30m
- Aumentando el intervalo entre dosis, cada 2 semanas.

CONTRAINDICACIONES :

- TB activa
- Evidencia previa o actual de una reacción sistémica a la BCG
- Fiebre
- ITU no tratada
- Cateterización traumática
- Tto inmunosupresor

ACTITUD ANTE COMPLICACIONES :

- Fiebre <48hrs: continuar.
- Fiebre >48hrs: posponer, suspender.
- Cistitis <48hrs: continuar.
- Cistitis severa o > 4d: posponer, disminuir dosis, suspender.
- Hematuria: posponer.
- Artralgias: posponer, disminuir la dosis.
- Artritis severa: suspender.
- Sepsis por Micobacteria: suspender.
- Orquitis: suspender.
- Prostatitis granulomatosa sintomático: posponer

TEN CUIDADO



