



# SEPSIS SECUNDARIA A INSTILACIONES INTRAVESICALES DE BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN

## SEPSIS AFTER INTRAVESICAL BCG INSTILLATION

---

---

*Javier Ibáñez-Caturla<sup>a\*</sup> y Jose Carlos Titos-Arcos<sup>b</sup>*

### RESUMEN

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se usa comúnmente como inmunoterapia local en forma de instilaciones vesicales como tratamiento adyuvante del cáncer de vejiga. El fármaco posee un perfil de beneficio-riesgo favorable, aunque debido a su naturaleza de organismos vivos puede llegar a ocasionar efectos adversos graves que pueden llegar a comprometer la integridad del paciente. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló un caso fatal de sepsis tras la administración de BCG intravesical.

*Palabras clave:* bacilo de Calmette-Guerin, BCG, inmunoterapia, cáncer de vejiga, sepsis.

### ABSTRACT

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) immunotherapy is the standard of care for high-grade non-muscle invasive bladder cancer. Administered as intravesical instillations, the vaccine is generally safe and well tolerated, though due to its infectious nature it can cause severe adverse

<sup>a</sup> Residente de Farmacia Hospitalaria. Hospital Morales Meseguer.

\* Correspondencia: Hospital Morales Meseguer. Servicio de Farmacia. Avenida Marqués de los Vélez, s/n, 30008 Murcia. España.

*E-mail:* javibacat.fh@gmail.com

<sup>b</sup> FEA Farmacia Hospitalaria. Hospital Morales Meseguer.



effects that can compromise the integrity of the patient. We present the case of a patient who developed a fatal case of sepsis after the administration of intravesical BCG.

*Keywords:* bacillus Calmette-Guerin, BCG, immunotherapy, bladder cancer, sepsis.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde los primeros aislamientos a manos de Albert Calmette y Camille Guérin en Lille en 1919, la vacuna contra la tuberculosis consistente en cepas vivas atenuadas de *Mycobacterium bovis* se ha utilizado en millones de personas a lo largo del último siglo<sup>(1)</sup>. Ya anteriormente se había relacionado la administración del fármaco con un posible papel antitumoral, pero no sería hasta 1976, gracias a los experimentos de Álvaro Morales, que se demostró su eficacia en cáncer de vejiga<sup>(2)</sup>.

Actualmente, las instilaciones vesicales con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) son el tratamiento coadyuvante estándar para la prevención de las recurrencias y progresión del carcinoma superficial de vejiga no músculo infiltrante de alto riesgo tras la resección transuretral (RTU) del tumor<sup>(3)</sup>. La pauta habitual se compone de una terapia de inducción que se administra a intervalos semanales durante 6 semanas, seguido de una terapia de mantenimiento espaciada cada 3-6 meses hasta un máximo de 3 años. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló un cuadro fatal de sepsis tras la administración de BCG.

## 2. DESCRIPCIÓN DEL CASO

El paciente es un varón de 87 años, con múltiples antecedentes clínicos (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y meningioma en control farmacológico), en tratamiento con instilaciones endovesicales de BCG por carcinoma urotelial infiltrante de alto grado. 48 horas tras la administración de la primera dosis de mantenimiento del fármaco, el paciente comienza con malestar general, fiebre de hasta 41 °C, vómitos, desconexión del medio y disnea. En el momento del ingreso se encuentra con mal estado general y desorientado, objetivándose hipotensión de 60/40 mmHg, taquipnea de 38 rpm y anuria. En los parámetros analíticos destaca fallo renal con una creatinina de 3,25 mg/dl



y urea de 96 mg/dl, trombopenia, hematuria, acidosis de 7,29 y marcadores de sepsis elevados (procalcitonina > 75 ng/ml y proteína C-reactiva 20,2 mg/L). La placa de tórax muestra opacidades pulmonares compatibles con un proceso infeccioso. Los hemocultivos y urocultivos extraídos al ingreso fueron negativos. Dados los parámetros de gravedad se instaura sueroterapia intensiva y antibioterapia con ceftriaxona, con la sospecha inicial de sepsis de foco urinario/respiratorio. La evolución es desfavorable, persistiendo taquipnea y mal estado general, por lo que se amplía el espectro de ceftriaxona a piperacilina/tazobactam y, dada la sospecha clínica de cuadro secundario a infección a BCG, se añade tratamiento antituberculoso: rifampicina 300 mg al día e isoniazida 300 mg al día, así como levofloxacino ajustado a función renal y corticoides. Inicialmente persiste la situación de gravedad, que evoluciona con una lenta mejoría clínica y analítica (procalcitonina 8,9 ng/ml, PCR 4,3 mg/L, Cr 2,7 mg/dl). A lo largo de los días, pese a la estabilidad clínica y la mejoría neurológica del paciente, que comienza tolerancia oral, se desarrolla una hepatotoxicidad atribuida al tratamiento tuberculostático, que se suspende. La progresión se estanca, y se desarrolla sobreinfección por broncoaspiración, por lo que se decide en consenso con la familia, por la avanzada edad del paciente, la limitación del esfuerzo terapéutico y la sedación paliativa, por lo que es *exitus*.

### 3. DISCUSIÓN

El cáncer vesical es el cuarto tipo de cáncer más común en España. Múltiples estudios han establecido que la profilaxis con BCG después de la resección transuretral (RTU) reduce significativamente la recurrencia y prolonga el intervalo libre de enfermedad, en comparación con la RTU en monoterapia, que disminuye la probabilidad de recidiva en alrededor de un 30 %<sup>(4)</sup>.

Se considera que la dosis necesaria para ejercer un efecto antitumoral es de al menos 10<sup>(6)</sup> unidades formadoras de colonias (UFC), y es esta la utilizada en terapéutica, aunque existen estudios que han reportado similar eficacia con dosis menores. El BCG se administra suspendido en 50 ml de suero salino fisiológico a través del catéter ureteral, reteniendo la solución durante dos horas con rotación de la posición del paciente para que esta entre en contacto con la totalidad de la mucosa vesical.



El mecanismo exacto de su efecto terapéutico no se conoce completamente, aunque la evidencia sugiere que la unión e internalización del BCG por parte de las propias células cancerosas, unido a la liberación de citoquinas, la presentación antigénica y el reclutamiento de linfocitos CD4+, CD8+ y células NK culmina en la citotoxicidad antitumoral<sup>(5)</sup>.

Se considera que la terapia intravesical de BCG tiene un perfil de seguridad favorable, pero no está completamente exenta de complicaciones. Los efectos adversos más comunes se presentan como consecuencia de la irritación local de la mucosa vesical: disuria, que aparece en hasta un 90 % de los pacientes, polaquiuria, cistitis y hematuria. Los episodios suelen ser autolimitados y desaparecen al cabo de 48 horas sin requerir tratamiento. En algunos casos, la respuesta inflamatoria sistémica se prolonga durante días o semanas, produciéndose febrícula y malestar persistente, que no cede a antipiréticos y que puede requerir tratamiento tuberculostático. Otras complicaciones sistémicas son más infrecuentes, pero de mayor significancia clínica. El abanico es amplio, pero podemos destacar artritis reactiva, así como diseminación a otras estructuras genitourinarias, como prostatitis y orquiepididimitis granulomatosa<sup>(6)</sup>.

La sepsis por BCG, también conocida como “BCGosis”, es aún más rara, ya que se estima en uno de cada 15.000 pacientes que reciben el tratamiento intravesical, y puede causar hepatitis granulomatosa, neumonitis y fallo multiorgánico. El mecanismo fisiopatológico de la infección sistémica no se conoce completamente, pero se ha relacionado con una diseminación linfática del microorganismo, así como con una reacción de hipersensibilidad tipo IV por la presencia de granulomas sin microorganismos y la respuesta a corticoides.

Entre los factores de riesgo que aumentan la incidencia de las presentaciones sistémicas, podemos destacar la presencia de un traumatismo vesical, inmunosupresión y diabetes<sup>(7)</sup>.

Se debe sospechar de infección por BCG en cualquier paciente que haya recibido previamente BCG intravesical y desarrolle síntomas genitourinarios o sistémicos de moderados a graves (incluyendo fiebre durante >72 horas) sin otra causa aparente. El BCG es sensible al tratamiento antibiótico con tuberculostáticos y fluorquinolonas. En casos graves deberá iniciarse tratamiento antibiótico inmediatamente, que se mantendrá entre 3 y 6 meses si la respuesta clínica es favorable, y corticoides para el adecuado control de la respuesta hiperinmune, así como la interrupción de las instilaciones. La detección del



microorganismo es difícil, dado el lento crecimiento *in vitro* del bacilo, y tiene un bajo valor predictivo negativo; si es posible, la detección histológica de granulomas puede orientar al diagnóstico<sup>(8, 9)</sup>.

Los profesionales sanitarios debemos estar alerta a la presencia de síntomas en los días siguientes a la instilación de inmunoterapia vesical con el objetivo de instaurar lo antes posible un tratamiento específico.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luca S., Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica*. 20138; (1), 53-58.
2. Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol*. 2008 Jan; 179(1): 53-6. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.122. Epub 2007 Nov 13. PMID: 17997439.
3. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. ESMO Guidelines Working Group. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii40-8. doi: 10.1093/annonc/mdu223. Epub 2014 Aug 5. PMID: 25096609.
4. Manzanilla-García HA, Maldonado-Ávila M, Aguilar-Barradas J, et al. Inmunoterapia con el bacilo de Calmette-Guérin en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga. *Rev Mex Urol*. 2009; 69(6): 307-13.
5. Redelman-Sidi G., Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer –a current perspective. *Nat. Rev. Urol*. 2014; 11: 153-62.
6. Rodríguez F. et al. Esquema práctico del manejo de los efectos adversos asociados con la instilación de BCG. *Arch. Esp. Urol. Ed Impresa* 2008; 61: 591-96.
7. Liaw F, Tan YY, Hendry, D. Systemic BCG-osis following intravesical BCG instillation for bladder carcinoma. *Clin. Case Rep*. 2017; 5: 1569-72.
8. Pérez-Jacoiste Asín MA et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: 236-54.



9. Miñana-López B. et al. Manual de instilaciones vesicales en el carcinoma vesical no músculo-infiltrante. ESMONpharma; 2011. ISBN: 978-84-939040-6-7

