

CARTAS AL DIRECTOR

Úlcera genital asociada a reacción alérgica a instilación intravesical de mitomicina

Genital ulcer associated to an allergic reaction due to intravesical instillation of mitomycin

Introducción

La mitomicina es un antibiótico con propiedades anti-tumorales, que se activa en los tejidos, comportándose como un agente alquilante que desorganiza el ácido desoxirribonucleico (ADN) en las células cancerosas por medio de la formación de complejos con el ADN; también actúa inhibiendo la división celular de las células cancerosas interfiriendo en la biosíntesis del ADN¹. Está indicado en el tratamiento del cáncer superficial de vejiga no susceptible de resección completa con finalidad terapéutica y en tumores completamente resecaos con finalidad adyuvante, para reducir las recurrencias tras su resección transuretral (RTU)¹⁻².

El tratamiento de inducción con mitomicina a dosis de 40 mg, instilada en la vejiga a través de un catéter uretral, una o tres veces a la semana, hasta un total de 20 dosis, seguido de un mantenimiento con 40 mg de mitomicina mensual, ha demostrado ventajas en el periodo libre de recurrencia frente al tratamiento estándar con BCG¹⁻³.

La administración intravesical de mitomicina rara vez se relaciona con toxicidad relevante, aunque se sabe que posee propiedades ulcerantes y necrotizantes¹. Puede producirse ulceración local y celulitis por extravasación tisular durante la administración, por lo que esta debe ser extremadamente cuidadosa. En cambio, las reacciones de hipersensibilidad que afectan a la piel son frecuentes, incluidas lesiones localizadas en el área genital²⁻³.

Describimos el caso de un paciente con cáncer urotelial vesical, sometido a RTU y en tratamiento de manteni-

miento con mitomicina intravesical, que fue diagnosticado de erupción y ulceraciones genitales graves asociadas a la administración del fármaco.

Descripción del caso

Varón de 83 años, con DM tipo II, intervenido en dos ocasiones de un carcinoma urotelial de vejiga mediante RTU, tras lo cual recibió tratamiento adyuvante con mitomicina intravesical semanal, seguido de tratamiento de mantenimiento con instilaciones vesicales de mitomicina a dosis de 40 mg mensuales.

Tras la quinta instilación del tratamiento de mantenimiento, el paciente presentó una dilatación uretral, asociada a una intensa reacción cutánea genital así como toxicodermia sistémica, siendo diagnosticado de una posible reacción alérgica a mitomicina. Se le pautó tratamiento sintomático con corticoides, siendo referido al servicio de dermatología del hospital, desde donde se realizó seguimiento de la evolución.

Dos meses después, tras un periodo en el cual la erupción había mostrado un progreso favorable, aunque sin llegar a resolverse por completo, el paciente acudió al servicio de urgencias por un empeoramiento de las lesiones, siendo diagnosticado de una sobreinfección de las mismas. Se comenzó tratamiento antibiótico sistémico de forma empírica (ciprofloxacino 500mg v.o. cada 12 horas), asociado a la administración de corticoides tópicos. Pese al tratamiento, tres días después el paciente volvió a acudir a urgencias por un aumento del eritema con enrojecimiento en la zona genital, así como incremento del perímetro de ambos miembros inferiores. En la exploración física se detectó una úlcera extensa en la cara posterior del pene y en la cara anterior del escroto, con elevación de la temperatura local así como bordes de piel necrótica en el pene; el paciente presentaba edema (con fovea) en ambos miembros inferiores hasta la altura de la rodilla.

Tras valoración del servicio de Cirugía Plástica, se decidió realizar una intervención quirúrgica para desbridar el tejido necrotizado. Durante el ingreso se registraron

varios picos febriles, siendo reintervenido en varias ocasiones para desbridar más tejido fibrótico-granulomatoso, hasta albugínea testicular y cuerpos cavernosos, recibiendo curas periódicas de las lesiones durante un mes. El cultivo microbiológico de la herida reveló que la sobreinfección se debía a *Enterococcus fecalis*, por lo que fue tratado con fosfomicina oral a dosis de 1.000 mg cada 6 horas durante 24 días.

Tras la resolución de la sobreinfección, se programó una cirugía plástica de reconstrucción, utilizando piel sana del escroto para cubrir las zonas desprovistas en pene y testículos; así mismo, se realizó una uretroplastia para reconstruir la parte de la uretra que había sido dañada.

Discusión

Existen pocos casos descritos en la literatura relacionados con reacciones de hipersensibilidad de este tipo. La mayoría de las reacciones adversas graves localizadas en la zona genital que se han asociado al empleo de mitomicina intravesical son fibrosis y/o necrosis de los cuerpos cavernosos y los tejidos adyacentes, y suelen deberse a una técnica de administración incorrecta⁴. Por el contrario, las reacciones cutáneas sistémicas sí se consideran un efecto relativamente frecuente de la mitomicina, existiendo publicadas series de casos que relacionan la administración del fármaco con diferentes tipos de lesiones cutáneas, como la aparición de pseudoescleroderma en brazos y pecho⁵, eritema generalizado⁶ y dermatitis exfoliativa⁷.

Para evaluar la posible relación de la erupción cutánea genital con la administración de la mitomicina se aplicó el Algoritmo de Naranja⁸. La aplicación del algoritmo concluyó que existe una relación probable entre el tratamiento con mitomicina y la aparición de la reacción en este paciente (puntuación final de 6). Por un lado, la reacción descrita apareció poco tiempo después de la administración de la mitomicina, pero no de inmediato, descartándose así la posibilidad de extravasación por una técnica incorrecta de administración intravesical. Además, el tipo de lesiones no eran características de una extravasación, ya que en estos casos se suele producir necrosis de los cuerpos cavernosos y zonas adyacentes. Por otro lado, se produjo mejoría tras la suspensión del fármaco. Existe evidencia de reacciones alérgicas asociadas a la administración de mitomicina, algunas de las cuales pueden perdurar largos periodos de tiempo después de la administración del fármaco⁷, como ocurrió en nuestro caso. Sin embargo, existen motivos alternativos que podrían haber causado por sí mismos, o haber contribuido de manera significativa a la aparición de la úlcera, como es el diagnóstico previo de diabetes. Finalmente, al no

haber readministrado el fármaco después de la aparición de las lesiones, no se puede clasificar la reacción adversa como definida.

En conclusión, es probable que la administración de mitomicina intravesical para el tratamiento de mantenimiento del cáncer urotelial de vejiga en este paciente produjera una reacción cutánea persistente que, al sobreinfectarse, se complicó, dando lugar a la aparición de úlceras graves. Pese a ser un tratamiento local, es necesario vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas en los pacientes tratados con mitomicina intravesical.

Bibliografía

1. Ficha técnica de MITOMICIN-C 2mg polvo para solución inyectable. Laboratorios Inbisa [citado 07-12-2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=38160&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
2. Publicaciones de la SEFH. Medicamentos citostáticos. Coordinación: M^a Cinta Gamundi Planas 2005.
3. O Donnell MA. Treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. Up to Date. [citado 07-12-2011]. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer?source=search_result&search=treatment+of+non+muscular+invasive+bladder+cancer&selectedTitle=1%7E150.
4. Bradley JD, Assimos DG, Jordan GH. Urethral slough: a rare a previously unreported complication of intravesical mitomycin. *J Urol* 2000; 164(4):1305.
5. Calistru AM, Baudier Y, Mota A, Alexandrescu D, Cunha AL, Silva J et al. Pseudoscleroderma possibly induced by intravesical instillation of mitomycin C. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):e 116-8.
6. Okumura A, Oishi N, Kaji K, Imamura T, Fuse H. Drug eruption due to intravesical instillations of both epirubicin and mitomycin C. *J Dermatol*. 2009; 36(7):419-22.
7. Kunkeler L, Nieboer C, Bruynzeel DP. Type III and Type IV hypersensitivity reactions due to mitomycin C. *Contact dermatitis*. 2000;42(2):74-6.
8. Organización mundial de la salud. Algoritmo de Naranja para evaluar la causalidad de una RAM (documento en internet) [citado 07-12-2011]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/7.7.html#Js8121s.7.7>.

F. A. Crespillo Romeo¹, M. Sánchez Cuervo^{2*} y T. Bermejo Vicedo³

¹Farmacéutico Residente de segundo año en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Doctora en Farmacia, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ³Doctora en Farmacia, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Servicio, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msanchezcu.hrc@salud.madrid.org (Marina Sánchez Cuervo)

Correo postal: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. Carretera de Colmenar, Km. 9,100. CP: 28034. Madrid

Recibido el 7 de octubre de 2012; aceptado el 21 de febrero de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.113