

*Nota clínica***Mitomicina C endovesical y fibrosis pulmonar**

José M. Janeiro Pais, Vicente Pastor Casas Agudo, Daniel López Garcia, Juan González Dacal, Cipriano Lamas Meilán, Marcelino González Martín

Servicio de Urología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña. España

Resumen

La Mitomicina C es un agente quimioterápico usado en varios tipos de carcinomas. En el carcinoma vesical superficial se viene usando desde hace más de un cuarto de siglo en forma de instilaciones endovesicales.

Se trata de un fármaco relativamente seguro, aunque se han descritos efectos adversos relacionados con su administración sistémica como la mielosupresión, anemia, toxicidad renal y con menor frecuencia fibrosis pulmonar.

En este artículo presentamos el caso de un paciente que sufre un cuadro respiratorio compatible con enfermedad pulmonar intersticial que evolucionó hasta una insuficiencia respiratoria severa y éxitus tras la administración endovesical de mitomicina C, siendo este efecto adverso excepcional para esta vía de administración.

Palabras clave: Mitomicina C. Fibrosis pulmonar.

Pulmonary fibrosis and endovesical Mitomycin C**Abstract**

The Mitomycin C is a chemotherapeutic agent used in several types of carcinomas. In the superficial vesical carcinoma comes using since more than a quarter century in the form of endovesical instillations.

It is a drug relatively safe, although there have been described adverse effects related to its systemic administration as myelosuppression, anaemia, kidney toxicity and less frequently pulmonary fibrosis.

In this article we presented the case of a patient who suffers a respiratory illness compatible with interstitial lung disease that develops a respiratory severe insufficiency finishing with the death, after the administration of endovesical mitomycin C, being this adverse effect exceptional for this route of administration.

Keywords: Mitomycin C. Pulmonary fibrosis.

En el tratamiento del carcinoma vesical se utilizan diferentes estrategias terapéuticas entre las que se encuentran las instilaciones endovesicales de sustancias como la Mitomicina C. Al igual que otros tratamientos, la Mitomicina C no se encuentra exenta de efectos adversos. Uno de ellos es la posibilidad de desencadenar fibrosis pulmonar, que aunque se presenta de forma muy infrecuente en bajas dosis usadas por vía endovesical, habría que tenerla en cuenta como una posibilidad diagnóstica en un paciente que sufre un cuadro respiratorio compatible tras el inicio del tratamiento.

Presentamos el caso de un paciente que para tratar su carcinoma vesical se utilizó la Mitomicina C endovesical. Tras las primeras sesiones del tratamiento el paciente comenzó con disnea progresiva e imágenes radiológicas compatibles con una fibrosis pulmonar.

CASO CLÍNICO

Varón de 67 años, jubilado que había trabajado de conductor de autobús, fumador moderado sin criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con antecedentes de úlcera duodenal hacía 20 años. Acude al urólogo por primer episodio de hematuria macroscópica indolora. En la exploración cistoscópica se detectan varias neoformaciones papilares en vejiga que se trataron mediante resección transuretral. La anatomía patológica fue informada como un carcinoma de células transicionales grado II-III, sin infiltración de la capa muscular. Tras la intervención quirúrgica el paciente entró en protocolo de instilaciones endovesicales con Mitomicina C (40 mg una vez por semana, durante 8 semanas).

Coincidiendo con la cuarta sesión de instilaciones el paciente comenzó a notar disnea progresiva

de esfuerzo hasta hacerse en reposo, acompañada de tos no productiva, sin otra clínica acompañante, que precisó ingreso hospitalario a los diez días de iniciarse la sintomatología. Las instilaciones de Mitomicina C fueron suspendidas inmediatamente tras el ingreso del paciente, no llegando a realizar la 5ª instilación.

En la analítica no se observaban alteraciones hematimétricas ni bioquímicas, y la gasometría arterial reflejaba una hipoxemia (pO_2 61,8 mmHg), normocapnia (pCO_2 35 mmHg), pH de 7,42 y Bicarbonato de 24 mEq/l.

El paciente no había estado en contacto con ninguna sustancia inhalada sospechosa, no tenía animales ni estaba en contacto con ellos habitualmente, ni padecía previamente ninguna enfermedad relacionada con patologías pulmonares fibrosantes como podrían ser el lupus, colagenosis o la sarcoidosis.

En la exploración física sólo cabe destacar una disminución del murmullo vesicular más significativa en el pulmón derecho.

En la radiografía de tórax del ingreso se podía ver un infiltrado intersticial difuso bilateral, más intenso en el campo pulmonar derecho, que no se había detectado en las radiografías preoperatorias. (Fig. 1).

Para completar estudios se le pidieron estudios de Inmunoglobulinas, Enzima Conversor de Angiotensina (Sarcoidosis), ANA (Anticuerpos antinucleares del lupus), ANCA (Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo en el Wegener), Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), Auraminas en esputo (Tuberculosis pulmonar), precipitinas (Aspergilosis broncopulmonar) y citología del esputo, todas con resultado negativo.

En las pruebas de función pulmonar se detectó una restricción de los volúmenes pulmonares sin datos de obstrucción al flujo aéreo, así como un leve defecto en la difusión pulmonar.

Se realizó una Tomografía Axial Computerizada Torácica que confirmó la presencia de una enfermedad intersticial reticular pulmonar, con afectación asimétrica de ambos campos pulmonares, en mayor grado al pulmón derecho, con evidente panalización del mismo (Fig. 2).

El paciente fue tratado con oxigenoterapia y corticoterapia sistémica. Se hizo hoja de consulta al servicio de Urología, que tras estudiar el caso recomendó no seguir con las instilaciones de Mitomicina C endovesical, al encontrar una posible relación entre su aplicación y la aparición del cuadro respiratorio.



FIGURA 1. Radiografía de tórax al ingreso: Infiltrado intersticial, más intenso en campo pulmonar derecho.



FIGURA 2. TAC Torácico. Enfermedad pulmonar intersticial con panalización.

Tras retirar las instilaciones de Mitomicina e iniciar tratamiento, el paciente experimentó mejoría clínica y gasométrica en la primera semana, persistiendo disnea de moderados esfuerzos y tractos fibrocicatriciales en campo pulmonar derecho en las pruebas de imagen. A partir de la tercera semana del ingreso sufrió un empeoramiento de su clínica secundario a una posible sobreinfección respiratoria, con mala evolución a pesar del tratamiento, terminando en una insuficiencia respiratoria severa y éxitus.

DISCUSIÓN

La Mitomicina C es una sustancia con propiedades antibióticas y citotóxicas aislada por primera vez en 1955 por el investigador japonés Hata. La produce la bacteria *Streptomyces caespitosus*, y tiene actividad alquilante del ADN.

Gracias a sus propiedades citotóxicas la Mitomicina C se usa en forma de instilaciones endovesicales en los pacientes con carcinomas vesicales superficiales, disminuyendo el número de recidivas tras la resección transuretral del tumor.

Su peso molecular es elevado respecto a otros citostáticos de administración endovesical (334 Dalton), lo cual permite que su absorción a través del urotelio sea muy limitada (<1% de toda la Mitomicina C instilada).

Entre los efectos adversos conocidos con la administración endovesical, los más frecuentes son la reacción local inflamatoria en forma de cistitis eosinófila¹⁻³ y la aparición de una cistitis incrustante⁴. Con menor frecuencia aparecen mielosupresión, anemia, fallo renal, hemorragias, reacciones cutáneas^{5,6} y enfermedad pulmonar intersticial, siendo esta última excepcional para esta vía de administración endovesical, con muy pocos casos publicados^{1,7}.

Se ha descrito un extraño síndrome post administración sistémica de Mitomicina que comprende la afectación renal con un síndrome nefrótico, asociando anemia hemolítica microangiopática e hipertensión pulmonar. En el caso publicado el tratamiento con corticosteroides y plasmaféresis no fue efectivo falleciendo el paciente a los seis meses de iniciado el proceso⁸.

La toxicidad pulmonar producida tras el tratamiento con Mitomicina C es muy poco frecuente con su administración sistémica, y todavía más excepcional por vía endovesical, manifestándose como un cuadro clínico respiratorio caracterizado por disnea progresiva, o agravamiento de una patología pulmonar previa.

Se cree que el mecanismo patogénico es una reacción de tipo inmunológico con formación de inmunocomplejos que se depositan a nivel del parénquima pulmonar y dan lugar a una reacción inflamatoria local con tendencia a progresar hacia la fibrosis. Es posible lograr su reversibilidad, al menos parcial, de la clínica y las lesiones pulmonares tras la retirada del fármaco de forma precoz y la rápida instauración de un tratamiento antiinflamatorio que frene la respuesta inmune.

Las dosis empleadas en instilaciones endovesicales son relativamente bajas comparadas con las usadas en tratamientos quimioterápicos sistémicos, con una muy baja absorción a través del urotelio debido a su alto peso molecular, de ahí que todavía

resulte más raro observar casos de afectación pulmonar cuando se aplica por esta vía de administración. En los excepcionales casos comunicados se acepta como umbral de dosis a partir de la cual aumentarían las posibilidades de provocar una afectación pulmonar los 20 mg/m² de Mitomicina C administrados^{9,10}.

La afectación del intersticio pulmonar por el proceso inflamatorio produce un patrón restrictivo en la espirometrías, con disminución de los volúmenes pulmonares, y una menor distensibilidad del parénquima pulmonar. Desde el principio del cuadro se detectan alteraciones gasométricas con marcada hipoxemia, debido a la afectación de la membrana de intercambio gaseoso pulmonar.

El cuadro clínico es superponible al de otros procesos inflamatorios intersticiales pulmonares, dominado por la disnea progresiva cada vez con menores esfuerzos, que se puede acompañar de tos seca y poco productiva. La forma de presentación es habitualmente en las primeras semanas del inicio del tratamiento con la Mitomicina C, lo que facilitaría el diagnóstico, pero dada su rareza no deberíamos descartar una relación causal aunque la forma de presentación fuese más insidiosa. En las pruebas de imagen se observa un patrón reticular que puede avanzar hacia un patrón retículo-nodular con fibrosis severa con panalización y pérdida importante e irreversible del volumen pulmonar¹¹.

La Tomografía Axial Coputerizada de tórax es la prueba de imagen que nos aporta más información en esta patología, detectando incluso procesos fibrocicatriciales incipientes difíciles de ver con otras técnicas.

El tratamiento se basa en la terapia antiinflamatoria con el objetivo de frenar la reacción inmunológica a nivel pulmonar y evitar la posterior fibrosis. Los esteroides son el pilar fundamental del tratamiento. En casos severos o en los que los efectos secundarios de los corticoides no sean deseables o estén contraindicados se pueden emplear inmunosupresores como la Ciclofosfamida. En los casos de mala evolución a pesar del tratamiento médico, con empeoramiento de la función pulmonar, quedaría como último recurso el trasplante pulmonar.

CONCLUSIONES

Ante un paciente al que se instaura un tratamiento con Mitomicina C intravesical debemos tener siempre presentes los posibles efectos adversos de

esta medicación. Uno de ellos es la aparición de un cuadro de insuficiencia respiratoria agudo o subagudo, que aun siendo raro, hay que tenerlo siempre en cuenta debido a la posibilidad de desarrollar una fibrosis pulmonar irreversible, que como en el caso que presentamos concluya con el fallecimiento del paciente.

Los pacientes con mayor riesgo, como los que ya presentaban alguna patología pulmonar o inmunológica previa, deberían vigilarse en este aspecto más estrechamente durante las instilaciones, ante la posibilidad de desencadenar una respuesta inmune inflamatoria a nivel pulmonar que agravase su neuropatía previa.

Es importante la suspensión inmediata de la Mitomicina C cuando se detecta un efecto adverso potencialmente grave como éste. Del inicio precoz del tratamiento inmunosupresor y antiinflamatorio y del grado de respuesta al tratamiento dependerá la rapidez de instauración del proceso.

Debemos tener siempre presente que la Mitomicina C es un fármaco no exento de riesgos, y cuando lo usemos en nuestros pacientes con carcinomas vesicales superficiales, debemos tener en cuenta que la instilación endovesical podría desencadenar una fibrosis pulmonar potencialmente letal para el paciente, a pesar de ser excepcional para esa vía de administración y la baja dosis empleada.

REFERENCIAS

1. Celaya MC, Buil P, Garjon J, Espeja M, Martínez C et al. Evaluación de las reacciones adversas y la eficacia de la mitomicina y la BCG en el tratamiento intravesical del cáncer superficial de vejiga. *Farm Hosp.* 1997;21(3):137-142.
2. Clark T, Chang SS, Cookson MS. Eosinophilic cystitis presenting as a recurrent symptomatic bladder mass following intravesical mitomycin C therapy. *J Urol.* 2002;167(4):1795.
3. Quintero Rodríguez R, Campoy Martínez P, Blasco Hernández P, Camacho Martínez E, Vilches Cocovi E, Espinosa Olmedo FJ, et al. Cistitis eosinófila. Estudio de 6 nuevos casos y revisión de la literatura reciente. *Actas Urol Esp.* 1994;18(3):222-226.
4. Pascual Regueiro D, García Sánchez S, Oliva Encina J, Remón Garijo ML, Martínez Bengoechea J, Abril Baquero G. Cistitis incrustante tras Mitomicina C. *Actas Urol Esp.* 2005;29(7):715-718.
5. Cao Avellaneda E, López López AI, Maluff Torres A, Jiménez RM, Escudero Bragante JF, López Cubillana P, et al. Hipersensibilidad tipo IV a Mitomicina C intravesical. *Actas Urol Esp.* 2005;29(8):803.
6. Vidal C, de la fuente R, González Quintela A. Three cases of allergic dermatitis due to Mitomycin C. *Dermatology.* 1992;184(3):208-209.
7. Neubauer H, Blech M, Wilhelms E, Criege CP, Neuhaus KL, Truss F. Pulmonary fibrosis following instillation of Mitomycin C in the urinary bladder. *Urologe A.* 1987;26(1):41-43.
8. McCarthy JT, Staats BA. Pulmonary hypertension, haemolytic anemia, and renal failure. A Mitomycin-associated syndrome. *Chest.* 1986;89(4):608-611.
9. Verweii J, Van Zanten T, Sobren T, Holding R, Pinedo HM. Prospective study on the dose relationship of mitomycin C-induced interstitial pneumonitis. *Cancer.* 1987;60(4):756-761.
10. Buzdar AU, Legha SS, Luna MA, Tahima CK, Hortobagvi GN. Pulmonary toxicity of mitomycin. *Cancer.* 1980;45(2):236-244.
11. Lenci G, Muller-Ouernhei, J, Lorenz J, Schweden F, Ferlinz R. Toxic lung damage caused by mitomycin C. *Pneumologie.* 1994;48(3):197-201.

Correspondencia autor: Dr. José Manuel Janeiro Pais
 Servicio de Urología. Hospital Juan Canalejo
 Xubias de Arriba, 84 - 15006 La Coruña
 Tel.: 981 178 000
 E-mail autor: janeiropais@canalejo.org
 Información artículo: Nota clínica
 Trabajo recibido: octubre 2007
 Trabajo aceptado: noviembre 2007