

Administración de mitomicina intravesical mediante Electromotive Drug Administration®. A propósito de un caso.

Campos Fernández de Sevilla MA¹, Delgado-Téllez L, De Lorenzo Pinto A, Tutau Gómez F².
Sección coordinada por la Vocalía Nacional de Farmacéuticos de Hospital

El cáncer de vejiga es uno de los procesos tumorales más frecuentes en el primer mundo, que afecta según algunos autores a 5,4 millones de personas en los países más desarrollados y a 6,7 millones en los países en vías de desarrollo¹. Es el séptimo tipo de cáncer más común en hombres. De los nuevos casos diagnosticados de cáncer de vejiga, entre el 75-85% se presenta como enfermedad no invasiva, en la que se incluyen las lesiones papilares confinadas al urotelio (estadio Ta), que invaden la lámina propia (estadio T1) y el carcinoma in situ (estadio Tis)².

A pesar de que el tratamiento adyuvante con quimioterapia intravesical después de la cirugía de resección transuretral (RTU) ha demostrado ser un tratamiento efectivo y seguro para disminuir la recidiva en este tipo de tumores, todavía existe un porcentaje importante de pacientes que recaen y/o progresan a enfermedad invasiva a los 5 años³.

La terapia intravesical con el bacilo de Calmette-Guérin atenuado (BCG) sigue siendo en la actualidad, el tratamiento estándar en los tumores superficiales de vejiga de alto riesgo, por haber demostrado en diversos estudios su capacidad de alterar el patrón de recidivas comparado con la instilación vesical de otros quimioterápicos, como la mitomicina C (MMC), con tasas de recurrencia más elevadas que la BCG⁴.

La contrapartida a la mayor eficacia antitumoral de la BCG frente a la MMC, son sus efectos tóxicos, locales y sistémicos, relacionados también tanto con la dosis como con el número de instilaciones⁴. Por estos motivos, desde hace varios años se están estudiando nuevos métodos

de administración, para incrementar la eficacia de los fármacos quimioterápicos convencionales, como la MMC, administrados por instilación vesical^{5,6}.

En este sentido, dos de los problemas asociados con la administración vesical convencional de MMC son, por un lado, el bajo porcentaje de difusión del quimioterápico a través del tejido urotelial y por otro, la incapacidad fundamental para conseguir una liberación controlada del fármaco⁵. Por ello, se han introducido nuevas modalidades terapéuticas, que utilizan sofisticados dispositivos sanitarios, para mejorar la terapia intravesical tradicional con MMC. De todas ellas, destacar la mejora en la difusión del fármaco mediante EMDA (Electromotive Drug Administration®) intravesical⁵. Algunos datos sugieren que la administración intravesical de MMC mediante EMDA, parece proporcionar porcentajes de transporte del fármaco más elevados dentro de la pared de la vejiga⁷.

La terminología que envuelve a la EMDA de solutos no está bien establecida. La administración de fármacos mediante esta técnica, parece estar relacionada con la combinación de diferentes interacciones electromoleculares: iontoforesis, electroósmosis/electroforesis y electroporación^{5,7}.

La iontoforesis describe el fenómeno de transporte acelerado de iones dentro de los tejidos por la aplicación de una corriente eléctrica, que atraviesa una solución de iones, para ser administrada en un rango definido de intensidad de corriente, siguiendo la ley de Faraday⁷. La iontoforesis lleva asociado un incremento en el transporte de agua con algún soluto no ionizado presente en la misma, un fenómeno denominado electroósmosis. Por último, la electroporación implica el incremento de la permeabilidad de las membranas biológicas bajo la influencia de un campo eléctrico, lo que incrementa los rangos del transporte bajo gradiente de concentración⁷. El transporte del medicamento sería en este caso resultado de la suma de la difusión pasiva más EMDA. El objetivo de este novedoso mecanismo de administración de fármacos es el envío de

¹ Autor para correspondencia: macamfer@yahoo.es

² Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Henares. Coslada (Madrid).

concentraciones terapéuticas de un fármaco a una superficie de tejido limitada, con una exposición mínima de dicha sustancia al resto del organismo, lo que redundaría en un menor número de efectos adversos^{5,6}, así como en una considerable reducción de los problemas derivados de su administración sistémica.

En el presente trabajo se pretende exponer los resultados obtenidos en un paciente con cáncer de vejiga superficial de riesgo intermedio (recidivante), sometido a un tratamiento con quimioterapia de MMC administrada con EMDA tras cirugía de RTU de vejiga.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Para la administración local de MCC por EMDA intravesical en el paciente fue necesario disponer del dispositivo EMDA® System (fabricado por Physion®, Italia), que utiliza una corriente eléctrica para impartir un movimiento acelerado y direccional (hacia el tejido) a los fármacos ionizados en una solución intravesical.

El sistema de administración de MMC intravesical mediante EMDA® consta de los siguientes dispositivos y productos sanitarios. (Figura 1):

- PHYSIONIZER® 30 MINI, un sofisticado y versátil generador de corriente con las siguientes características:

- La corriente que emite el dispositivo es pulsada o discontinua.
- La intensidad de corriente puede ser regulada por el operador (0-30mA) con una exactitud del 1% \pm 0,2mA de la lectura.
- Voltaje máximo de 55V.
- Numerosos mecanismos de seguridad, para alertar al operador de la existencia de fallos en alguno de los componentes del aparato, así como sistemas de alarma para avisar al operador de pobre conexión eléctrica, batería baja, etc.
- Un temporizador para regular la duración del tratamiento.
- Un programa de aprendizaje, para que el operador aprenda la secuencia de pasos necesarios para administrar el tratamiento⁸.

- CE-DAS® UROGENICS® CATHERTER ELECTRODE: Es un electrodo intravesical activo, integrado en un catéter transuretral especial. Este catéter-electrodo de un sólo uso, está diseñado de modo que la sección intravesical emite corrientes eléctricas a lo largo del diámetro de una vejiga dilatada, asegurando la distribución uniforme de la corriente eléctrica y así, la uniforme entrega del fármaco en la pared de la vejiga circundante⁸. El fabricante dispone de varios tipos de catéter-electrodos diferentes. El empleado en nuestro caso fue el catéter-electrodo CE-DAS® UROGENICS®/Ag 9701. Este es un catéter-electrodo de balón, cuya sección del catéter, desde el balón hasta la punta, presenta 3 pares de orificios, que exponen la solución del medicamento intravesical a una espiral de electrodos contenida en el interior del catéter. Este catéter está especialmente diseñado para la administración de todo tipo de tratamientos confinados exclusivamente a la pared de la vejiga⁸. El sistema permite seleccionar la polaridad del electrodo, así como la intensidad de la corriente.
- ELECTRODOS DISPERSIVOS: Consisten en unas placas constituidas por una rejilla intercalada entre capas de espuma de celulosa absorbente no conductiva. Estos dos electrodos se colocan sobre la piel del abdomen inferior o muslos del paciente en un área de piel intacta, rasurada y limpiada con alcohol, aplicando una capa de gel electroconductor⁸. Al igual que el catéter



Figura 1. Sistema de administración de MMC intravesical mediante EMDA®.

TABLA1. PARÁMETROS PROTOCOLIZADOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE MMC-EMDA EN TUMOR SUPERFICIAL DE VEJIGA URINARIA.

Tipo de Catéter-Electrodo	CE-DAS® UROGENICS®/Ag 9701
Intensidad de Corriente	25 mA
Tiempo de Tratamiento	25-30 minutos
Polaridad	Positiva (+)
Tipo de Corriente	Pulsada
Radio de aumento de intensidad de corriente	50 mA/segundo

electrodo, los electrodos dispersivos son de un sólo uso.

Para la instilación de la MMC con EMDA fue necesaria la preparación de la solución de MMC en cabina de flujo laminar vertical de alta seguridad, en una sala limpia dotada de presión negativa, dado que la MMC es un citostático.

De acuerdo a los estudios publicados de administración de MMC con EMDA, la disolución de 40 mg de MMC en 100 mL o más, podría ser un volumen adecuado para asegurar la distribución homogénea del fármaco en toda la pared de la vejiga⁷. En el Servicio de Farmacia se prepararon, siguiendo una técnica aséptica, dos jeringas de cono ancho de 60mL de volumen. Una de ellas contenía una dosis de MMC de 40mg disuelta en 50mL de agua bidestilada estéril, y la otra jeringa contenía únicamente 50mL de agua estéril bidestilada. El contenido total de ambas jeringas (100mL) fue el que finalmente se administró por vía intravesical al paciente, a través del catéter- electrodo.

Previa a la administración de la solución de MMC, se debe insertar el catéter CE-DAS® UROGENICS® en la vejiga, siguiendo una técnica aséptica, usando un gel lubricante con anestésico soluble en agua. Al tratarse de un catéter de balón, éste queda perfectamente anclado en la vejiga después de insuflar 3 mL de aire en el balón.

Antes de instilar la solución con el citostático, la vejiga debía lavarse cuidadosamente con agua destilada, para asegurar la eliminación de posibles restos de solutos urinarios que pudieran interferir con los iones del fármaco⁷.

Posteriormente se colocan los dos electrodos dispersivos sobre la piel de la parte inferior del abdomen o el muslo del paciente.

Los electrodos dispersivos, deben colocarse sobre la piel cuidadosamente, utilizando una capa gruesa de gel electroconductor, y evitando la presencia de burbujas de aire entre la piel y estos electrodos. Finalmente, se conectarán todos los electrodos con el generador de corriente PHYSIONIZER® 30 MINI, y se introducirán los parámetros adecuados en el generador.

En la tabla 1, se recogen los valores de los diferentes parámetros con los que se configuró el dispositivo para administrar mediante EMDA la MMC en el paciente, según los resultados de eficacia y seguridad observados en diferentes estudios publicados de administración de MMC por EMDA en tumores superficiales de vejiga^{5, 6, 7}.

Durante el proceso de EMDA, el catéter debía ser rotado, al menos una vez, para asegurar la penetración homogénea del citotóxico en toda la vejiga.

Para valorar la efectividad y seguridad del tratamiento con MMC-EMDA en el paciente, se programaron varias visitas en la consulta de urología durante el tratamiento, con objeto de evidenciar la aparición de nuevas lesiones neoplásicas en vejiga, mediante la realización de citología y cistoscopia de vejiga cada 3 meses.

RESULTADOS

Varón de 49 años, sin antecedentes personales de interés ni comorbilidades. El paciente es exfumador desde hace 8 años. En su historia clínica no se recogen alergias a medicamentos

conocidas. Acude a consulta de urología remitido por su médico de atención primaria, por presentar varios episodios de hematuria, después de esfuerzos, sin hemospermia, ni clínica de prostatismo. No urgencia ni incontinencia miccional.

Se realiza una ecografía vesical donde se detectan múltiples lesiones vesicales compatibles con proceso neofornativo multifocal. Se le practica una cirugía de RTU de vejiga, en la que se extirpan 4 implantes papilares localizados en fondo, cuello y ambos meatos. Tras la cirugía, se administra una dosis de MMC de 40mg, por la técnica tradicional. La biopsia confirma que se trata de un carcinoma papilar urotelial de bajo grado, que infiltra localmente la lámina propia (estadio T1). En este momento se decide incluir al paciente en un protocolo de instilación vesical convencional de MMC, que consistía en la administración de diez instilaciones vesicales de una dosis de MMC de 40mg. Las seis primeras dosis serán administradas de forma semanal, la primera en el postoperatorio inmediato, y las cuatro últimas dosis se administrarán cada cuatro semanas.

Tras el octavo ciclo de MMC, se objetiva recidiva de la neoplasia vesical en el paciente. De nuevo se le practica cirugía RTU, para extirpar las nuevas lesiones aparecidas. En las muestras obtenidas para biopsia, se diagnostica un carcinoma urotelial con patrón de crecimiento papilar de bajo grado (estadio T1G2). Tres meses después de esta nueva cirugía, se detectan nuevas lesiones neofornativas en la vejiga por citoscopia, programándose una tercera RTU e iniciándose tratamiento con MMC administrada por EMDA preoperatoria seguida de varios ciclos de MMC-EMDA tras la nueva intervención de cirugía de vejiga, en base a los buenos resultados obtenidos en recientes estudios prospectivos en pacientes con cáncer de vejiga superficial.

El protocolo de administración de MMC-EMDA utilizado en el paciente a estudio, consistió en la administración de una dosis intravesical de 40 mg disueltos en 100mL de agua, 30 minutos antes de la anestesia. El tratamiento citostático permaneció en la vejiga durante 30 minutos, mientras una corriente eléctrica pulsada de 20 mA era aplicada externamente. Una vez transcurrido este tiempo, se procedió al drenaje de la solución y a la extirpación quirúrgica de las lesiones tumorales mediante RTU.

Aproximadamente tres semanas después de la RTU de los tumores, el paciente inició tratamiento quimioterápico adyuvante con MMC intravesical administrada por EMDA. Se programaron un total de 6 sesiones semanales de tratamiento con MMC de 30 minutos de duración, empleando una intensidad de corriente de 25mA. Seguidamente el paciente recibiría 12 dosis más de MMC-EMDA con periodicidad mensual.

Hasta la actualidad, 9 meses después de la tercera cirugía de RTU, el paciente ha recibido 13 dosis de 40mg de MMC-EMDA sin detectarse nuevas lesiones en vejiga y con una adecuada tolerancia al tratamiento. En este sentido destacar que tras la tercera dosis, el paciente experimentó una ligera quemadura en el muslo izquierdo probablemente originada por el electrodo dispersivo, que se resolvió sin incidencias, con tratamiento convencional

DISCUSIÓN

Uno de los mecanismos más aceptados como posible causa de la recaída de los tumores de vejiga superficiales, es la posible siembra de células tumorales durante la resección quirúrgica⁹. Para eliminar las células tumorales exfoliadas, y reducir la recurrencia del tumor se emplean en la práctica clínica diversos tratamientos de quimioterapia intravesical adyuvante¹⁰, que combinan una adecuada efectividad local, con escasos efectos sistémicos.

Aunque la administración intravesical MMC-EMDA en el postoperatorio inmediato no está recomendada, por la posibilidad de ocasionar traumas y heridas en el urotelio producidos por el catéter electrodo, se está empezando a utilizar en la práctica clínica la administración de MMC-EMDA en el preoperatorio inmediato del cáncer superficial de vejiga, en base a los resultados de recientes estudios, que parecen indicar que esta práctica tiene importantes beneficios a largo plazo, como son la reducción de las tasas de recurrencia y el incremento del intervalo libre de enfermedad, comparado con la administración de MMC intravesical convencional después de la RTU. Estos beneficios eran especialmente patentes en pacientes de alto riesgo de recaída⁶.

Estudios clínicos han mostrado que la administración de MMC por EMDA podría originar porcentajes de transporte del fármaco signifi-

cativamente mayores, comparados con el transporte pasivo, lo que podría estar en relación con los mejores resultados en eficacia clínica y seguridad del quimioterápico administrado por EMDA en pacientes con cáncer superficial de vejiga con alto riesgo de recidiva^{5,6}.

Di Stasi realizó un estudio en pacientes con cáncer superficial de alto riesgo de recidiva, para evaluar la eficacia de la EMDA intravesical versus MMC pasiva utilizando la BCG como tratamiento comparativo. En este estudio la respuesta completa para MMC por EMDA frente a la instilación pasiva a los 3 y 6 meses fueron del 53% versus 28% ($p = 0.036$), y del 58% versus 31% ($p = 0.012$) respectivamente. Para BCG las respuestas fueron 56% y 64%. El tiempo medio de recurrencia fue de 35 meses para MMC-EMDA frente a 19.5 meses de la MMC por difusión pasiva ($p = 0.013$), siendo de 26 meses para BCG. Los picos de MMC en plasma fueron significativamente más elevados después de MMC-EMDA que después de MMC por difusión pasiva (43 versus 8 ng/ml), consistente con la mayor absorción del contenido en vejiga⁷.

En nuestro paciente y a falta de estudios bien diseñados que lo confirmen y de un seguimiento más largo, el protocolo de administración de MMC-EMDA en el preoperatorio inmediato de cirugía de RTU, seguido de la instilación de va-

rios ciclos de MMC-EMDA tras cirugía, parece haber incrementado el tiempo hasta la aparición de recurrencia, ya que en nuestro caso el paciente recayó a los 4,5 meses de iniciar el tratamiento con MMC administrada de forma convencional, mientras que con la administración de MMC-EMDA, el paciente no ha presentado evidencias de nueva recidiva de su enfermedad en los últimos 9 meses de seguimiento.

Aunque la utilización de la MMC administrada por EMDA podría presentar ventajas a la vista de los resultados obtenidos en los estudios publicados y los hasta ahora observados en el paciente, con respecto a la administración pasiva de este quimioterápico, parece razonable seleccionar los casos de pacientes que podrían beneficiarse de este tratamiento, dada la importante diferencia de costes entre una y otra técnica de administración, derivados principalmente del elevado coste del material sanitario de un solo uso empleado en la técnica EMDA (electrodos dispersivos y catéter-electrodo). En este sentido parece necesaria la realización de estudios de coste-efectividad para resolver estas cuestiones, y establecer el lugar, que debería ocupar en la terapéutica, esta nueva técnica de administración de fármacos en pacientes con tumores superficiales de vejiga.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Bibliografía

- **1. Ploeg M, Aben Katja KH, Kiemeney Lambertus A.** The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27: 289-93.
- **2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen, E.; Böhle, A, Palou-Redorta J, Rouprêt M.** Guía clínica del carcinoma urotelial de vejiga no músculo-invasivo de la Asociación Europea de Urología. Actualización. *Actas Urol Esp* 2012; 36(7): 389-402.
- **3. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Oosterlinck W et al.** Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-77.
- **4. Böhle A, Jocham D, Bock PR.** Intravesical Bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169: 90-5.
- **5. Di Stasi SM, Riedl C.** Updates in intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2009; 27: 325-30.
- **6. Di Stasi SM, Valenti M, Verri C, Liberati E, Giurioli A, Leprini G, Masedu F, Ricci AR, Micali F, Vespasiani G.** Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 871-9.
- **7. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Navarra P, Massoud R, Vespasiani G.** Intravesical electromotive mitomycin C versus passive transport mitomycin C for high risk superficial bladder cancer: a prospective randomized study. *J Urol* 2003; 170: 777-82.
- **8. AEMPS.** Ficha de especificaciones técnica de EMDA@SYSTEM. PhysionS.r.l.
- **9. Weldon TE, Soloway MS.** Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. *Urology* 1975; 5: 824-7.
- **10. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van der Meijden APM.** A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186-90.