

**COMPLICACIONES DE LA INMUNOTERAPIA
ENDOVESICAL CON BCG****COMPLICATIONS OF ENDOVESICAL
IMMUNOTHERAPY WITH BCG**

Dres. Frattini, G.*; Fernández Monteverde, H.; Nigro, M.; D'Auria, M.; Lorenzo, H.; Castorina, A.

RESUMEN: *Veinte años han pasado desde que Morales comunicara los primeros resultados del uso de BCG como tratamiento del cáncer superficial de vejiga⁽¹⁾.*

Desde entonces varias cepas del bacilo han demostrado ser de utilidad en la profilaxis de recidivas y son aceptadas como la terapia más eficaz para el carcinoma in situ⁽²⁻⁴⁾.

A diferencia de los agentes quimioterápicos comúnmente utilizados, el bacilo Calmette Guérin es un organismo vivo, y, aunque su virulencia está altamente atenuada, puede producir efectos regionales o sistémicos muy diferentes a los causados por aquéllos⁽⁵⁾.

El objetivo del presente estudio es el de establecer una revisión actualizada de las complicaciones relacionadas con el uso de BCG intravesical y su tratamiento.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 62, N° 4, Pág. 137, 1997)

Palabras clave: BCG; Inmunoterapia; Complicaciones.

SUMMARY: *Twenty years has passed since Morales reported the first results of the use of BCG in the treatment of superficial bladder cancer.*

Since then, various strains of the bacillus has proved his effectiveness in the prophylaxis of recidives, and are accepted as the more efficient therapy for carcinoma in situ.

As difference of chemotherapeutic agents, BCG is a live organism, and, even though his virulence, is highly attenuated, can produce regional or sistemic side effects different to that caused by them.

The purpose of this work is to setup an updated revision of the complications related with the use of endovesical BCG and its treatment.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 62, N° 4, Pág. 137, 1997)

Key words: BCG; Immunotherapy; Complications.

MECANISMO DE ACCION

La quimioterapia citotóxica actúa directamente sobre las células tumorales y no tumorales de la vejiga, mientras que el BCG estimula localmente la respuesta inmune, que resulta en una destrucción tumoral.

* Diagnóstico Urológico Mar del Plata
Rivadavia 3222, 4° "B", Tel. 93-5750
Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Acceptado para su publicación en abril de 1997

Esta respuesta está básicamente mediada por linfocitos y otras células mononucleares inmunológicamente activas, las que infiltran la pared vesical como consecuencia de la estimulación producida por el bacilo^(5,6).

Las células inmunocompetentes expresan activación por un período prolongado, y puede detectarse producción de citokinas aun luego de 12 a 21 meses posteriores a la instilación⁽⁶⁾.

Se especula que la respuesta linfocitaria no sería inmunológicamente específica antitumoral, sino que la destrucción del cáncer se daría por un efecto indirecto a la activación del sistema inmune⁽⁷⁾.

Es razonable pensar entonces que esta reacción inflamatoria de diversa magnitud (que esperamos como

resultado del tratamiento) no pase inadvertida para el paciente, y se manifieste en forma de diversos efectos colaterales.

Se han utilizado varias cepas del bacilo, incluyendo las siguientes: *Pasteur*, *Arnaud Frapier*, *Tice*, *Connaught*, *Glaxo (EVANS)*, *Tokyo*, *Dutch (RIVM)* y *Moreau*. Todas ellas derivan del *Mycobacterium bovis*, cuya cepa original fue descubierta en el *Laboratorio Pasteur*.

Existe mucha variabilidad en la viabilidad y densidad de bacilos por mililitro entre cada cepa y aun entre cada lote de la misma cepa⁽²⁾.

Estas variaciones explicarían los distintos porcentajes de complicaciones hallados entre las dos variedades de BCG (Cuadro 1)⁽⁸⁾.

	A. Frappier	Tice	Connaught	Pasteur	RIVM	Total
Nº de pacientes	718	726	353	325	129	2.251
	%	%	%	%	%	%
Fiebre	3,8	4,7	4,7	0,6	2,1	2,9
Prostatitis	1,8	1,0	0,2	0,6	0,0	0,9
Hepatitis	0,4	0,8	0,6	1,2	0,8	0,7
Artralgia	0,7	0,1	0,6	1,8	0,0	0,6
Hematuria	0,3	0,6	2,4	1,0	0,4	1,0
Rash	0,4	0,0	0,9	0,0	0,0	0,3
Obstrucción del uréter	0,6	0,4	0,2	0,0	0,0	0,3
Epididimitis	0,4	0,0	0,2	1,2	0,8	0,4
Retracción vesical	0,0	0,3	0,2	0,6	0,0	0,2
Absceso renal	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,1
Sepsis	0,1	0,4	0,9	0,2	0,0	0,4
Citopenia	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,1

Cuadro 1

A. EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES

Los síntomas irritativos vesicales son los principales efectos colaterales del tratamiento, y son consecuencia de la respuesta inflamatoria local^(2,5).

Aproximadamente el 90% de los pacientes manifiesta disuria y polaquiuria^(2,9).

La hematuria tampoco es infrecuente y se la ha observado en el 30-45% de los pacientes^(5,10).

Los síntomas de cistitis suelen acompañarse con frecuencia de pequeñas elevaciones de la temperatura (24%), malestar general (18%), náuseas (8%) y escalofríos (8%)^(2,5).

La mayor parte de estas reacciones se presentan luego de la tercera dosis de BCG y suelen empeorar con las instilaciones subsiguientes⁽¹¹⁾.

Los síntomas irritativos vesicales pueden ser manejados con oxibutinina 5 mg, 3 veces por día, antiinfla-

matorios no esteroideos y antihistamínicos, como tratamiento sintomático^(2,5,10).

La hematuria merece una consideración especial, puesto que su presencia en el momento de la instilación puede favorecer la aparición de reacciones sistémicas por absorción intravascular del bacilo.

Por ello debe diferirse el tratamiento en caso de observar sangrado, aun el producido durante el cateterismo uretral.

En aquellos pacientes con síntomas que perduran más de 48 horas se recomienda el uso de 300 mg de isoniácida diarios en tanto duren las molestias⁽⁵⁾. Esta dosis puede ser administrada un día antes y tres días después de cada aplicación como prevención de los síntomas adversos^(5,10).

La isoniácida no debe ser utilizada profilácticamente en todos los pacientes, puesto que la droga es potencialmente hepatotóxica, y además reduce la respuesta

inmune y el efecto antitumoral del bacilo⁽¹²⁾.

El uso de antibióticos profilácticos para prevenir la cistitis bacteriana con cada instilación tampoco se aconseja debido a que pueden matar al bacilo, anulando su efecto⁽¹³⁾.

Algunos autores han sugerido que la reducción de la dosis de BCG a instilar, en aquellos pacientes que presentan efectos adversos, no modifica la eficacia antitumoral⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Fiebre

La fiebre está presente en aproximadamente el 24% de los pacientes⁽⁵⁾. Sin embargo, ésta supera los 38,5°C sólo en el 3% de los casos⁽⁸⁾.

Los cuadros febriles leves se presentan en el día de la instilación y usualmente resuelven solos en 24-48 horas.

Son bien manejados con antipiréticos, reposo y líquidos abundantes.

Como la mayor parte de los efectos colaterales, las elevaciones de temperatura son más frecuentes luego de la tercera dosis de BCG.

Episodios febriles más prolongados, o con temperaturas superiores a 38,5°C, requieren diferente manejo y hospitalización en algunos casos.

Debe recordarse que todo cuadro febril puede ser el pródromo de una infección sistémica o de un cuadro anafiláctico por BCG⁽⁵⁾.

Lamm propone un práctico esquema terapéutico, que se expone en el Cuadro 2⁽⁸⁾.

B. COMPLICACIONES MAYORES

La aparición de reacciones adversas mayores ocurre en el 5% de los pacientes y está directamente relacionada con la absorción intravascular del bacilo, o con mecanismos de hipersensibilidad ante el mismo⁽⁵⁾.

La dosis de BCG que se utiliza en la inmunoprofilaxis es potencialmente letal si es administrada por vía endovenosa, y hasta el momento se han documentado más de diez muertes como consecuencia directa del tratamiento⁽¹⁰⁾.

Esta tasa de mortalidad (1/12.500 pacientes) es altamente superior a la registrada en el uso de BCG como prevención de la tuberculosis (1/50 millones de pacientes)^(5,17).

B.1. Sepsis

La sepsis por BCG es la complicación más severa relacionada con el tratamiento.

Se han descrito casos con todas las cepas, y su incidencia es del 0,4%^(5,8).

La absorción intravascular es la causa documentada en dos tercios de los pacientes con sepsis, y generalmente ha estado asociada con: cateterización traumática, sangrados o cistitis durante la instilación, e inicio precoz del tratamiento luego de la resección transuretral (RTU)⁽⁵⁾.

La terapia con BCG, a diferencia de la quimioprofilaxis, no es más efectiva si se la administra muy cercana a la RTU, por lo que se aconseja diferir el inicio de

Fiebre < 38,5°C	Sólo tratamiento sintomático. Suspender BCG hasta que cedan los síntomas.
Fiebre > 38,5°C	Isoniacida 300 mg/día por tres meses. Suspender BCG hasta que cedan los síntomas.
Reacciones alérgicas	Isoniacida 300 mg/día por tres meses. Reiniciar BCG sólo si los beneficios superan los riesgos.
Enfermedad aguda severa	Isoniacida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/día, etambutol 1.200 mg/día por 6 meses. Suspender BCG.
Sepsis	Isoniacida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/día, etambutol 1.200 mg/día, cicloserina 500 mg/dos veces por día; considerar el uso de prednisona 400 mg I.V. rápidamente.

Cuadro 2

las instilaciones por lo menos una semana luego de la resección tumoral.

Muchos pacientes que desarrollan sepsis registran antecedentes de episodios febriles en instilaciones previas⁽¹⁸⁾.

Los cuadros sépticos pueden obedecer también a reacciones de hipersensibilidad⁽¹⁹⁾.

La tríada clínica usual se presenta con: fiebre mayor de 38,5°C, escalofríos e hipotensión⁽¹⁹⁾.

En ocasiones suele verse coagulación intravascular

diseminada, confusión mental, falla respiratoria y leucopenia.

Debido a que los cultivos en sangre, orina y médula ósea son generalmente negativos, el tratamiento debe instaurarse precozmente sobre la base de la sospecha clínica.

Debe tenerse en cuenta que la clave en el diagnóstico de la sepsis por BCG es su sospecha.

El tratamiento recomendado consiste en la administración de isoniacida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/

día, y una tercera droga como piridoxina 50 mg/día, etambutol 1.200 mg/día o estreptomina^(2,5,8,20).

En pacientes graves se utiliza cicloserina en dosis de 250 a 500 mg/día⁽²¹⁻²³⁾.

La pirazinamida no es tan útil en el tratamiento de la sepsis por BCG, puesto que no es activa contra *M. bovis*, cepa de la cual es derivado el bacilo *Calmette Guérin*⁽²⁾.

Varios autores han utilizado corticosteroides (prednisona 40 mg/día) con resultados satisfactorios^(2,5,8,10,19,24-26).

Todos los pacientes con sepsis deben ser hospitalizados en Terapia Intensiva, hidratados en abundancia, y manejados en conjunto con el terapeuta y el infectólogo.

El tratamiento recomendado debe prolongarse por 6 meses.

La causa de la sepsis fatal aparenta ser por fenómenos de hipersensibilidad, y los resultados óptimos de sobrevida (80%) se observan con la combinación de isoniacida, rifampicina y prednisona⁽⁵⁾.

Izer describe un caso de sepsis tres años después de la administración endovesical de BCG, posterior al uso de corticoides por vía oral. El autor propone como origen a la reactivación de *M. bovis* instalado durante el tratamiento endovesical⁽²⁷⁾.

B.2. COMPLICACIONES GENITOURINARIAS

B.2a. Retracción vesical

Se la observa en un 0,2% de los casos, la mayor parte de los cuales han sido instilados con esquemas de mantenimiento y sin usar isoniacida profiláctica^(5,28,29).

La anatomía patológica de estas vejigas muestra fibrosis muscular sin inflamación⁽²⁸⁾.

No existe un tratamiento específico una vez instalada la fibrosis y en algún caso se ha requerido la cistectomía⁽²⁹⁾.

Se han descripto además calcificaciones de la pared vesical relacionada con el tratamiento⁽³⁰⁾.

B.2b. Obstrucción ureteral

Es una seria complicación que ocurre en el 0,3% de los casos⁽¹⁰⁾.

El reflujo vesicoureteral es una causa predisponente, aunque no una contraindicación para el uso de BCG^(5,31).

En muchos casos la obstrucción es transitoria si se administra tratamiento precozmente y si se posponen las instilaciones⁽⁵⁾.

B.2c. Prostatitis granulomatosa

Su incidencia es del 0,9%, aunque en estudios realizados con biopsias prostáticas luego del tratamiento se ha informado hasta un 40% de lesiones granulomatosas en la glándula^(8,32,33).

Generalmente se la diagnostica por induración prostática o por elevaciones del PSA⁽³⁴⁾.

Sólo se tratan los casos sintomáticos con esquemas de isoniacida más rifampicina por tres meses⁽⁵⁾.

Si se desea realizar una biopsia prostática se recomienda la administración profiláctica de isoniacida⁽⁵⁾.

B.2d. Orquitis - Epididimitis

Se han hallado en un 0,4% de los casos tratados.

Al igual que en la TBC, es más frecuente la epididimitis, y suelen responder al uso de isoniacida sola, aunque, en ocasiones, se aconseja añadir rifampicina al esquema con el objeto de prevenir la formación de abscesos intraescrotales, los que, si se presentan, requieren drenaje quirúrgico^(5,10).

B.2e. Absceso renal

De rara observación (0,1%), suele presentarse como una masa renal, tomográficamente similar a un tumor^(5,10,35).

Se los ha vinculado con el reflujo vesicoureteral, o con instilaciones renales percutáneas^(5,36,37).

Se presenta usualmente con fiebre y malestar, y su tratamiento puede realizarse con isoniacida y rifampicina, asociadas con drenaje quirúrgico, si es necesario⁽⁵⁾.

De Boisgisson propone el diagnóstico por punción con aguja fina para evitar la cirugía⁽³⁷⁾.

En pacientes graves se aconseja añadir una tercera droga como el etambutol (1.200 mg/día).

B.2f. Glomerulonefritis

La glomerulonefritis es de rara presentación y se debe al depósito de inmunocomplejos circulantes (luego de una instilación traumática, generalmente).

El daño renal puede ser parcialmente reversible^(5,38).

B.2g. Complicaciones cutáneas en los genitales

Recientemente se han publicado casos de infección por el bacilo en el glande, prepucio y meato uretral⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Su presentación no apareció vinculada con cateterización traumática o lesiones previas.

Se aconseja tratamiento antituberculoso por tres meses.

B.3. COMPLICACIONES MUSCULOESQUELETICAS

B.3a. Artritis y artralgia migratoria

Presentes en el 0,5% de los casos, se las considera reacciones alérgicas al BCG, al igual que el prurito (1%) y el rash cutáneo (0,3%)^(2,5).

Las manifestaciones involucran generalmente pequeñas articulaciones⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

Su aparición no obliga necesariamente a suspender las instilaciones, si los síntomas no son severos⁽⁵⁾.

Suelen responder al tratamiento con isoniacida, antihistamínicos y DAINE.

Se ha encontrado que los pacientes que desarrollan manifestaciones articulares son usualmente HLA B-27 positivos⁽⁴⁶⁾.

Se han descrito también casos de polimialgia reumática con arteritis temporal, y artropatía psoriática, vinculados con el uso de BCG intravesical^(47,48).

B.3b. Osteomielitis

En la bibliografía revisada se han hallado casos de osteomielitis vertebral⁽⁴⁹⁻⁵³⁾. Uno de estos casos se asoció con un absceso del psoas⁽⁵²⁾.

Muchos de estos pacientes plantearon dudas diagnósticas con metástasis del carcinoma vesical.

La localización en columna no concuerda con la predilección del bacilo por la metafisis de los huesos largos observada en las osteomielitis secundarias a vacunación para TBC⁽⁵³⁾.

La osteítis por BCG causa dolor, tensión y edemas locales⁽⁵⁾.

B.3c. Síndrome de Reiter

Se hallaron dos comunicaciones de este síndrome de la administración de BCG endovesical^(54,55).

B.3d. Lesiones musculares

En raras ocasiones pueden aparecer abscesos intramusculares alejados del sitio de inoculación (por ejemplo: psoas)^(16,52,56).

B.4. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

La toxicidad cardíaca se ha descrito en pacientes con altas temperaturas secundarias a la administración de BCG⁽⁵⁾.

La diseminación sistémica de bacilo se ha asociado con el desarrollo de aneurismas micóticos en la aorta abdominal y en las arterias ilíacas^(5,57).

En otros casos se ha visto colonización de prótesis vasculares colocadas previamente⁽⁵⁸⁾.

Stone ha comunicado un caso de infección de marcapaso luego de la administración de BCG intravesical⁽⁵⁹⁾.

Estos casos se manifiestan con síntomas de infección sistémica, que incluyen fiebre, escalofríos, malestar, pérdida de peso e hipotensión. En algunos pacientes, sin embargo, la infección puede ser silente.

El tratamiento aconsejado es igual al de la sepsis y requiere generalmente la exploración quirúrgica.

B.5. COMPLICACIONES HEPATICAS Y PULMONARES

La neumonitis o la hepatitis se han observado en el 0,7% de los pacientes tratados con BCG endovesical, y

se ha propuesto como etiología a fenómenos de hipersensibilidad al bacilo^(5,10,24).

La mayor parte de los autores no ha logrado aislar el bacilo en las lesiones, las que, en algunos casos, se describen como similares a la sarcoidosis^(24,60).

Las lesiones hepáticas se describen como necróticas, con granulomas tipo cuerpo extraño con células gigantes^(24,61).

El cuadro clínico es el de una hepatitis⁽⁶²⁾.

Proctos y Leebeck han sido los primeros en hallar al bacilo en una lesión hepática; asimismo, Kristiansson aisló el *Mycobacterium* en lesiones pulmonares. Estos hallazgos aportan como causa adicional de hepatitis e infección pulmonar la invasión directa del *Mycobacterium*⁽⁶²⁻⁶⁵⁾.

El tratamiento de estos cuadros se realiza con isoniacida y rifampicina por 3 a 6 meses^(5,24). La adición de corticoides al esquema propuesto puede ser de utilidad^(5,23).

B.6. OTRAS RARAS COMPLICACIONES

B.6a. Complicaciones oculares

Coroiditis y otras complicaciones oculares como conjuntivitis, iridociclitis, episcleritis, etc., han sido descritas como casos excepcionales asociados con el uso de BCG por diversas vías^(5,17,43,66).

Se presupone que son reacciones alérgicas al bacilo, y se aconseja suspender el tratamiento⁽⁵⁾.

B.6b. Linfadenitis supurada

La adenitis es una complicación reconocida del uso de BCG en vacunación e inmunoterapia.

Se ha informado un caso de adenitis cervical que respondió a isoniacida, en un paciente tratado con BCG endovesical⁽⁵⁾.

B.6c. Adenoma nefrogénico

Se han informado dos casos de adenoma nefrogénico en pacientes instilados con BCG y se ha sugerido una relación entre la inflamación vesical inducida por BCG, el cáncer vesical y el desarrollo de esta entidad⁽⁶⁷⁾.

B.6d. Riesgo para el que instila

Atlyeh ha comunicado un caso de BCGfítis en la superficie extensora del dedo anular izquierdo de un residente que accidentalmente tuvo un pinchazo con una aguja contaminada⁽⁶⁸⁾.

Existen, además, otras comunicaciones similares a ésta.

CONCLUSIONES

De lo expuesto podemos concluir que el uso de BCG

SAU

endovesical conlleva ciertos riesgos que, en el 5% de los casos, pueden dar origen a complicaciones de cierta gravedad⁽⁵⁾.

A pesar de que los estudios de calidad de vida resulten satisfactorios en los paciente que utilizan BCG, estos efectos adversos deben tenerse en cuenta en el momento de seleccionar el mejor tratamiento profiláctico para cada paciente, especialmente en ausencia de carcinoma *in situ* asociado⁽⁶⁹⁾.

Debe recordarse que la prevención de las complicaciones, su reconocimiento, y su diagnóstico precoz, son las mejores herramientas para evitar reacciones severas, y hacer del uso de BCG una práctica segura y eficaz.

BIBLIOGRAFIA

1. Morales, A. y col.: Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.*, 16: 180, 1976.
2. Catalona, W.: Urothelial tumors of the urinary tract. *En: Campbell' Urology* (6ª ed). Saunders Company, 1992; pp 1094-1158.
3. Lamm, D. L.: Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 19: 573-580, 1992.
4. Jakse, G.: BCG for carcinoma in situ. *Eur. Urol.*, 21 (Suppl. 2): 30-34, 1992.
5. Lamm, D. L.: Complications of bacillus Calmette Guérin immunotherapy. *Urol. Clin. North Am.*, 19: 565-572, 1992.
6. Bohle, A. y col.: Long-term immunobiological effects of intravesical BCG against bladder carcinoma recurrences. *Dev. Biol. Stand.*, 7: 199, 1992.
7. Ratliff, T. L.: Role of the immune response in BCG for bladder cancer. *Eur. Urol.*, 21: 17, 1992.
8. Lamm, D. L. y col.: Incidence and treatment of complications of BCG intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 147: 596, 1992.
9. Lamm, D. L.; Meijden, A. P. M. van der; Morales, A. y col.: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 142: 596, 1992.
10. Nseyo, U. D. y col.: Therapy of superficial bladder cancer. *Seminars in Oncology*, 23 (5): 598, 1996.
11. Berry, D. y col.: Local toxicity patterns associated with intravesical BCG: a Southwest Oncology Group Study. *Int. J. Urol.*, 3 (2): 98, 1996.
12. De Boer, E. C.; Sterenberg, P. A.; Meliden, A. P. M. van der y col.: Impaired immunological reactions by isoniazid treatment during intravesical BCG administration in the guinea pig local immunopotential after intravesical BCG therapy in patients with superficial bladder cancer. Den Haag. the Netherlands. COP-Gegevens Koninklinike Bibliotheek, 1991; p. 127.
13. Van der Meijden y col.: The possible influence of antibiotics on results of BCG intravesical therapy for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 146: 444, 1991.
14. Morales, A. y col.: Dose-response of BCG in the treatment of superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 147 (5): 1256, 1992.
15. Pagano, F. y col.: A low dose BCG regimen in superficial bladder cancer: is it effective? *J. Urol.*, 146: 32, 1991.
16. Corti-Ortiz, D. y col.: Profilaxis del cáncer vesical superficial con 1 mg de BCG endovesical: comparación con otras dosis. *Actas Urol. Esp.*, 17 (4): 239, 1993.
17. Lotte, A.; Wasz-Hockert, O.; Poisson, N. y col.: BCG complications: Estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Adv. Tuberculosis Res.*, 21: 107, 1984.
18. DeHaven, J. I.; Traynellis, C.; Riggs, D. R. y col.: Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guérin toxicity. *J. Urol.*, 144: 1331, 1990.
19. Lamm, D. L.: Optimal BCG treatment of superficial bladder cancer as defined by American Trials. *Eur. Urol.*, 21 (2): 12, 1992.
20. Steg, A. y col.: Systemic BCG infection "BCGitis" in patients treated by intravesical BCG therapy for bladder cancer. *Eur. Urol.*, 16: 161, 1989.
21. Lee, T. S. y Crispin, R. G.: Rapide Quantitative Measurement of Drug Susceptibility of Mycobacteria. Chicago. Institute for Tuberculosis Research, 1973.
22. Lamm, D. L.: Editorial Comment. *J. Urol.*, 142: 1074, 1989.
23. Sakamoto, G. y col.: System BCG infection after transurethral administration for superficial bladder cancer. *J. Urol.*, 142: 1073, 1989.
24. Le Meuse, G. P. y col.: Granulomatous pneumonitis following intravesical BCG. What therapy is needed? *Chest*, 106 (5): 1624, 1994.
25. Steg, A.; Leleu, C.; Degbre, B. y col.: Systemic bacillus Calmette-Guérin infection in patients treated by intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *En: Debruvne, F. M. J.; Denis, L. y Meijden, A. D. P. M. van der* (eds): In BCG Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer. New York, Alan R. Liss, 1989; p. 325.
26. Molina, H. y col.: Hypersensitivity systemic reaction following intravesical BCG: successful treatment with steroids. *J. Urol.*, 147: 695, 1992.
27. Izes, J. y col.: Corticosteroid associated fatal mycobacterial sepsis occurring 3 years after instillation of intravesical BCG. *J. Urol.*, 150: 1498, 1993.
28. Torrubia Romero, F. J.: Complicaciones de la inmunoterapia con BCG. A propósito de un caso de vejiga retráctil. *Arch. Esp. Urol.*, 49 (1): 74, 1996.
29. Grossman, H.: Bladder contracture following intravesical BCG immunotherapy. *Urology*, 41: 353, 1993.
30. Soimal, J. y col.: Dystrophic bladder wall calcifications following intravesical BCG treatment for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 42: 89, 1993.
31. Bohle, A. y col.: BCG treatment and vesicoureteral reflux. *Eur. Urol.*, 17: 125, 1990.
32. Mukamel, E.; Konichezky, M.; Engelstein, D. y col.: Clinical and pathological findings in prostates following intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations. *J. Urol.*, 144: 1399, 1990.
33. Oater, R. D. y col.: Granulomatous prostatitis following BCG immunotherapy of bladder cancer. *J. Urol.*, 140: 751, 1988.

34. Bahnson, R.: Elevation of PSA from BCG-induced granulomatous prostatitis. *J. Urol.*, 146: 1368, 1991.
35. Goh, P. Y. y col.: Case report renal granuloma following intravesical BCG. *Clin. Radiol.*, 51 (1): 69, 1996.
36. Rocha, M. y col.: Granulomatous renal mass after treatment with intravesical BCG (letter). *AJR*, 163: 996, 1994.
37. De Boisgisson, y col.: Granulomatous renal mass during endovesical BCG therapy for bladder carcinoma. Diagnosis by fine needle aspiration. *Urology*, 37: 557, 1991.
38. Modesto, A. y col.: Renal complications of intravesical BCG therapy. *Am. J. Nephrol.*, 11 (6): 501, 1991.
39. Ribera, M. y col.: Mycobacterium bovis BCG infections of the glans penis: a complications of intravesical administration of BCG. *Br. J. Dermatol.*, 132: 309, 1995.
40. Erol, A. S. y col.: BCG balanitis as a complication of intravesical BCG immunotherapy: a case report. *Int. Urol. Nephrol.*, 27: 307, 1995.
41. Baniel, J. y col.: Penile edema and meatal ulceration after intravesical instillation with BCG. *Urology*, 47: 932, 1996.
42. Goupille, P. y col.: Three cases of arthritis after BCG therapy for bladder cancer. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 12: 195, 1994.
43. Price, G. E.: Arthritis and iritis after BCG therapy for bladder cancer. *J. Rheumatol.*, 21: 564, 1994.
44. de Torres, J. A.: Poliartrosis como complicación del tratamiento con BCG intravesical. *Med. Clin. Barc.*, 102: 556, 1994.
45. Hammadeh, M. Y. y col.: Acute reactive polyarthritis after intravesical BCG instillation. *Br. J. Urol.*, 76: 811, 1995.
46. Thepot, C. y col.: Acute polyarthritis after BCG therapy for bladder carcinoma in a patient with ankylosing spondylitis. *Rev. Rhum. Engl. Med.*, 62: 459, 1995.
47. Queiro, R. y col.: Psoriatic arthropaty after BCG immunotherapy for bladder carcinoma (letter). *Br. J. Rheumatol.*, 34: 1097, 1995.
48. Polymalgia rheumatica with temporal arteritis following intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer (letter). *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14: 110, 1996.
49. Civen, R. y col.: Vertebral osteomyelitis after intravesical administration of BCG (letter). *Clin. Infect. Dis.*, 18: 1013, 1994.
50. Sugita, Y. y col.: Tuberculous. Spondylitis after intravesical BCG instillations: case report. *Nippon Hinyokika Gakai Zasshi*, 86: 1493, 1996.
51. Morgan, M. B. y col.: Mycobacterium bovis vertebral osteomyelitis as a complications of intravesical administration of BCG. *Am. J. Moel.*, 100: 372, 1996.
52. Katz, D. S. y col.: Mycobacterium bovis vertebral osteomyelitis and psoas abscess after intravesical BCG for bladder carcinoma. *Urology*, 40: 63, 1992.
53. Krager, L. y col.: Osteitis caused by BCG vaccination: a retrospective analysis of 222 cases. *J. Infect. Dis.*, 172: 574, 1995.
54. Neshier, G.: Reiter syndrome after intravesical BCG therapy (letter). *Rev. Humm. Ed. Fr.*, 60: 941, 1993.
55. Evans, S. y col.: Reiter syndrome after administration of intravesical BCG (letter). *Clin. Infect. Dis.*, 17: 526, 1993.
56. Hakim, S. y col.: Psoas abscess following intravesical BCG for bladder cancer: a case report. *J. Urol.*, 150: 188, 1993.
57. Hellinger, W. y col.: Vascular and other serious infections with Mycobacterium bovis after BCG therapy for bladder cancer. *South Med. J.*, 89: 1212, 1995.
58. Wolf, Y. y col.: Infection of a ruptured aortic aneurysm and a aortic graft with BCG after intravesical administration for bladder cancer. *J. Vasc. Urg.*, 22: 80, 1995.
59. Stone, D. R. y col.: Mycobacterium bovis infection of an implantable defibrillator following intravesical therapy with BCG (letter). *Clin. Infect. Dis.*, 16: 825, 1993.
60. Reinert, K. y col.: T helper alveolitis after BCG immunotherapy for superficial bladder tumor. *J. Urol.*, 151: 1634, 1994.
61. Smith, R. L. y col.: Pulmonary granulomata. A complication of intravesical administration of BCG superficial bladder cancer. *Cancer*, 71: 1846, 1993.
62. Arzt, M. R. y col.: Granulomatous hepatitis as a complication of intravesical BCG therapy for bladder carcinoma. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 25: 409, 1995.
63. Leebeck, F. y col.: Granulomatous hepatitis caused by bacillus Calmette-Guérin infection after BCG bladder instillation. *Gut.*, 38: 616, 1996.
64. Proctos, D. y col.: Mycobacteriemia and granulomatous hepatitis following initial intravesical BCG instillation for bladder carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 88: 1112, 1993.
65. Kristiansson, M. y col.: Molecular confirmation of BCG as the cause of pulmonary infection following urinary tract instillation. *Clin. Infect. Dis.*, 17 (2): 228, 1993.
66. Swarzenberg, L. y col.: Human toxicology of BCG applied in cancer immunotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 1: 69, 1976.
67. Stilmant, M. M. y col.: Nephrogenic adenoma associated with intravesical BCG treatment: A report of 2 cases. *J. Urol.*, 135: 359, 1986.
68. Atlyed, B. y col.: BCG itis of the hand. A potential hazzard for health workers. *Ann. Plast. Surg.*, 36: 325, 1996.
69. Bohle, A. y col.: The quality of life during BCG therapy. *J. Urol.*, 155: 1221, 1996.

COMENTARIO EDITORIAL

El empleo de BCG en el cáncer superficial de vejiga y el carcinoma *in situ* ha representado un gran avance en el manejo de estos tumores.

Es indudable que las ventajas que otorga el tratamiento con BCG supera con creces los riesgos y complicaciones.

Precisamente los urólogos que utilizan BCG deben tener un conocimiento completo de las complicaciones, simples y severas.

Este trabajo de revisión, "Complicaciones de la inmunoterapia endovesical con BCG", constituye una excelente puesta al día sobre el tema, el reconocimiento del problema y el tratamiento con drogas específicas, de acuerdo con la gravedad.

Las complicaciones menores: cistitis, fiebre, síntomas irritativos (disuria, polaquiuria), ocurren en el 90% y muchas veces no requieren tratamiento. Tiene consideración especial la macrohematuria.

SAU

Merecen ser enfatizadas las contraindicaciones del uso de BCG: 1) *No instilar si hay hemorragias.* 2) *Reacciones severas a terapias previas con BCG.* 3) *Síndromes de inmunodeficiencias.* 4) *Pacientes con prótesis valvulares.*

La sepsis como complicación del tratamiento está muy bien analizada y aunque infrecuente (0,4% en la serie de *Lamm*) debe ser tenida muy en cuenta, ya que el diagnóstico precoz descansa en la sospecha de tal eventualidad.

En nuestro Servicio utilizamos el preparado del Instituto Malbrán desde 1986. Las complicaciones que observamos han sido menores. Suspendió tratamiento por severa disuria un número bajo de pacientes. No tuvimos toxicidad o complicaciones sistémicas. La tolerancia del preparado en nuestro caso, y en el de otros Centros Nacionales, ha sido muy buena.

Cuando en nuestro país hablamos de BCG, no podemos dejar de mencionar y homenajear a dos meritorios colegas, verdaderamente pioneros en este tema y es bueno que los jóvenes urólogos los conozcan: el *Dr. Elvio Soldano* y la *Dra. Elsa Solarolo*, del Instituto Malbrán.

Recomendamos la lectura de este trabajo, por la amplia revisión que incluye a los principales autores vinculados con el tratamiento con BCG. Es una actualización valiosa. Felicitaciones a los autores.

Dr. Humberto E. Bogado

*Jefe Servicio de Urología, Hospital Italiano Regional del Sur
Alsina 306, (8000) Bahía Blanca, Argentina*

Tel. (091) 39151 - Telefax: (091) 553978

E-mail: hbogado@bblanca.com.ar

