

Autor: Gonzalo Fuente Lucas. R2 Pediatría

Tutora: Ángela Rico Rodes. Servicio de Oncología Pediátrica

Colabora: Servicio de Cirugía Pediátrica

# **CISTITIS HEMORRÁGICA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**

**Revisión y manejo en la práctica clínica**

# Índice

- Definición
- Etiología y fisiopatología
- Presentación clínica y clasificación
- Diagnóstico
- Manejo
  - Prevención
  - Tratamiento
- Caso clínico
- Bibliografía

# Caso clínico



Niña de 11 años con antecedentes de Sarcoma de Ewing multifocal. Ha recibido tratamiento con quimioterapia según protocolo Ewing-SEOP 2001 (incluye ciclofosfamida e ifosfamida) y radioterapia

**Diagnóstico:** diciembre de 2017 (recaída precoz en diciembre-2018)

**En abril - 19 (tras ciclo de CFM + topotecan):** disuria + hematuria

**Urocultivo:** negativo. PCR Virus BK en orina positiva

**Tratamiento:** cidofovir intravenoso

# Definición

- La cistitis hemorrágica (CH) se define como la presencia de **hematuria** asociada a **síntomas del tracto urinario**
- Es la traducción sintomática de una **alteración difusa de la mucosa vesical**
- **Causa más frecuente de hematuria en el paciente oncológico**
- Puede evolucionar hacia un **fallo renal agudo** y un síndrome hemorrágico grave
- Situación potencialmente **mortal**



# Etiología y fisiopatología

Activación de  
mecanismos  
moleculares  
inflamatorios

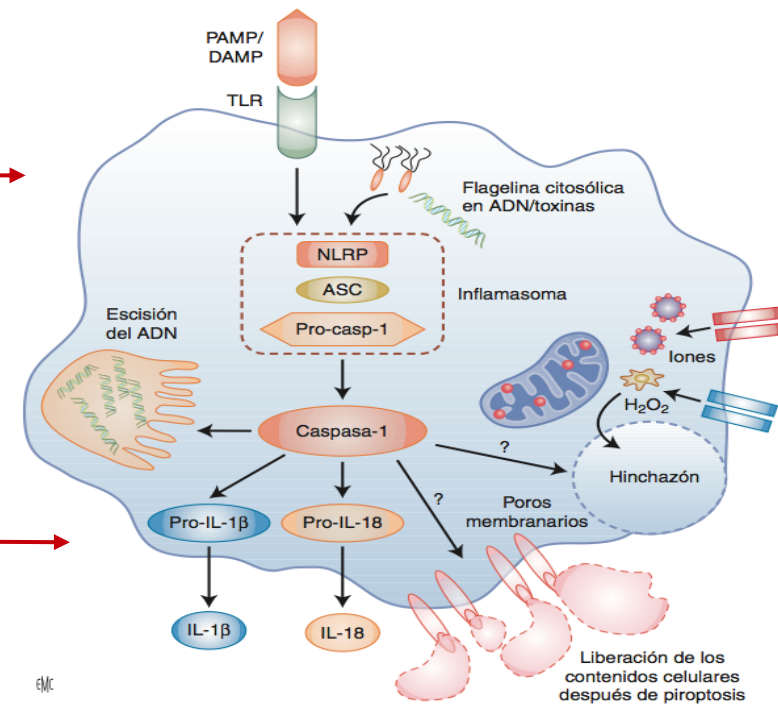
Formación del  
inflammasoma

Apoptosis  
inflamatoria de las  
células del urotelio y  
músculo detrusor

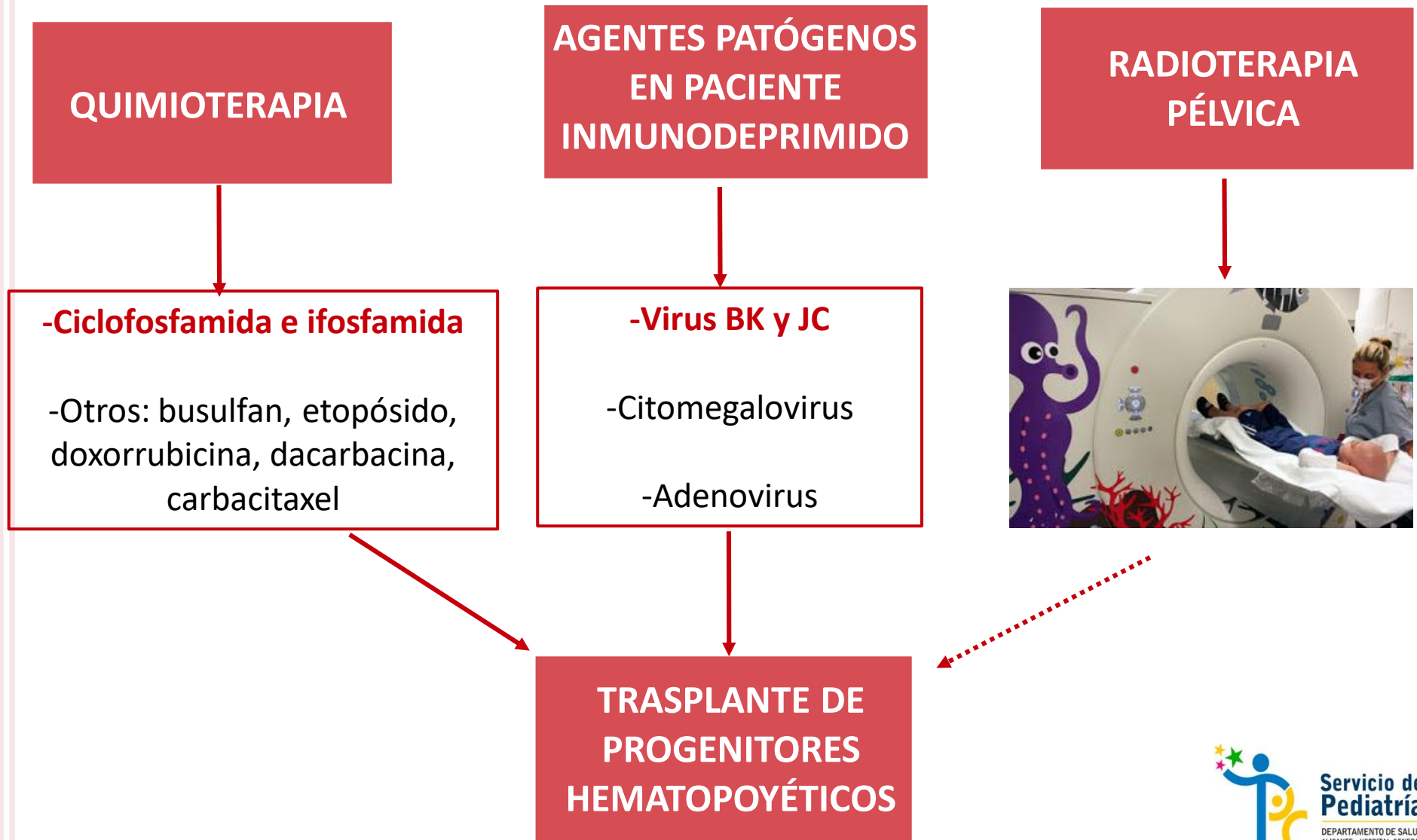
Agentes patógenos

Quimioterapia

Radiación

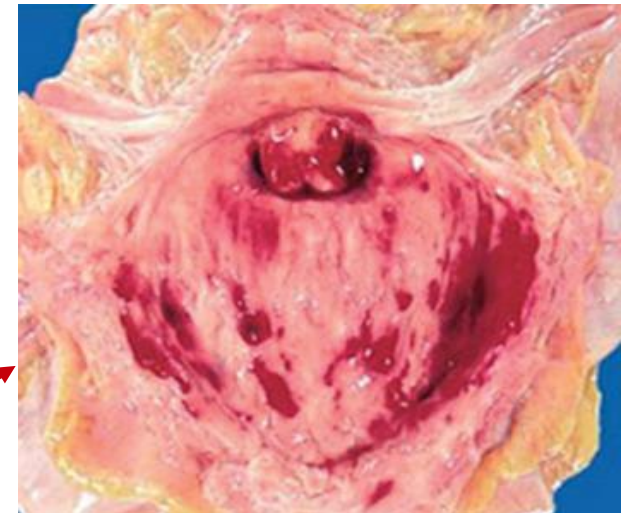
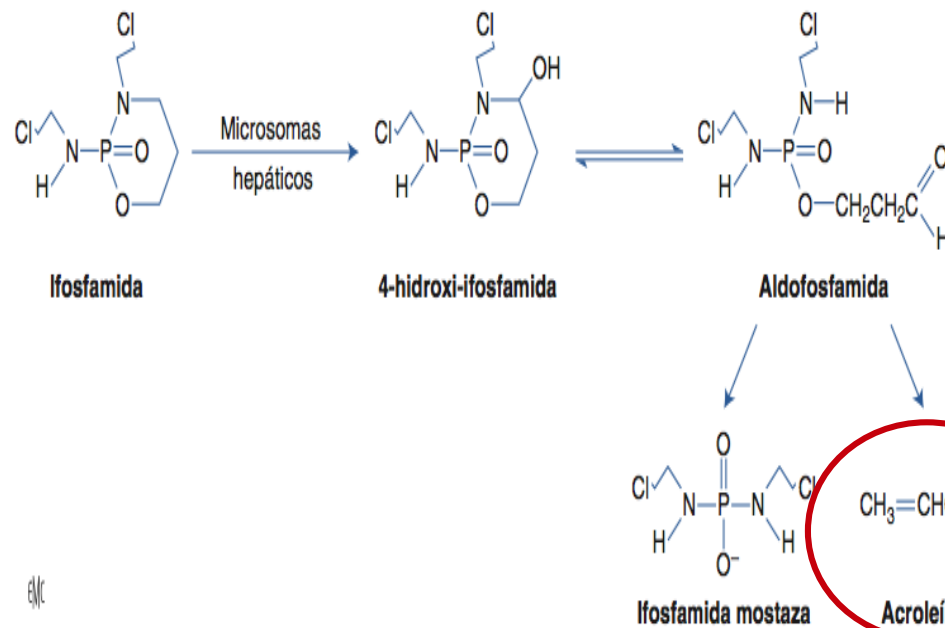


# Factores de riesgo

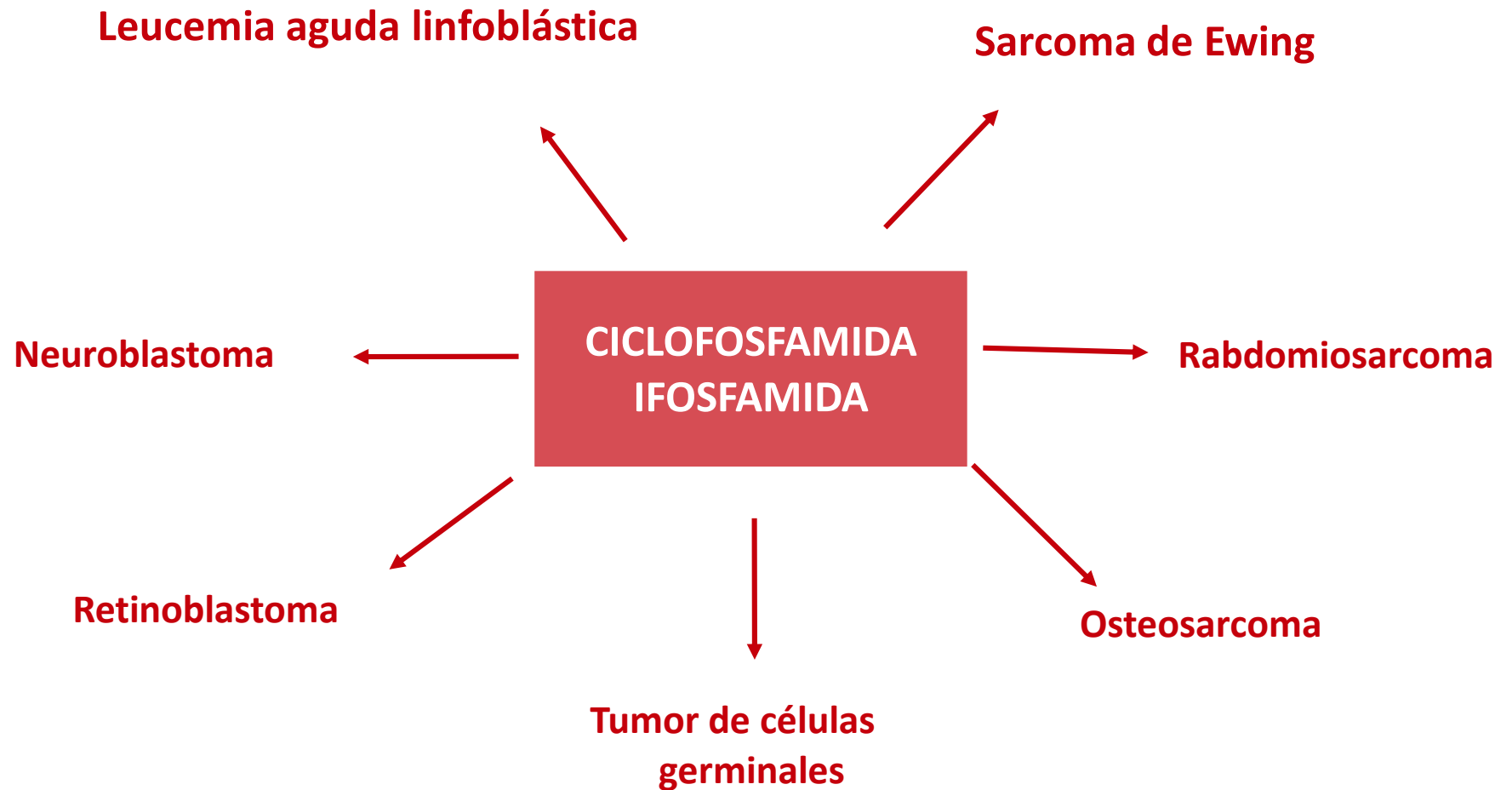


# Etiología y fisiopatología

- La **ciclofosfamida** e **ifosfamida** producen un metabolito hepático llamado **acroleína**
- Se elimina con la orina
- En contacto con el urotelio produce destrucción proteica, ruptura del ADN y muerte celular
- A **mayor tiempo** de contacto, **mayor** es el grado de **lesión**



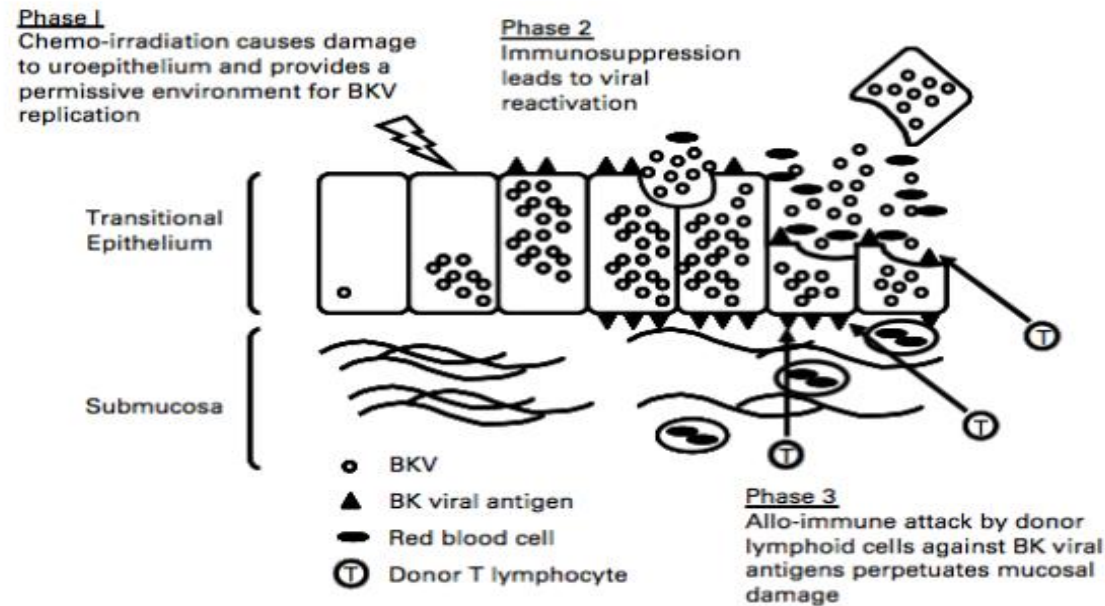
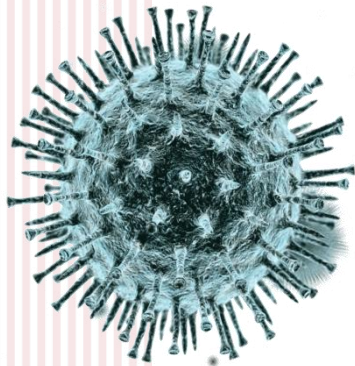
# Etiología y fisiopatología



# Etiología y fisiopatología

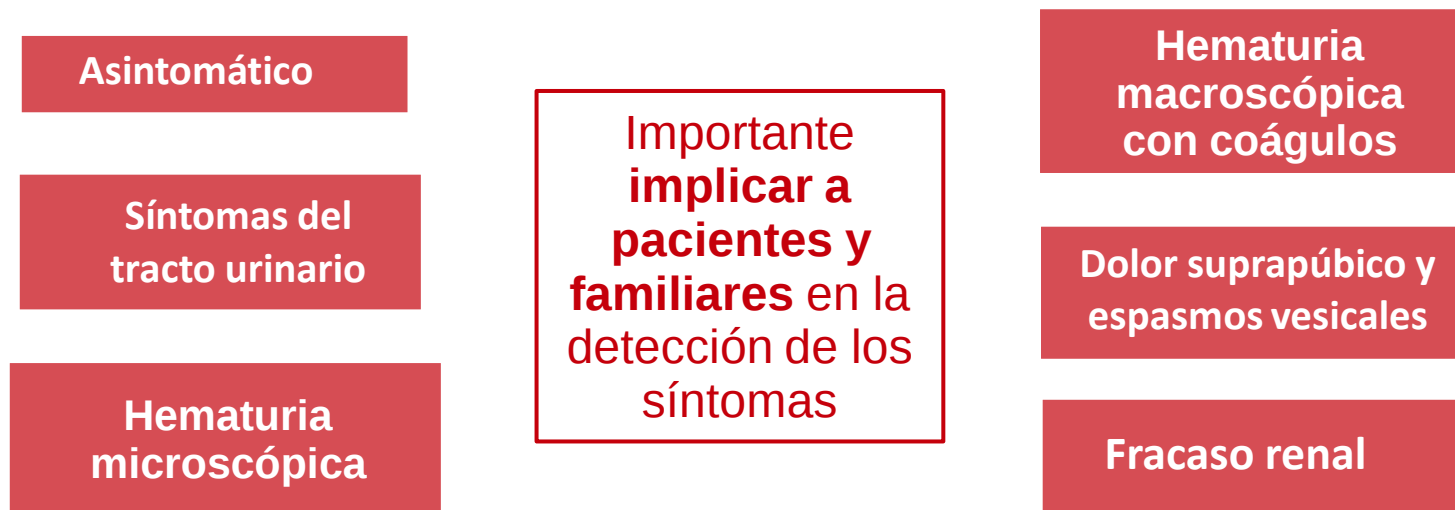
## Virus

- Virus BK y JC (Poliomavirus), Citomegalovirus o Adenovirus son algunos de los virus que pueden causar CH
- El virus BK suele quedar **latente** en el riñón tras la primoinfección
- En estados de **inmunosupresión** (QT, post-transplante) puede reactivarse
- El virus comienza a replicarse y puede detectarse en orina (viruria)



# Clínica

- En fases iniciales puede pasar desapercibida
- Espectro clínico muy variable



- Puede aparecer a las 24 – 48 horas tras la administración de quimioterapia
- En el caso de la radioterapia la clínica puede aparecer semanas o años después

# Clasificación

- Según la hematuria clasificamos la CH en cuatro grados (**Droller et al**):

|           |                                                                 |                                                              |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>G1</b> | Hematuria microscópica                                          | Síntomas irritativos leves                                   |
| <b>G2</b> | Hematuria macroscópica                                          | Empeoramiento de los síntomas miccionales<br>Incontinencia   |
| <b>G3</b> | Hematuria macroscópica con aparición de coágulos                | Dolor suprapúbico<br>Síndrome hemorrágico controlado         |
| <b>G4</b> | Hematuria masiva y obstrucción del tracto urinario por coágulos | Afectación del estado general<br>Trastornos de la hemostasia |

# Diagnóstico

- **Clínico** en paciente con factores de riesgo → ¡descartar otras causas!
- **Microbiológico**
  - Sedimento y urocultivo
  - Viremia + Viruria (PCR sangre y orina): **Virus BK, JC**
- **Ecografía abdominal**
  - Engrosamiento pared vesical →
  - Presencia de coágulos
- **TC/RMN**
- **Citoscopia:** en casos graves

|                 |                                                |
|-----------------|------------------------------------------------|
| <b>Tipo I</b>   | Engrosamiento circunscrito de la pared vesical |
| <b>Tipo II</b>  | Engrosamiento difuso de la pared vesical       |
| <b>Tipo III</b> | Crecimiento endoluminal pseudotumoral          |

# Manejo

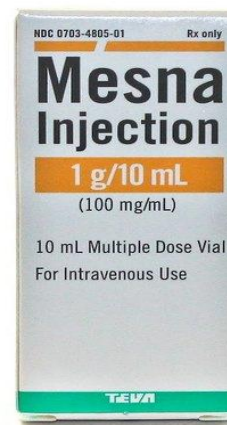
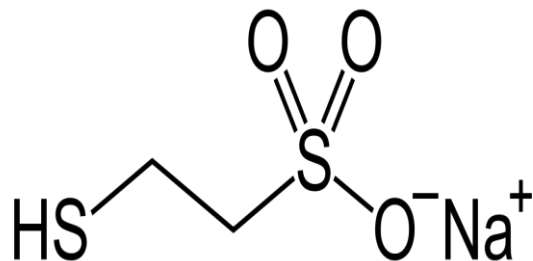
**El mejor manejo de la  
cistitis hemorrágica es la  
PREVENCIÓN**

# Prevención

## Mesna (2-mercapto-etano-sulfonato de sodio)

- Compuesto tipo tiol que se une a la acroleína
- Forma compuestos que carecen de toxicidad
- Acción limitada al sistema urinario por lo que no interfiere en la capacidad citotóxica
- Vida media: **90 minutos** frente a la vida media de CFM/IFM: **6-7 horas** → **DOSIS REPETIDAS**
- Administración **en bolus o infusión continua** en función del protocolo de quimioterapia

Los niños precisan dosis más elevadas que los adultos debido a la mayor frecuencia miccional

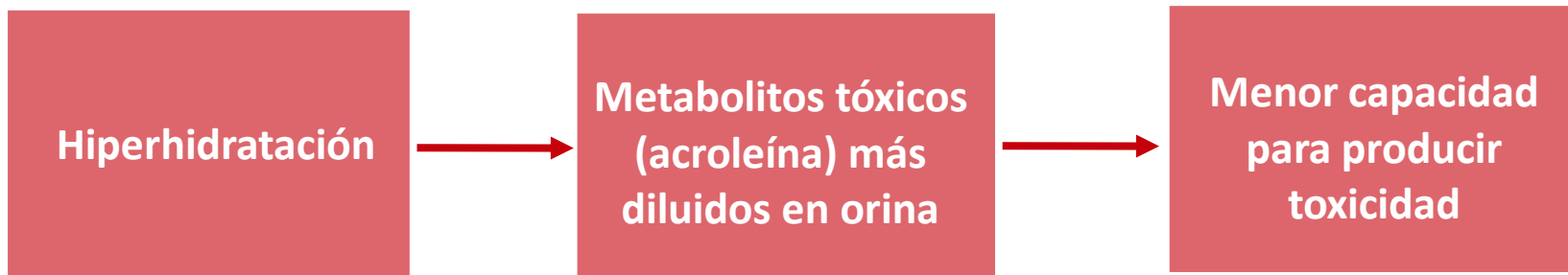


# Prevención



## Hidratación

- Se recomienda hiperhidratación intravenosa (3L/m<sup>2</sup>)
- Insistir en la ingesta de líquido por vía oral → difícil valorar en lactantes
- Se debe mantener hasta 48 horas tras finalizar la administración de QT



# Prevención

## Otras medidas

- Instruir al paciente/familiares en los síntomas
- Valoración clínica periódica
- Insistir en el vaciado de la vejiga frecuente (cada 3 o 4 horas)
- Iniciar infusión de IFM/CFM a primera hora de la mañana:
  - Favorece la ingesta hídrica
  - Favorece la eliminación durante el día
- Balances hídricos cada 12 horas
- Tira de orina reactiva en cada micción

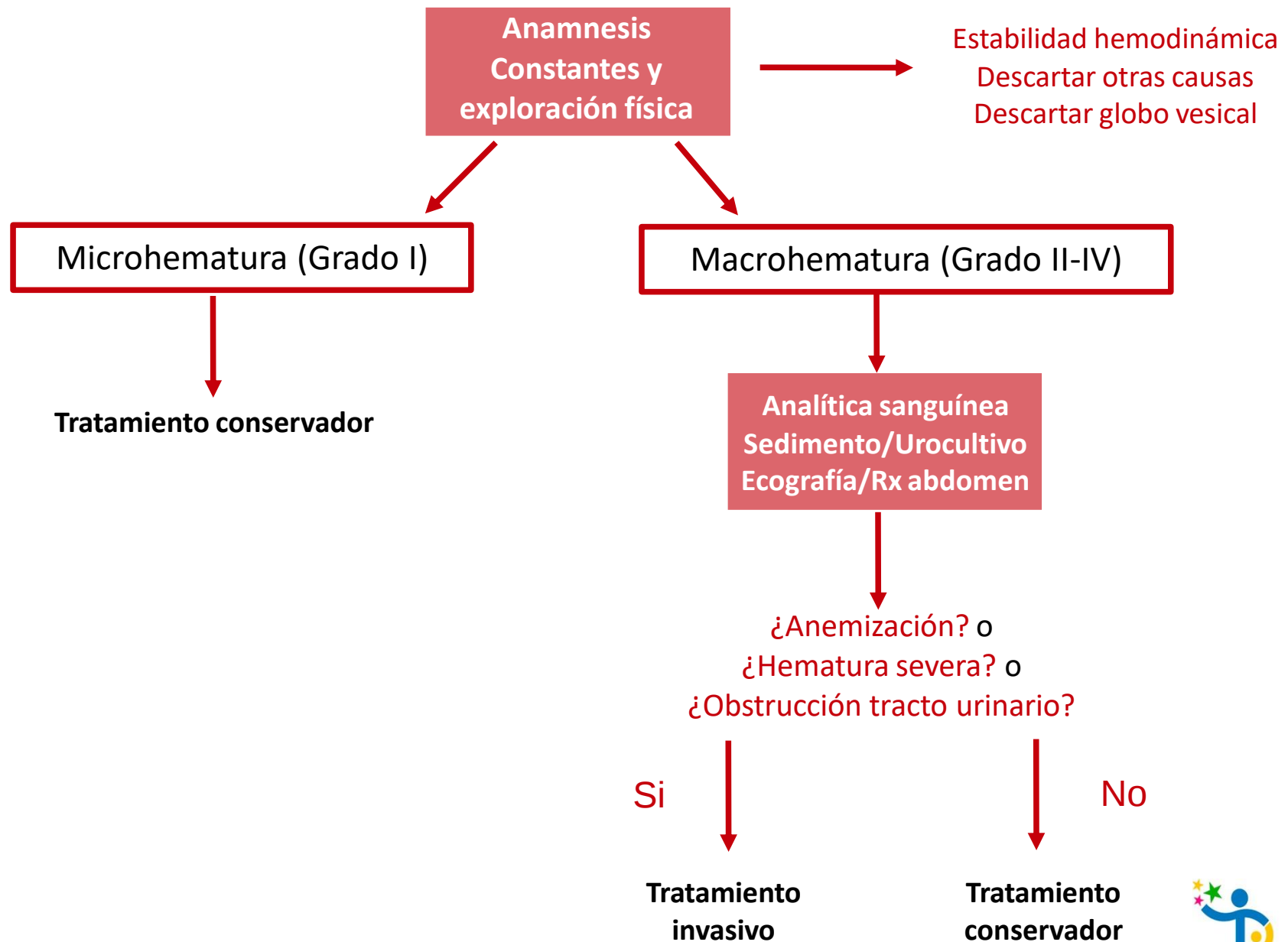


# Tratamiento

- Pocos estudios prospectivos que proporcionen guías para el tratamiento en niños
- Múltiples opciones terapéuticas → múltiples efectos secundarios
- En ocasiones se necesita un abordaje multidisciplinar

|           |                                                                 |                                           |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>G1</b> | Hematuria microscópica                                          | <b>Tratamiento conservador</b>            |
| <b>G2</b> | Hematuria macroscópica                                          |                                           |
| <b>G3</b> | Hematuria macroscópica con aparición de coágulos                | <b>Tratamiento conservador ± invasivo</b> |
| <b>G4</b> | Hematuria masiva y obstrucción del tracto urinario por coágulos | <b>Tratamiento invasivo</b>               |

# Tratamiento



# Tratamiento conservador (G I-III)

## Medidas generales

- **Intensificar diuresis:**
  - Aumentar hidratación (4,5-5 L/m<sup>2</sup>/día) → vía oral si el paciente es colaborador
  - Furosemida 0,5 -1 mg/kg intravenoso u oral
- **Analgesia y agentes espasmolíticos** → **Oxibutinina** (Dosis: 0,2 mg/kg/dosis cada 6-12 horas vía oral)
- **Soporte transfusional** → objetivo: Plaquetas > 50.000/ $\mu$ l
- **Corregir alteraciones de la coagulación** → revisar medicación
- **Ante la presencia de coágulos (CH grado III)** → plantear pentosán polisulfato de sodio

# Tratamiento conservador (G I-III)

## Pentosán polisulfato de sodio (PPS)

- Glicosaminoglucano semisintético **similar a la heparina**
- Propiedades anticoagulantes, fibrinolíticas y antiinflamatorias
- Administración **vía oral** → **se elimina un 5% por la orina**
- Menos evidencia en la administración intravesical: ¿mayor efectividad?
- Ha mostrado efectividad en el control de la CH inducida por QT y RT **(CH grado III)**

-Dosis iniciales:  
100 mg cada 8 horas, vía oral

-Duración: 3 meses

**Introduction of sodium pentosan polysulfate and avoidance of urethral catheterisation: improved outcomes in children with haemorrhagic cystitis post stem cell transplant/chemotherapy**

Gillian Duthie<sup>a</sup>, Lisa Whyte<sup>a</sup>, Harish Chandran<sup>a</sup>, Sarah Lawson<sup>b</sup>, Mark Velangi<sup>b</sup>, Liam McCarthy<sup>a,\*</sup>

Journal of  
Pediatric  
Surgery

**The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate**

SARBJINDER S. SANDHU, MILES GOLDSTRAW and CHRISTOPHER R.J. WOODHOUSE  
Department of Urology, The Royal Marsden Hospital, London, UK

# Tratamiento conservador (G I-III)

## Cidofovir

- **Tratamiento etiológico** de la CH de origen viral: Poliomavirus BK/JC y adenovirus
- **Administración intravenosa (5mg/kg/semanal)**
  - Puede producir **nefrotoxicidad** → contraindicado si aclaramiento de creatinina < 55
  - Suele asociarse a probenecid oral
  - Tasa de remisión 75% aproximadamente
  - Buenos resultados con dosis 1mg/kg/semanal con menor tasa de nefrotoxicidad
- **Administración intravesical**
  - Carece de toxicidad nefrológica
  - No hay suficientes estudios para esta recomendación

# Tratamiento invasivo (G III-IV)



## Sondaje vesical

- Lavado vesical continuo con suero salino fisiológico
- Sonda de 3 luces (mínimo 16 FR)
- Tratamiento **intravesical**: lidocaína, prostaglandinas, alumbre, formalina, cidofovir

## Cistoscopia

- **Electrocoagulación** puntos sangrantes
- Extracción de coágulos

## Hematuria refractaria

- Derivación urinaria
- Embolización arterias ilíacas
- Cistectomía parcial/radical

Valoración por  
cirugía pediátrica

# Caso clínico - evolución



Niña de 11 años con antecedentes de Sarcoma de Ewing multifocal con cistitis hemorrágica de origen multifactorial. Durante el proceso presenta clínica de dolor vesical, espasmos, coágulos y anemia severa (CH grado III)

— **Cidofovir iv + probenecid oral:** descenso de copias virus BK

— **Oxibutinina oral**

— **Soporte transfusional**

— **Sondaje vesical** y lavado continuo con SSF

# Caso clínico - evolución



Niña de 11 años. Sarcoma de Ewing multifocal y cistitis hemorrágica de origen multifactorial. Ante dificultad para la micción por coágulos con mala evolución se realiza interconsulta a Cirugía infantil (CH grado III-IV)

**Sondaje vesical:** lavados con SSF + lidocaína + bicarbonato + heparina

**Uroquinasa intravesical**

**Pentosán polisulfato de sodio 100mg/8h**

**Cistoscopia:** coagulación con electrodo de puntos sangrantes

# Caso clínico - evolución



- En la actualidad la paciente se encuentra estable y asintomática
- Presenta algún episodio esporádico de hematuria autolimitado
- No presenta anemia ni coágulos
- Carga viral de virus BK: descenso en orina y negativa en plasma

# Resumen de manejo

## Grado I

Hematuria microscópica

**Manejo ambulatorio**

## Grado II

Hematuria macroscópica

## Grado III

Hematuria macroscópica  
+ coágulos

**Manejo hospitalario**

## Grado IV

Obstrucción tracto urinario  
Riesgo vital

### Interconsulta a cirugía pediátrica

Hidratación

Hidratación  
Forzar diuresis  
Analgesia  
Oxibutinina  
Transfusión  
plaquetas

Lavados vesicales  
continuos (SSF +  
lidocaína +  
bicarbonato +  
heparina)  
Tratamientos  
intravesicales  
(uroquinasa)  
Pentosán polisulfato  
de sodio

Extracción de  
coágulos  
Electrocoagulación  
Embolización arterias  
femorales  
Derivación urinaria

**Refractario: cistectomía**

Urocultivo/Sedimento

Ecografía abdominal  
Análítica sanguínea  
Virus sangre/orina (BK)

Cistoscopia  
TAC/RMN

**Si infección por virus: tratamiento etiológico**

# Conclusiones

1. La cistitis hemorrágica es una complicación potencialmente mortal del paciente oncológico
2. Espectro clínico muy variable → clave reconocerla de manera precoz
3. La prevención es la parte más importante en el manejo de la cistitis hemorrágica
4. El tratamiento depende de la gravedad del cuadro
5. En ocasiones será necesario un manejo multidisciplinar y el empleo de técnicas invasivas

# Bibliografía

1. Decker DB, Karam JA, Wilcox DT. Pediatric hemorrhagic cystitis. J Pediatr Urol. 2009; 5: 254-264
2. Colombel M, Wallet HL. Cistitis hemorrágica: fisiopatología y conducta práctica. EMC Urol. 2019; 51: 1-10
3. Robinson D, Schulz G, Langley R, Donze K, Winchester K, Rodgers C. Evidence-based practice recommendations for hydration in children and adolescents with cancer receiving intravenous cyclophosphamide. J Pediatr Oncol Nurs. 2014; 31: 191-199
4. Mendoza-Sánchez MC, Riesco-Riesco S, González-Prieto A. Urgencias oncológicas en Pediatría. Pediatr Integral. 2019; 23: 65-80
5. Duthie G, Whyte L, Chandran H, Lawson S, Velangi M, McCarthy L. Introduction of sodium pentosan polysulfate and avoidance of urethral catheterisation: improved outcomes in children with haemorrhagic cystitis post stem cell transplant/chemotherapy. J Pediatr Surg. 2012; 47: 375-379
6. Sandhu SS, Goldstraw M, Woodhouse CRJ. The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate. BJU Int. 2004; 94: 845-847