



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Tuberculosis urinaria por *Mycobacterium bovis* variedad del BCG, secundaria a instilación endovesical

Urinary tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* BCG variety, following intravesical instillation

Sr. Editor:

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, especie que pertenece al complejo de *Mycobacterium tuberculosis*. La instilación de BCG está considerada como uno de los tratamientos más efectivos y que más ventajas ofrece en la profilaxis y tratamiento del carcinoma transicional superficial de vejiga (carcinoma transicional no infiltrante de músculo) y del carcinoma in situ. Su mecanismo de acción se debe a la estimulación de la inmunidad celular específica local, lo que provoca la destrucción tumoral^{1,2}.

El tratamiento con BCG puede provocar efectos adversos locales, secundarios a la reacción inflamatoria y, en un pequeño porcentaje de casos, reacciones sistémicas, algunas de ellas de extrema gravedad; por eso es importante conocer los antecedentes personales del paciente antes de iniciar este tratamiento³.

Describimos a continuación el caso clínico de un paciente de 67 años, con antecedente de tumor vesical (control ecográfico en febrero de 2003 normal), al que en la ecografía de mayo de 2004 se le encontró un tumor vesical de 2,3 cm en la cara anterior-izquierda, sin otros hallazgos en los riñones ni los uréteres. En junio de 2004 se le realizó resección transuretral y biopsia del tumor, que se diagnosticó de carcinoma papilar transicional medianamente diferenciado no infiltrante (pTaG2), Ki67 y p53 negativos, y se le administró una instilación endovesical de mitomicina (40 mg en 20 ml de suero fisiológico) antes del alta hospitalaria. En octubre de 2004 se inició inmunoprofilaxis endovesical con instilaciones semanales, durante 6 semanas, de *Mycobacterium bovis*, variedad BCG, cepa Connaught, en dosis de 27 mg en 50 ml de suero fisiológico.

La cistoscopia realizada en febrero de 2005 evidenció ausencia de tumor y presencia de signos inflamatorios en la mucosa vesical. En abril de 2005 se le realizó ecografía que mostró hidronefrosis bilateral grado II-III y engrosamiento de la pared de la vejiga. La urografía intravenosa confirmó la dilatación renal bilateral, con vejiga de escasa capacidad. El paciente refería mínima hematuria y escozor miccional.

Se realizaron controles ecográficos y citológicos cada 6 meses: la dilatación renal bilateral persistía, sin recidiva tumoral, y con escasa mejoría de la clínica miccional. En octubre de 2007 presentó clínica de infección del tracto urinario, que se trató con ciprofloxacino (500 mg/12 h, oral, durante 10 días).

En el estudio analítico se encontró moderada insuficiencia renal, piuria y urocultivo negativo para bacterias. La baciloscoopia de orina fue negativa y tras 17 días de incubación en medio líquido de Bact/Alert[®] MP (bioMérieux[®] S. A.) se aisló una micobacteria de crecimiento lento, no cromógena, sensible a la hidracida del

ácido 2-tiofenocarboxílico, identificada como *M. tuberculosis complex* mediante sonda MTB (test AccuProbe[®]). Ante estos resultados se realizó la técnica de *spoligotyping*, y se obtuvo un patrón compatible con BCG. Se realizó la sensibilidad antibiótica en medio Löwenstein-Jensen MYCOBIO-T (bioMérieux[®] S. A.), por el método de las proporciones, a los tuberculostáticos de primera línea, y resultó sensible a estreptomycin, etambutol, isoniacida y rifampicina y resistente a pirazinamida. Con el diagnóstico de tuberculosis vesical se inició en enero de 2008 tratamiento por vía oral con rifampicina (120 mg), isoniacida (50 mg) y pirazinamida (300 mg) (Rifater[®] 6 cp/24 h). En marzo de 2008, debido al aumento de aminotransferasas, se suspendió la pirazinamida y se mantuvo rifampicina (300 mg) e isoniacida (300 mg) (Rifaldín[®] 1 cp/24 h y Cemidón[®] 1 cp/24 h) hasta completar 9 meses.

Evolución: empeoramiento progresivo de la clínica, con polaquiuria, hipertensión arterial e incremento de la insuficiencia renal (G III-IV); persistencia de hidronefrosis bilateral (ecografía y tomografía axial computarizada); aparición de reflujo vesicourteral bilateral y microvejiga retráctil (cistouretrografía miccional seriada); la citología urinaria fue inflamatoria, los cultivos de Löwenstein de orina fueron negativos (controles a los 5 y 7 meses de iniciado el tratamiento y a los 3 meses de finalizado éste), y quedó pendiente el control a los 6 meses. Al paciente se le realizó sinodelfoureterostomía cutánea sin cistectomía.

Desde que Morales et al¹ en 1976 comenzaron a utilizar este tratamiento, son bien conocidos tanto los efectos beneficiosos de las instilaciones de BCG para la profilaxis de las recurrencias de cáncer superficial de vejiga y el tratamiento del carcinoma in situ, así como sus complicaciones. Éstas se cifran entre un 60–90% de los pacientes tratados⁴, siendo leves en el 70–80% y graves en el 20%. Entre los efectos adversos locales el más frecuente es la cistitis, en el 91%, pero también podemos encontrar hematuria, prostatitis granulomatosa y orquiepididimitis. Como efectos sistémicos el más frecuente es la fiebre (2,9%), seguido de rash, artralgias y artritis⁵.

De todo lo expuesto se desprende la necesidad de hacer un estudio y seguimiento riguroso de estos pacientes para detectar rápidamente las posibles complicaciones y/o efectos adversos derivados de este tratamiento^{6,7}, contemplando en tal caso otras alternativas terapéuticas⁸.

Bibliografía

- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol*. 1976;116:180–3.
- Rincón Mayans S, Zudaire Bergea JJ, Brugarolas Rosselló J, Saiz Sansi A, Rioja Zuazu J. Poliartitis secundaria a instilaciones intravesicales de BCG, a propósito de un caso. *Actas Urol Esp*. 2007;3:400–3.
- Lezciano MA, Martínez M, Echavarrri B, Pueyo B, Santacruz C, Fortuño B, et al. Aislamiento de *Mycobacterium bovis* variedad BCG en muestras de orina de un año. *Enf Infecc y Microbiol Clin*. 1992;10:94.
- García Torres VX, García Pérez V, Preciado Preciado F. Tratamiento profiláctico del carcinoma vesical superficial (Ta-T1) con BCG. Estudio comparativo entre dosis bajas (10 mg) y dosis convencionales (50 mg). *Boletín del Colegio Mexicano de Urología*. 2003;18:61–6.

5. Lamm DL, Van der Meijden APM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol*. 1992;147:596–600.
6. Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV. Maintenance Bacillus Calmette-Guérin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: Results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*. 1995;27:23–8.
7. Rodríguez F, Palou J, Martínez R, Rodríguez O, Rosales A, Huguet J, et al. Esquema práctico del manejo de los efectos adversos asociados con la instilación de BCG. *Arch Esp Urol*. 2008;61(5):591–6.
8. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: A meta-analysis of randomized trials. *BJU Int*. 2004;93:485–90.

M. Isabel Cameo^{a,*}, M. Antonia Lezcano^a, Desirée Gil^b y Miguel Blas^c

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^bServicio de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^cServicio de Urología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: micameo@salud.aragon.es (M. Isabel Cameo)

doi:10.1016/j.eimc.2009.04.005

Reporting of human cystic echinococcosis in Spain: How effective is the epidemiological surveillance system?

Notificación de la hidatidosis en España: ¿hasta qué punto es eficaz el sistema de vigilancia epidemiológica?

Dear Editor:

As in other Mediterranean countries, human cystic echinococcosis (HCE) is considered an endemic disease in Spain.¹ The implementation of prevention and control programs for hydatidosis/echinococcosis in the 1980s led to a significant decrease in human incidence rates (fig. 1); nonetheless, HCE remains one of the most important anthroponoses in Spain.² The national epidemiological surveillance network is based on 3 interdependent systems: Compulsory Notifiable Diseases (CND), Outbreak Alerts (OA) and Microbiological Information (MI). All practicing doctors from both the public and private healthcare sectors are obliged to notify incident and suspected HCE cases to the CND, although since 1996, reporting is only required in those autonomous regions where the infection is considered endemic.³ Hence, the CND is regarded as the universal notification system in Spain, providing the official figures published in the Spanish Report on Trends and Sources of Zoonoses by the European Commission. The MI is based on voluntary weekly reporting of confirmed microbiological diagnoses of individual cases provided by a network of parasitology laboratories, mainly in hospitals. This system covers approximately 25% of the Spanish population, since only 5 of 19 autonomous regions in Spain currently report their

cases. Because they have a lower coverage range and limited usefulness, the OA and MI systems generally play complementary and/or confirmatory roles. However, the effectiveness of the CND in HCE reporting may be seriously compromised by a number of factors derived from its operating design and the particular biological features of the disease: 1) errors and omissions made by overworked or poorly motivated professionals can lead to under-reporting, and 2) the system is inadequately adapted to reporting diseases characterized by slow progression rates, long asymptomatic periods, and late diagnosis, as is the case of HCE. Indeed, the sensitivity of the CND in estimating the incidence of HCE was found to be 47% to 57% in the autonomous regions of Aragon⁴ and the province of Salamanca⁵ by the capture-recapture method and active search of hospital records, respectively. These findings clearly illustrate the need for new epidemiological data sources to help improve the low sensitivity of the CND.

Computerized hospital discharge records, particularly the minimum basic data set (MBDS), have been increasingly used to retrieve scientific evidence over the last 20 years in Spain. The MBDS is a nationwide medical-administrative database, approved in 1987 by the National Health System Interterritorial Council and based on recommendations of the European Union. The system uses clinical codes (CIE-10-MC) according to the International Classification of Diseases, tenth revision, Clinical Modification, and in 1998 it covered an estimated 97% of public hospitals in Spain.⁶ The quality and consistency of the MBDS relies on meticulous recording of data in hospital discharge reports and coding of the variables considered. Errors and omissions in these 2 key procedures have been reported frequently in the literature^{7–9} and indicate considerable differences in the quality of data between hospitals and regions. Because of its wide coverage, convenience and relatively low cost, the MBDS is a potentially powerful resource for epidemiological and research purposes, although it is important to bear in mind that the system was not set up as an instrument to promote diagnostic accuracy. Considered together, these observations indicate that the MBDS, like any other methodological tool, must be adequately validated as a research resource. In the last few years the MBDS has also been used to estimate the incidence of HCE in the province of Salamanca¹⁰ and the autonomous region of Madrid.¹¹ Both surveys found relevant epidemiological data showing higher incidence rates than those expected or provided by the CND, confirming the lack of sensitivity of the CND reported previously. However, the reliability of the MBDSs investigated was not determined in either of the surveys (for example validating the data obtained against individual patient case reports), a fact that sheds doubts on the degree of accuracy of the figures presented.

In conclusion, it is now clear that the CND alone is insufficient for estimating the incidence of HCE in Spain. This task requires

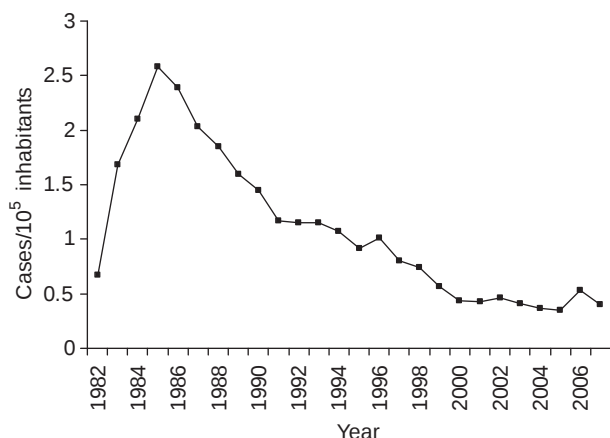


Fig. 1. Incidence of human cystic echinococcosis in Spain (1982–2007). Data are from the Compulsory Notifiable Diseases (CND) system.