

Bibliografía

1. Bahler RC, Carson P, Traks E, Levene A, Gillespie D. Absent right pulmonary artery. Problems in diagnosis and management. *Am J Med.* 1969;46:64-71.
2. Takahashi T, Endo H, Ito T. Isolated unilateral absence of the left pulmonary artery: A case report. *Ann Vasc.* 2014;7:178-82.
3. Yiu MWC, Le DV, Leung Y, Ooi CGC. Radiological features of isolated unilateral absence of the pulmonary artery. *J HK Coll Radiol.* 2001;4:277-80.
4. Turner DR, Vincent JA, Epstein ML. Isolated right pulmonary artery discontinuity. *Images Paediatr Cardiol.* 2000;4:24-30.
5. Reading DW, Oza U. Unilateral absence of a pulmonary artery: A rare disorder with variable presentation. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2012;25:115-8.

Eva Cabrera César*, M. Carmen Fernández Aguirre
y Lorena Piñel Jiménez

Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria,
Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evacabrerasesar@gmail.com (E. Cabrera César).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.014>
0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Derrame pleural tras tratamiento intravesical con bacilo de Calmette-Guérin



Pleural effusion after intravesical administration of bacillus Calmette-Guérin

Estimado Director:

La eficacia del tratamiento mediante instilación endovesical con bacilo de Calmette-Guérin (BCG), cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, para el carcinoma *in situ* y superficial de vejiga se ha demostrado en numerosos estudios. No obstante, su uso no está exento de complicaciones¹⁻³.

Describimos el caso de un paciente diagnosticado de derrame pleural por *M. bovis*, tras haber recibido tratamiento con instilación intravesical de BCG.

Se trata de un varón de 85 años, exfumador, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve, fibrilación auricular y portador de marcapasos por enfermedad del seno diagnosticado de un urotelioma multifocal de vejiga tratado mediante resección transuretral y 6 instilaciones de BCG. Un año más tarde, acude a urgencias por dolor torácico de características pleuríticas y aumento de disnea, evidenciando en la radiografía de tórax (fig. 1) derrame pleural derecho. Se instaura antibioterapia empírica con amoxicilina/clavulánico e ingresa en neumología para ampliar el estudio con una tomografía computarizada (TC) torácica y una toracocentesis diagnóstica. En la primera describen un extenso derrame pleural derecho con atelectasia pasiva del lóbulo inferior ipsilateral, un granuloma calcificado subpleural en el lóbulo inferior izquierdo y adenopatías prevasculares e hiliares, sugestivas de un proceso granulomatoso previo. En la toracocentesis obtuvimos un líquido pleural turbio, tipo exudado con adenosin deaminasa (ADA) elevada (63,9 U/l) y predominio de células mononucleares (85%). No realizamos biopsia pleural dada la alta probabilidad de que se tratase de una infección por *Mycobacterium*, en virtud de las características del líquido obtenido. El cultivo del mismo fue positivo para *M. bovis*, estableciéndose el diagnóstico de derrame pleural por *M. bovis* secundario a la instilación endovesical de BCG. El paciente recibió tratamiento durante 6 meses con isoniacida, rifampicina y etambutol con buena respuesta clínica y resolución del derrame pleural, sin presentar efectos adversos a la medicación.

Aunque la instilación intravesical de BCG suele ser bien tolerada se han descrito complicaciones a nivel local (1%) y sistémicas (4,8%). Dentro de las sistémicas, las complicaciones pulmonares suponen el 1-3% y se han descrito 5 formas de presentación: neumonitis intersticial, empiema, daño alveolar difuso, neumonía con o sin cavitación y la tuberculosis (TBC) miliar. Esta última es la forma más frecuente de infección por BCG en la literatura y supone un tercio de

los casos^{1,2}. Respecto a la etiopatogenia de la afectación sistémica, algunos autores postulan que se trata de una reacción de hipersensibilidad a la BCG, y otros opinan que es una diseminación sistémica tras una siembra hematógena a partir de la vejiga^{3,4}.

No se ha podido demostrar que la profilaxis con isoniacida proteja frente a la diseminación sistémica tras administración intravesical de BCG⁵. Por otro lado, la aparición de las complicaciones puede retrasarse de meses a años desde la primera instilación².

En el caso que presentamos, el cultivo fue positivo para *M. bovis*. En la TC torácica de nuestro paciente aparecieron lesiones residuales de una posible TBC antigua no tratada. La frecuencia de las complicaciones es mayor en pacientes con antecedentes de TBC que en pacientes sin enfermedad tuberculosa previa⁶.

Nuestro caso presenta la peculiaridad de demostrar la presencia de bacilos en el líquido pleural, lo que nos permite el diagnóstico de derrame pleural secundario a diseminación de BCG, tras instilación intravesical, al año de haber recibido este tratamiento. También es poco común la complicación como derrame pleural. En la literatura solo hemos encontrado un caso similar de derrame pleural 6 años después de haber recibido tratamiento con BCG pero en él no se consiguió aislar la micobacteria en el líquido⁷.



Figura 1. Radiografía posteroanterior de tórax. Extenso derrame pleural derecho. Marcapasos endocavitario.

Bibliografía

1. Jiménez-Ortiz H, Gómez Marco JJ, Rojo I, Fernández E. Tuberculosis miliar secundaria a la instilación endovesical de BCG. *Actas Urol Esp.* 2007;31:783–4.
2. Pérez-Jacoiste MA, Fernández- Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, Tejido A, San Juan R, et al. Bacillus Calmette-Guérin infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer. *Medicine.* 2014;93:236–54.
3. 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.
4. Elkabani M, Greene JN, Vincent AL, VanHook S, Sandin RL. Disseminated *Mycobacterium bovis* after intravesicular bacillus Calmette-Guérin treatments for bladder cancer. *Cancer Control.* 2000;7:476–81.
5. Celaya MC, Buil P, Garjón J, Espeja M, Martínez C. Evaluación de las reacciones adversas y la eficacia de la mitomicina y la BCG en el tratamiento intravesical de cáncer superficial de vejiga. *Farm Hosp.* 1997;21:137–42.
6. Tobiume M, Shinohara T, Kuno T, Mukai S, Naruse K, Hatakeyama N, et al. BCG-induced pneumonitis with lymphocytic pleurisy in the absence of elevated KL-6. *BMC Pulm Med.* 2014;14:35.
7. Rachakonda T, Boltax J, Spivak AM, Kendall B. An unusual cause of pleural effusion following immunotherapy for bladder cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:A3772.

Ana Roca Noval^{a,*}, Carolina Cisneros^a, F. Javier García-Pérez^a y Diego Domingo^b

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaroca14@hotmail.com (A. Roca Noval).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.020>
0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

In Vitro and In Vivo Evaluation of the Combination of Oscillating Positive Expiratory Pressure and Nebulization: A Randomized Cross-Over Study



Evaluación in vitro e in vivo de la combinación de presión espiratoria positiva oscilante y nebulización: estudio aleatorizado cruzado

To the Editor:

Positive expiratory pressure (PEP) as airway clearance technique prevents airway closure during expiration, reduces gas trapping in the lung,¹ increases collateral ventilation² and improves spatial ventilation distribution.³ The addition of oscillations promotes mucus mobilization based on the reduced mucus viscosity⁴ and distributed flows in more airways.⁵ Oscillating PEP devices have been proposed in cystic fibrosis.⁶ Simultaneous use of PEP and nebulization is sometimes performed in cystic fibrosis patients even if its clinical benefits are still not well established.

As the drug amount reaching the lungs is essential for the clinical response of drug with a dose-dependent effect, this study aims at evaluating the effect of a new oscillating PEP device combined to a nebulizer on the drug delivery to the lungs.

We connected a jet nebulizer (Sidestream[®], Philips-Respironics) (NEB) at the distal end of an oscillating PEP device (Aerobika[®], Trudell-Medical) (NEB-OPEP) with a T-piece blocking the extra vent. Each nebulizer was filled with 250 mg of amikacin diluted with 3 mL of normal saline.

In the in vitro part, a dual-chamber test lung (5600i Dual Adult Test Lung; Michigan Instrument Inc.) driven by a ventilator (Servo-i[®], MAQUET) (Fig. 1) simulated an adult breathing pattern (Vt = 500 mL-RF = 12 breaths/min-I/E ratio = 1:2-breath-hold time = 0.25 s). An absolute bacterial/viral filter (Air Safety Ltd, Lancashire) was placed between the lung model and NEB-OPEP/NEB to measure the inhaled dose (IND). Another filter placed on the expiratory port collected the exhaled dose (ExD). The mass of amikacin collected on filters during nebulization was quantified using the residual gravimetric method.⁷ The nebulizer output was calculated by dividing the IND by the nebulization duration. The residual volume was quantified.

In the in vivo part, after ethical approval (B40320107908) and registration of the trial (NCT02535130), six non-smoker healthy

males were recruited. They signed a written informed consent form. They were excluded if they received any antibiotic or aerosolized drug during the month preceding the experiments, for history of cardiovascular and/or pulmonary disease, for allergy to aminoglycosides and for abnormal pulmonary function.

After (1) selection visit, spirometry and medical examination and (2) training to inhale correctly, (3) inhalation and (4) urine sampling were performed. Each subject repeated the steps 3 and 4 in similar conditions using a randomized crossover setting (www.randomizer.org) with a one-week washout period between the two configurations (NEB or NEB-OPEP). The subjects breathed spontaneously through mouthpiece wearing a noseclip.

Just before the experiments, the urinary bladder of the subjects was emptied. Then, urine samples were collected at each spontaneous micturition during the 24 h following the nebulization. The volume and timing of micturition were recorded.

After sampling by fluorescence polarization immuno-assay, the total daily amount of amikacin excreted in the urine (Cu max) reflecting lung deposition and the elimination rate constant was calculated using the Michaelis-Menten kinetic model from cumulating amikacin amount measured at each micturition (Cu) and represents the lung dose (LD) ($Cu\ max = Cu \times (1 - e^{-k_e \cdot x \cdot t})$).

The residual amount of drug was calculated by multiplying residual volume and its final concentration.

In vitro, no difference was found between NEB and NEB-OPEP for IND (34.4% (30.0–38.0) vs 29.6% (26.8–32.0)) and ExD (20.8 (19.6–23.2) vs 25.2% (22.4–28.4)). Nebulizer output was higher for NEB than for NEB-OPEP (1.49 ± 0.14 vs 1.10 ± 0.12 mL min⁻¹; $p = 0.032$).

Six subjects completed the study (21.8 ± 1.0 y – 179.2 ± 8.8 cm – 76.5 ± 11.7 kg – FEV1: $97 \pm 7\%$). The lung dose was reduced by 40% and the time required to finish the nebulization was 1.2 min longer with NEB-OPEP than with NEB (Table 1).

Lung delivery around 5% of the ND with NEB confirmed previous results.⁸ In addition, our results showed that interposing this new OPEP device between the nebulizer and the patient's mouth reduced the efficiency of the nebulization similarly to results found with other PEP devices under different conditions.^{9,10} This is clinically important when dose-dependent drugs are administered. The reduced lung delivery could be explained by the impaction of particles in the PEP device that filters the larger particles.^{9,11} However, this hypothesis was neither verified in our study (similar IND and ExD) nor in a previous study.¹²