

## Complicaciones del tratamiento con BCG en los tumores superficiales de vejiga(\*)

DRS: DELGADO PEREIRA, H.(\*\*) HERRERO FRATELLI, R. (\*\*\*)

### INTRODUCCION

En la actualidad el uso de BCG intravesical para la profilaxis y el tratamiento del carcinoma de células transicionales y del carcinoma in situ de la vejiga ha tenido gran difusión y existe una amplia experiencia sobre sus buenos resultados, que superan a los obtenidos por otros agentes inmunoterápicos y quimioterápicos de uso intracavitario. El fácil acceso a la droga y su bajo costo son también elementos a tener en cuenta cuando hacemos un plan de tratamiento.

Recordamos que en este procedimiento manejamos bacilos vivos atenuados y no estamos exentos de complicaciones con su uso y si bien pueden ser variadas, estadísticamente llegan al 5% en los pacientes tratados, cifra exigua frente a los beneficios logrados, pero debemos extremar las precauciones en la selección de los enfermos, en la calidad y dosis de la vacuna y en el desarrollo y cuidado del procedimiento para lograr los mejores resultados con los mínimos riesgos de complicaciones.

Podemos por su jerarquía establecer 3 clases de complicaciones:

1. Trastornos banales.
2. Complicaciones menores.
3. Complicaciones mayores.

(\*) Trabajo del Servicio de Urología del Hospital Central de FF.AA. de Montevideo - República Oriental del Uruguay. Presentado en el V Congreso Uruguayo y XV Jornadas Rioplatenses de Urología.

(\*\*) Jefe de Servicio-Profesor Agregado de Urología - Facultad de Medicina de Montevideo - Uruguay.

(\*\*\*) Medico Asistente de Urología  
Ex-Asistente de la Catedra de Urología - Montevideo - Uruguay  
Gargá de Zuñiga 2245 Ap. 606 - Montevideo - Uruguay

### COMENTARIO

#### 1. Trastornos banales.

La instilación del BCG intravesical provoca una reacción inflamatoria de hipersensibilidad en la pared de la vejiga que es justamente el efecto deseado y a partir de ella se desencadena la acción antitumoral. Esa inflamación provoca algunos trastornos que son frecuentes pero que generalmente no son de gran intensidad y ceden habitualmente a las 24 horas. A diferencia de los quimioterápicos que provocan citotoxicidad en toda la mucosa vesical, el BCG actúa exclusivamente sobre la célula tumoral hasta lograr su necrosis.

Los síntomas pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento pero son más frecuentes a partir de la tercera instilación. Su forma de presentación más habitual es con sensación de elevación térmica pero que no pasa de ser una moderada febrícula, escalofríos, polaquiuria, ardor y tenesmo vesical. Se les indica reposo, antitérmico, purídium y anticolinérgicos, cediendo el cuadro en pocas horas.

#### 2. Complicaciones menores.

El BCG por sus bacilos vivos pueden producir una infección tuberculosa local, regional o sistémica, pero el organismo mantiene su sensibilidad a los antibióticos específicos. La infección puede ser a bajo ruido y difícil de diagnosticar si no se piensa en ella.

La **Cistitis** es la complicación más frecuente y según algunas estadísticas puede llegar al 90% de los pacientes tratados. La inmunostimulación y la infiltración local con linfocitos y otras células activas en la pared vesical se asocian al aumento de frecuencia miccional y disuria. Ella aparece también con mayor frecuencia después de la tercera instilación y puede aumentar en las siguientes

asociada a chuchos de frío y temperatura elevada. La **hematuria** se asocia frecuentemente a la cistitis y aparece en un tercio de los pacientes tratados con BCG. Se debe suspender el tratamiento mientras persista por el riesgo de que aumente la absorción del BCG y provoque una toxicidad sistémica. Si la cistitis y la **fiebre**, continúan se aconseja después de las 48 horas hacer Isoniacida 300 mgs. diarios y hasta que se logre la mejoría de los síntomas.

Si las cistitis importantes se repiten con las siguientes instilaciones se recomienda hacer 300 mgs de Isoniacida 1 día antes y hasta 3 después. No es aconsejable usar sistémicamente como profiláctica a la Isoniacida por su hepatotoxicidad y porque disminuye el efecto antitumoral del BCG.

### 3. Complicaciones mayores.

Más del 95% de los pacientes toleran bien el BCG. La **Fiebre** 3% es la complicación más frecuente y generalmente desciende en 2 o 3 días con antitérmicos e hidratación. Ante la sospecha por su persistencia de que esté cursando una infección sistémica o una reacción anafiláctica por la vacuna, el paciente debe hospitalizarse, hidratarlo y hacer Isoniacida 300 mgs y Rifampicina 600 mgs. diarios hasta mejorar.

**La prostatitis granulomatosa** (0.9%) aparece hoy en día con una incidencia mayor al conocer mejor esta complicación, lo que se avala con el hecho de encontrar en las biopsias de la próstata de los pacientes tratados con BCG, el 40% de positivos. Muchos enfermos son asintomáticos pero puede sospecharse la prostatitis con la realización periódica de un tacto rectal, otros tienen una sintomatología clara y llegan a la retención de orina. En los asintomáticos se aconseja no hacer tratamiento específico, pero a los que presentan trastornos hay que indicar Isoniacida y Rifampicina durante 3 meses. Es muy difícil aclarar el diagnóstico diferencial con el cáncer prostático por la clínica y debemos recordar que el P.S.A. se eleva con el uso del BCG intravesical, lo que hace muchas veces complejo el diagnóstico, debiendo recurrirse a la punción biopsica de la próstata.

**Neumonitis o hepatitis** aparecen en el 0.7% de los pacientes tratados con BCG, **la leucopenia** en el 0.1% y todos ellos traducen una infección sistémica aunque no se encuentre el germen responsable. Debe tratarse como una lesión tuberculosa con Isoniacida y Rifampicina durante 3 a 6 meses.

**La sepsis** (0.4%) es la más grave de las complicaciones y aparece a consecuencia de una instilación de BCG intravesical y puede ser fatal. La absorción masiva de la vacuna y las defensas orgánicas disminuídas son los elementos desencadenantes. Por ello debemos ser muy cuidadosos en la elección del paciente a instilar y en el desarrollo del

procedimiento tratando siempre de evitar maniobras que puedan abrir puertas para la absorción del germen en forma masiva.

Se estima que hay una muerte en 50 millones de personas usando el BCG como profilaxis de la tuberculosis y una cada 12.500 pacientes en los que se ha usado el BCG para el tratamiento del cáncer vesical. La muerte es consecuencia de una sepsis o de un shock anafiláctico y siempre secundaria a la absorción masiva del bacilo de Koch, el que puede ser identificado en dos tercios de estos pacientes.

Nunca debemos instilar el BCG en pacientes con cistitis, hematuria, fiebre o luego de una maniobra traumática, una cistoscopia, una biopsia vesical o una resección transuretral de un tumor vesical o de la próstata. En estos casos se aconseja esperar no menos de una o dos semanas para instilar al paciente de nuevo.

El diagnóstico de sepsis se hace casi siempre con facilidad, sobre todo si pensamos en esa posible complicación y estamos atentos. No se diferencia mayormente de una sepsis a gram negativos y sus rasgos más salientes son:

1. Fiebre elevada
2. Chuchos de frío.
3. Hipotensión arterial.
4. Obnubilación.
5. Coagulación intravascular diseminada.
6. Leucopenia.
8. Ictericia.

Los cultivos de orina y sangre son habitualmente negativos en el comienzo de la sepsis y el tratamiento debe iniciarse con la sospecha clínica, esperar hasta la confirmación del germen puede ser fatal. Es conveniente estar cubierto contra la infección a gérmenes Gram negativos indicando Ampicilina y Gentamicina. Esta es activa también contra el BCG pero generalmente no es suficiente, por lo que debemos indicar también la medicación específica con Isoniacida (300mgs) y Rifampicina (600 mgs) diarios. Si la infección pesiste o se agrava hacemos también Ethambutol (1.200 mgs. diarios). En algunos casos puede estar indicado el uso concomitante de Corticoides.

Esta grave complicación diagnosticada precozmente y tratada con la medicación y cuidados apropiados mejora y cura en un alto porcentaje de los casos. Insistimos en la precocidad del tratamiento específico con la sospecha clínica de sepsis tuberculosa.

Pueden presentarse **reacciones alérgicas** frente al BCG, rash cutáneo (.3%), artritis y artralgias migratorias (0.5%). Si son de poca entidad, no hacerles nada, pero si son persistentes o intensas se indica Isoniacida y antihistamínicos, suspendiendo el tratamiento con BCG, si no se logra una buena remisión de los síntomas.

**Las epididimitis y orquitis** (0.4%) son también observadas y responden habitualmente a la Isoniacida, en pocos casos se debe recurrir a la Rifampicina. Son de fácil diagnóstico.

Los abscesos renales pueden ser secundarios a un reflujo vésico ureteral, por ello en presencia de esta patología congénita no se debe inciar el BCG.

La obstrucción ureteral (0.3%) tiene frecuentemente como factores predisponentes al C.I.S. o el reflujo vésico ureteral y mejoran con la terapeutica habitual. Se debe pensar también en la posibilidad de que la obstrucción pueda estar originada en un tumor del ureter.

En nuestra modesta experiencia las complicaciones más frecuentes fueron la cistitis, la fiebre y la hematuria. No tuvimos ningun caso de sepsis ni otra de las complicaciones mayores.

Lo importante es saber que el uso del BCG intravesical no está exento de riesgos, pensar en las complicaciones posibles para iniciar precozmente el tratamiento indicado y sobre todo tener sensatez y conocimiento adecuado del tema para resolver cuando se detiene o se prosigue con el BCG y a qué enfermos les podemos proporcionar el indudable beneficio del procedimiento con los menores riesgos posibles.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Aquilo, F. y col. Intravesical BCG in 200 patients with superficial bladder carcinoma. 22 Cong. Soc. Int. Urol., 209, 1991.
2. Becich, M. y col. Internalization of bacile Calmette-Guérin by bladder tumor cells. J. Urol. 145: 1316, 1991.
3. Boehle, H. y col. Elevations of cytoquines, interleukin-1, interleukin-2 and tumor necrosis factor in the urine of patients after intravesical bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. J. Urol. 144:59,1990.
4. Böhle, A. y col. Immunohistological findings in patients with bladder carcinoma after intravesical treatment with BCG. 21 Cong. Soc. Int. Urol., 56, 1988.
5. Brosman, S. Experience with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder cancer. J. Urol., 128: 27'1982.
6. Brosman S. The use of Bacillus Calmette - Guerin immunotherapy. Urol. Clin. of N. Amer. 19: 557, 1992.
7. Brosman S. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol. Clin. of N. Amer. 19'557,1992.
8. Cohelo, H. y col. Intracavitary BCG in bladder tumors. 21 Cong. Soc. Int. Uro. 54,1988.
9. De Bruyne, F. y col. BCG-RIVM versus Mitomycin C intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer. Urology 31: 21,1988.
10. Dehaven J. y col. Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guerin toxicity. J. Urol. 147: 738,1992.
11. Deresiewicz, R. y col. Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical Bacillus Calmette -Guerin. J. Urol. 144:1331,1990.
12. Flamm, J. y col. Adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy in primary superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Br. J. Urol. 67: 70, 1991.
13. Friedell, G., Solloway, M. Tumores superficiales de vejiga. Elección de la terapia inicial. Cancer 60: 496,1987.
14. Haaf, E., Catalona W. Detection of interleukin-2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. Urol., 136: 970, 1986.
15. Jakse, G. y col. BCG Treatment in TIS of the urinary bladder. 22 Cong. Soc. Int. Urol., 209,1991.
16. Jauhiainen, K. y col. Immunotherapy (BCG) vs Chemotherapy (MMC) in intravesical treatment of superficial urinary bladder cancer. 21 Cong. Soc. Int. urol. 54,1988.
17. Lamm, D. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. Urol. Clin. of N. Amer. 19' 565, 1992.
18. Lamm, D. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol. Clin. of N. Amer. 19:573, 1992.
19. Lamm, D., Morales, A. y col. Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J. Urol. 147' 596, 1992.
20. Martinez Piñeiro y col. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa. A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. J. Urol 143: 502, 1990.
21. Morales, A. y col. Intracavitary Bacillus Calmette-Gurin in the treatment of superficial bladder tumors. J. Urol. 116: 180, 1976.
22. Morales, A., Nickel, C. Immunotherapy for superficial bladder cancer. Urol. Clin of N. Amer. 19: 549, 1992.
23. Morales, A. Improvements in the use of BCG for superficial bladder cancer. 21 Cong. Soc. Int. Urol., 53, 1988.
24. Morales, A. The production of lymphokines following BCG therapy. J. Urol. 144: 1246, 1990.
25. Mukamel, E. y col. Clinical and pathological findings in prostates following intravesica Bacillus Calmette-Guerin instilations. J. Urol. 144: 1399, 1990.
26. Oates, R. y col. Granulomatous prostatitis following intravesical Bacillus Calmette-Guerin. J. Urol. 140: 751, 1988.
27. Pryor, K. y col. In vitro effects of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and cytokines on bladder cancer. 22 Cong. Soc. Int. Urol. 210, 1991.
28. Sargent, E. y col. Immunotherapeutic alternatives in superficial bladder cancer. Urol. Clin. of N. Amer. 19: 581, 1992.
29. Schamhart, D. y col. The cytokine network during BCG therapy: a model. 22 Cong. Soc. Int. Urol. 210, 1991.
30. Schidt, J. Intravesical BCG for superficial bladder cancer. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 55, 1988.
31. Steg, A. y col. Management of superficial tumor and carcinoma in situ of the bladder with intravesical BCG. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 54, 1988.
32. Stricker, P. y col. Immune factors and intravesical BCG. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 44, 1988.
33. Suzuki, T. y col. Histological effect of intravesical BCG therapy on transitional cell carcinoma of the bladder. 21 Cong. Soc. Int. Urol. 55, 1988.