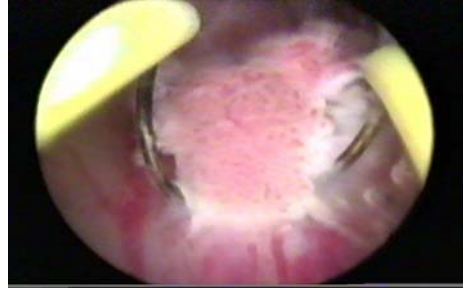


B.C.G. EN CANCER VESICAL
FUNDAMENTOS Y APLICACIONES



Dr.C. Armando R. Iturralde Codina

Inst. Cubano del Libro

Editorial científica técnica

Calle 14 # 4104 entre 41 y 43

Ciudad Habana, Cuba,

Febrero 2007

AUTOR

Dr.C. Armando R. Iturralde Codina

Doctor en Ciencias Médicas

Especialista de 2do. Grado Urología

Profesor Titular del ISCMH

Jefe del Depto. Cirugía Facultad de Medicina-Hospital 10 de Octubre.

COLABORADORES

Dr.C. Miguel de la Cruz Sánchez

Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular y Consultante

Especialista de 2do. Grado en Urología.

Facultad Medicina Hospital General Calixto García.

Dr.C. René Suárez

Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular y Consultante

Especialista de 2do. Grado en Bioestadísticas.

Facultad Medicina Hospital General Calixto García

Dra. Yinet I. Muñoz

Especialista de 1er. Grado en MGI y Obstetricia-Ginecología.

Profesora Instructora Facultad Medicina 10 de Octubre

Diplomado Infanto juvenil. Miembro del grupo nacional Infanto-juvenil

Lic. en Economía María Elena M. Guerra

Consultora y Profesora del DISAIC (SIME)

DR. C. ARMANDO R. ITURRALDE CODINA (1944)



◆ Carrera de Medicina. Universidad de La Habana	1964
◆ Doctor en Medicina.	1970
◆ Especialista de 1er. grado Urología	1972
◆ Postgraduado en Isla de la Juventud	1972
◆ Categoría Docente de Instructor	1977
◆ Categoría Docente de Asistente	1984
◆ Especialista de 2do. grado en Urología	1985
◆ Profesor Principal de Urología	1985
◆ Vicedecano Docente Fac. Med. 10 de Octubre	1987
◆ Jefe de Dpto. de Cirugía	1989
◆ Categoría Docente de Profesor Auxiliar	1989
◆ Vicedecano de Post-grado e Investigaciones	1991
◆ Profesor Titular de Urología	1997
◆ Jefe del Dpto. Cirugía	2002
◆ Doctor en Ciencias Médicas	2007
-Cursos recibidos	8
-Cursos impartidos	14
-Publicaciones en revistas nacionales y extranjeras	30
-Trabajos presentados en Jornadas y Congresos	120

- Miembro titular de la Sociedad Cubana Urología.
- Miembro asociado de la Sociedad Cubana de Cirugía.
- Miembro de la European Society Medical Oncology (ESMO).
- Miembro de la Soc. Iberolatinoamericana de Cirujanos (SILAC).
- Condecoraciones: Medallas por la Educación Cubana, Pepito Tey, Frank País, Pity Fajardo, Alfabetización, 40 Aniv. de las FAR, Trabajador Internacionalista en Yemen y Namibia.
- Misiones en Yemen, Checoslovaquia, Hungría, Namibia.
- Presidente de tribunales estatales para exámenes de especialistas, grados científicos, promoción y ratificación de categorías docentes.
- Revisor internacional de la revista "Medical Science Monitor".
- Miembro del Consejo Científico de la Facultad Medicina 10 de Octubre.

DEDICATORIA

A mis padres, que gracias a su ejemplo y sacrificio me guiaron por el camino de las Ciencias Médicas.

A mi esposa, por su ayuda, dedicación y tolerancia durante más de 30 años de intenso trabajo y estudio en Urología.

A mis hijas, que han sido fuente de inspiración y estímulo para llevar adelante esta monografía, punto culminante en mi profesión de Médico.

INDICE

PRESENTACION, PROFESOR DR.C. FRANCISCO ALONSO DOMINGUEZ/8
PROLOGO, PROFESOR DE MERITO DR.Cs. JULIO CESAR SANTANA /10
PREFACIO. /11
AGRADECIMIENTO. /13
INTRODUCCION. /14
OBJETIVOS DEL LIBRO. /16
RESEÑA HISTORICA. CALMETTE Y GUERIN. VACUNA B.C.G. /17
DESARROLLO DEL B.C.G. ENDOVESICAL EN CUBA. /23

PRIMERA PARTE

GENERALIDADES

CAPITULO 1

CANCER VESICAL. TUMORES VESICALES SUPERFICIALES (TVS). /25
--

CAPITULO 2

CONSIDERACIONES GENERALES DEL B.C.G. ONCOLOGICO:
BIOLOGIA MOLECULAR. MARCADORES TUMORALES. MOAB. /33
CONSENSO Y CONTROVERSIAS DEL BCG EN TVS. /37
FACTORES PRONOSTICOS Y DE RIESGOS. /38
MECANISMO DE ACCION DEL B.C.G. /39
CEPAS DE B.C.G. /40

PROGRAMAS DE TRATAMIENTO Y DOSIS. /42

VIAS DE ADMINISTRACION DEL B.C.G. /43

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES. /44

TOXICIDAD. /45

SUPERVIVENCIA. /46

ETICA MÉDICA. /47

SEGUNDA PARTE

CAPITULO 3

TECNICA Y CUIDADOS AL INSTILAR EL B.C.G. /49

SEGUNDA RESECCION TRANSURETRAL. /50

CAPITULO 4

USO DE QUIMIOTERAPICOS INTRAVESICAL. DIFERENCIAS. /52

VACUNAS DEL FUTURO. HISTORIA. SISTEMA INMUNITARIO. /54

CAPITULO 5

RESULTADOS Y DISCUSION CIENTIFICA TECNICA DE LA

EXPERIENCIA DEL BCG-TVS EN TESIS DE DOCTORADO 2007. /61

CAPITULO 6

CONSIDERACIONES FINALES EN EL USO DEL BCG ONCOLOGICO. /118

AVANCES EN EL TRATAMIENTO Y VENTAJAS ECONOMICAS. /120

CAPITULO 7

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. /121

CAPITULO 8

EPILOGO, PROFESOR DR.C. MARIO ALVAREZ. /129

CAPITULO 9

ILUSTRACIONES. /131

PRESENTACION:

A principios del presente año 2007, tuve ocasión de participar como miembro del Tribunal de Grados Científicos en el ejercicio defensa de la Tesis “El bacilo de Calmette-Guérin como tratamiento adyuvante en tumores superficiales de la vejiga utilizando dos pautas terapéuticas”, por el Dr. Armando R. Iturralde Codina como aspirante al Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas, la cual fue aprobada por unanimidad, recomendándose su publicación y por supuesto, la obtención del Grado Científico aspirado.

En respuesta a esta sugerencia aparece este tratado, que su autor modestamente denomina monografía, donde después de formular los objetivos y motivaciones para acometer la publicación de la citada obra, se ofrece una documentada biografía de Albert Calmette y su obra científica que culminó, entre otros logros científicos, con el descubrimiento del bacilo de Calmette Guérin (B. C. G., de sus siglas en francés) en la prevención y tratamiento de la infección tuberculosa.

Menos de un siglo después del descubrimiento y aplicación de la vacuna surge una nueva y más importante indicación de la misma: La profilaxis de las recidivas del carcinoma transicional de la vejiga, particularmente los estadios más agresivos del tumor, como son el T1GIII y el llamado carcinoma in situ, susceptibles en la era previa a la aplicación del BCG a terapéuticas radicales.

Esta y otras ventajas del método, como es la evitación del supraestadiamiento de las recidivas son tratadas magistralmente por el autor en esta obra, analizando cada detalle de la metodología de la aplicación del mismo, las precauciones que se deben emplear para evitar las complicaciones y su terapéutica, de presentarse estas, sin olvidar los aspectos éticos, tan importantes en esta época del consentimiento informado.

No se ha olvidado tratar ningún aspecto en esta obra que anticipo, se ha ganado un lugar en la biblioteca de todo aquel Profesional de la Salud que se dedique al tratamiento de este flagelo de la humanidad que es el cáncer superficial de la vejiga.

Dr.C. Francisco Alonso Domínguez

Profesor Titular y Consultante Urología

Ciudad Habana, 6 de julio 2007

PROLOGO

Desde el mismo instante en que tuvimos la función de analizar como Oponente el documento “El bacilo de Calmette-Guérin como tratamiento adyuvante en tumores superficiales de la vejiga, utilizando dos pautas terapéuticas”, como disertación para el ejercicio de aspirante al Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas del Dr. Armando R. Iturralde Codina, nos percatamos de la rigurocidad científica, doctrinaria y de contenido industrial y teórico del cual se había apropiado su autor para recomendar su aplicabilidad. La publicación de esta obra es un empeño obligado para diseminar los procedimientos en el enfrentamiento de las neoplasias superficiales vesicales entre los especialistas de esta disciplina.

En la obra, hay una recordación justificada a la labor científica de Albert Calmette, descubridor del BCG, acción que cambió los conceptos de la prevención de ese azote de la humanidad que fué la Tuberculosis Bacilar (TB). En el propósito orientador monográfico se continúa con la clasificación de las cepas de este bacilo y su mecanismo de acción. Se realiza una apropiada indicación de cómo debe ser la selección de los pacientes atendiendo a las etapas de las neoplasias y a las características de los pacientes, insistiendo en la metodología de la administración del medicamento, su dosis y tiempo de aplicación para evitar daño iatrogénico. Se enfatiza en los cuidados para valorar la insignificante toxicidad de esta vacuna. Se debe destacar que todos los procedimientos de la investigación y su edición se realizaron dentro de la más estricta ética de acuerdo a nuestros principios y con el conocimiento y aprobación de los pacientes. La experiencia del autor tiene una precisa y argumentada sentencia cuando nos relata la eficacia de la vacuna en incidir sobre el desarrollo de las recidivas y la progresión neoplásica.

Todos estos aciertos a una alternativa en el tratamiento específico de una neoplasia, es un aporte indiscutible a la salud de nuestra comunidad y nos sentimos muy comprometidos como deudores satisfechos, de haber realizado este Prólogo.

Dr.Cs. Julio César Santana Garay.
Investigador y Profesor de Mérito de la Universidad Médica de la Habana.
Instituto nacional de Oncología

PREFACIO

El presente texto, viene a ocupar un vacío que existía en la literatura médica cubana, ya que constituye la primera obra sobre la temática que se edita en nuestro país abordando de forma integral y actualizada los conceptos más novedosos relacionados con el **BCG y los tumores vesicales superficiales**.

Con la exposición y el lenguaje claro, didáctico, sencillo utilizado en el texto, hacen de esta monografía útil no solo para los Urólogos, sino también para los médicos generales integrales y estudiantes de medicina.

La publicación de este libro constituye la realización del proyecto científico más deseado en mi vida profesional, ya que en el mismo se consolida el conocimiento obtenido mediante el profundo estudio de la literatura internacional sobre el tema, la experiencia sobre esta terapéutica expuesta por Urólogos cubanos de todo el país, junto a los resultados, conclusiones y aportes de la tesis del autor sobre BCG en cáncer vesical para obtener el grado científico de “Doctor en Ciencias Médicas” en Febrero del 2007, cuya sugerencia de publicación de la misma, fue una de las recomendaciones que solicitó el Tribunal de Grado Científico al término de la defensa de la investigación sobre B.C.G.-T.V.S.

En sus 140 páginas encontrarán de una forma concreta y con enfoque práctico los principales aspectos de la terapéutica adyuvante con BCG en tumores vesicales superficiales, enfermedad que es un problema grave de salud del Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana, del Ministerio de Salud Pública Cubano y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Debido a la trascendencia, novedad y actualidad de su contenido, la obra tiene un relevante valor económico, al utilizar en nuestros enfermos el **BCG oncológico producido en Cuba desde 1988** en la empresa de productos biológicos Carlos J. Finlay, evitando importaciones de medicamentos similares.

Se ha confeccionado el contenido del texto en 9 capítulos, presentando los resultados concretos de más de 30 años de trabajo en Urología con gran dedicación y esfuerzo, por lo que si en algo puede ayudar a la difusión de esta terapéutica adyuvante en cáncer vesical superficial, nos sentiremos complacidos.

Se estructuró el plan temático del libro llamando a solucionar el problema científico fundamental del mismo que es el uso del BCG endovesical como tratamiento adyuvante en tumores vesicales superficiales y así nos honra que el Prólogo este escrito por el Profesor de Mérito Dr.Cs. Julio César Santana eminente cirujano máxilofacial, oncólogo, gloria de la medicina cubana.

La presentación es expuesta, por el Dr.C. Francisco Alonso Domínguez excelente profesor y amigo desde el inicio de mis pininos en la Urología.

A continuación, se realiza una introducción del tema, destacando los objetivos de la obra, una reseña histórica sobre el BCG y cáncer vesical, junto al desarrollo del uso del BCG oncológico en Cuba.

En el capítulo 1 sobre Generalidades, se realiza un esbozo del cáncer vesical y los tumores vesicales superficiales, transitando por el capítulo 2 a las consideraciones generales en el uso del BCG oncológico.

En el capítulo 3 se describe la técnica y cuidados al instilar el BCG endovesical, así como la utilización de la segunda RTU. El capítulo 4 muestra el uso de quimioterápicos endovesicales y un esbozo de las vacunas del futuro; el capítulo 5 destaca los resultados y discusión de la primera y única tesis de Doctorado publicada sobre esta temática presentada en Cuba en el año 2007, pasando al capítulo 6 con las consideraciones finales en el uso del BCG oncológico en TVS, avances en el tratamiento y ventajas económicas. En el capítulo 7 se detallan las referencias bibliográficas revisadas de la temática; el capítulo 8 expone el epílogo por el eminente profesor Dr.C. Mario Alvarez, iniciador del BCG cubano en 1988 de la empresa de productos biológicos Carlos J. Finlay y al terminar, algunas ilustraciones en el capítulo 9.

Es mi deseo, que el contenido de la obra brinde las herramientas necesarias a los nuevos profesionales de la salud cubanos y extranjeros graduados en nuestro país, para diagnosticar precozmente el cáncer vesical en su etapa superficial e imponer la terapéutica adyuvante con el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) para la curación y mejor calidad de vida de los pacientes con esta grave entidad nosológica.

Agradeceré sinceramente las críticas que sobre esta monografía se realicen, así como también las sugerencias y recomendaciones que nos envíen los lectores, ya que contribuirán al completamiento y perfeccionamiento de esta obra dedicada especialmente a los enfermos con cáncer vesical que se beneficiarán con la aplicación del bacilo de Calmette y Guérin en los tumores vesicales superficiales.

Muchas Gracias.

Dr.C. Armando R. Iturralde Codina
Facultad Medicina 10 de Octubre
Ciudad Habana, 2007

armandoi@infomed.sld.cu

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr.C. Miguel de la Cruz Sánchez, que desde los primeros años de la Residencia en Urología, me motivó al estudio del interesante tema del cáncer vesical recibiendo su experiencia, conocimientos y habilidades de varios años, que incidió de forma importante en mi formación como Urólogo.

Al Profesor Consultante y de Mérito Dr.Cs Julio César Santana que me estimuló, ayudó y orientó para que confeccionara esta obra.

A los Profesores Titulares, Dr.C. Francisco Alonso, el Dr.Cs. Vicente Osorio, el Dr.C. Enrique Larrea Masvidal y el Dr.C. César Morales que desde el año 1970 han tenido relevante participación al inicio de mi formación urológica.

Al Profesor Titular y Dr.C. Bioestadísticas René Suárez Martínez, por su experimentada orientación y asesoría en los análisis estadísticos de la investigación sobre BCG.

A la Lic. en Control Económico y Consultora María Elena Muñoz Guerra, de gran ayuda en la confección de tablas, gráficos y diapositivas para la presentación del trabajo.

Al Msc. Dr. Luis Bello Vicedecano de Investigaciones y el Profesor Auxiliar Dr. Carlos Díaz Mayo, Decano de la Facultad Medicina 10 de Octubre, que me apoyaron para la terminación de ésta monografía.

A la Lic. Isis García y al Dr.C. Mario Alvarez de la empresa de productos biológicos Carlos J. Finlay, que me brindaron asesoría y facilidades para adquirir y utilizar el BCG.

A la revolución cubana, sin la cual no hubiera sido posible haber sido médico, revolucionario, internacionalista y educador para beneficio no solo de la patria, sino también de la humanidad.

Para terminar, deseo dejar constancia de la más profunda gratitud, a mi familia en particular a mi esposa, hijas y hermana, ya que sin su comprensión, ayuda y sacrificios hubiera sido imposible la culminación del libro.

Como fueron muchos amigos los que me ayudaron en la terminación de ésta modesta monografía y reconociendo que mis notas y memoria son imperfectas, quiero pedir perdón a aquellos, cuyos nombres debiera mencionar y no lo he hecho.

Gracias a todos.

INTRODUCCION

En la presente obra, se pretende demostrar la importancia de utilizar el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) vía endovesical como terapia biológica en el tratamiento adyuvante del cáncer vesical superficial, para retardar o impedir las recidivas tumorales así como la progresión en estadio de la enfermedad y exponer mi experiencia personal con el uso del BCG endovesical en los enfermos con programas de tratamientos de seis y doce meses.

Motivados por la buena evolución de los pacientes tratados con BCG endovesical utilizando el sistema inmunológico del cuerpo para combatir el cáncer vesical y habiendo sido interesado por el “Taller sobre el uso del BCG en el tratamiento del carcinoma vesical” auspiciado por la unión de empresas de la industria médica farmacéutica (IMEFA) el 5 de Julio de 1996 para utilizar en los pacientes el BCG de producción nacional por orientaciones del Grupo Provincial de Urología y del Instituto Carlos J. Finlay (empresa de productos biológicos), fecha en que se reinició en varios Hospitales de Ciudad de la Habana el desarrollo de éste proceder, intentaremos validar criterios ya existentes o redefinir si fuera necesario la utilidad del tratamiento adyuvante con BCG endovesical en los tumores vesicales superficiales.

Al revisar la literatura nacional e internacional sobre el tema relacionado a la duración del tratamiento, *aún no se ha podido definir el tiempo óptimo para mantener el mismo ni la dosis idónea*, por lo que en el estudio con pautas de tratamientos cortas de seis meses y largas de doce meses, analizo los resultados encontrados para en el futuro próximo, utilizar la pauta y dosis de tratamiento en que se obtengan mejores beneficios para el enfermo con menor toxicidad al medicamento.

La oportunidad ofrecida por la revolución y el Ministerio de Salud Pública Cubano (MINSAP) de haber podido prestar servicios docentes-asistenciales en Aden, Yemen del Sur 1979-80, en Praga, Checoslovaquia 1985, en Budapest, Hungría 1990 y en Windhoek, Namibia 2003-04, participando en pases de visitas, discusiones de casos, jornadas científicas, salones de operaciones, consultas externas, guardias, actividades docentes entre otras, me facilitó evaluar directamente el método de tratamiento con BCG utilizado en cáncer vesical por médicos foráneos, incrementando de esa manera, el interés y experiencia en el tratamiento endovesical de los T.V.S. con buenos resultados.

¿Qué se logra con este tipo de proceder?

Lo esencial es, reducir la incidencia de tumores recidivantes después de una resección transuretral (R.T.U.) de la lesión, en pacientes con cáncer vesical superficial (Ta, T1 y CIS).

Algunas dudas llevaron a planificar esta monografía teniendo en consideración y respondiendo las siguientes interrogantes:

- ¿Demorará o se evitará la recidiva y progresión tumoral con el uso del BCG endovesical?
- ¿Cuál de las pautas de tratamientos y qué dosis por instilación intravesical demostrará superioridad?
- ¿Tendremos complicaciones de importancia con la terapéutica?
- ¿Ofrecerá el proceder ventajas económicas para los enfermos y mejor calidad de vida?

*Desde 1970, durante más de 30 años prestando servicios docentes asistenciales como Urólogo, he impuesto tratamientos a enfermos con cáncer vesical utilizando múltiples procederes como la cirugía abierta, la endoscópica, los citostáticos endovenosos, la cobaltoterapia, las instilaciones endovesicales utilizando Thiotepa, Interferón, Doxorubicina, BCG entre otros, considerando que este último proceder apoyado en los resultados encontrados en la bibliografía nacional e internacional y los de nuestra modesta muestra, conseguirá ser esperanza de tratamiento para las personas que son afectadas cada año por la enfermedad, ya que con esta terapéutica pueden mejorar su calidad de vida, prolongar la supervivencia para beneficio personal, social y económico, al retardar o impedir la recidiva o progresión del tumor con pocas reacciones secundarias, aumentando la esperanza de vida en la fortaleza más preciada de la revolución: *El Hombre*.*

Es nuestra intención al exponer esta temática, brindar a los especialistas interesados en el tema, una guía práctica donde puedan obtener los conocimientos básicos necesarios para enfrentar este problema médico, frecuente, difícil de solucionar y al mismo tiempo exponer la experiencia de trabajo del autor sobre cancer vesical superficial en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, consolidada en la tesis de Doctorado presentada sobre esta temática en el 2007, de gran importancia su divulgación, ya que no existe literatura publicada en revistas por autores cubanos sobre el BCG en el tratamiento de los tumores vesicales superficiales.

Aspiramos, a que con la divulgación de esta obra, los resultados alcanzados en la investigación sobre BCG-TVS y de la difusión del proceder en los Servicios de Urología que no lo utilizan, podamos contribuir modestamente a convertir a la patria en una potencia médica mundial.

OBJETIVOS DEL LIBRO:

- Contribuir, a demostrar la importancia del BCG endovesical como tratamiento adyuvante en los tumores vesicales superficiales.

- Destacar, la mejor pauta de tratamiento para los enfermos con esta grave enfermedad, así como la dosis efectiva.

- Intentar difundir, el tratamiento con BCG endovesical para los enfermos con TVS, en los servicios de Urología que aún no lo utilizan.

- Exponer en un libro, de una manera simple y consolidada, los aspectos más importantes y novedosos del uso del BCG en el cáncer vesical superficial.

RESEÑA HISTORICA:

Albert Calmette. Camille Guérin. Vacuna BCG



«La historia de la Ciencia
no puede estar separada de
la historia de los sabios»

Alfred Lacroix

En 1924, las experiencias en el Instituto Pasteur del microbiólogo Albert León Charles Calmette y de su ayudante Camille Guérin muestran como resultado una sustancia que se puede considerar como la primera vacuna del siglo XX. Partieron de la base en 1906 de que la inmunidad contra la tuberculosis solo era posible cuando había en el organismo bacilos tuberculosos. Al principio la vacuna fue experimentada en animales y en 1921 se hizo la primera aplicación en el ser humano inicialmente aplicada por vía digestiva a los niños en los primeros días de la vida con 1 centígramo de cultivo vivo emulsionada en una solución de glicerina.

Nació Calmette el 12 de julio de 1863 y el domingo 29 de octubre de 1933 se extinguía en París la vida de uno de los grandes sabios franceses del siglo XIX el genial Albert Calmette, a quien la humanidad debe entre otras cosas, la vacunación antituberculosa por el BCG o bacilo Calmette-Guérin. Pretendemos en estas líneas recordar los aspectos más sobresalientes de su vida y de su labor científica. Calmette quería ser marino, pero posteriormente se cimenta su vocación, sin abandonar del todo su amor a los viajes y a las tierras lejanas, ingresando a la escuela de Medicina Naval de Brest en 1881 a la edad de 18 años.

A los 20 años de edad, hace su primera publicación científica en los Archivos de Medicina Naval sobre un nuevo sistema de pulverización de líquidos, utilizando un aparato de su invención. Ese mismo año (1883), promovido a la clase de Ayudante Médico, se embarca para China formando parte de la escuadra del Medio Oriente. En ese lejano país permanece hasta 1885 después de una corta estadía en Indochina y de haber unido conocimientos con Patrick Manson quien como una curiosidad científica, le mostró al microscopio la filaria de la sangre del hombre. Regresó a Francia y entre noviembre de 1885 a julio de 1886 prepara su tesis que sustenta en París ante un jurado que presidía Peter el adversario de Pasteur y que versó sobre la etiología y patogenia de las enfermedades tropicales atribuidas a la filaria de la sangre humana. El tropicalista y el investigador se

iniciaban. Promovido a médico de segunda clase de la Marina parte para Gabón en África, donde permanece hasta 1887, aprovechando su estadía en esa zona malsana para estudiar el paludismo y la enfermedad del sueño.

En 1888 contrae matrimonio con Emile de la Salle, que sería su compañera fiel de toda la vida. Poco después de su matrimonio, parte con su esposa para las islas St. Pierre y Miquelón en el Atlántico Norte cerca de Terranova. Allí permanece 6 años, siendo su estadía en la región decisiva para la orientación de su carrera. Se inicia en las técnicas bacteriológicas sin otra dirección que los manuales científicos aparecidos en la época. Investigador inquieto, aborda y conduce a buen fin sus investigaciones experimentales sobre una enfermedad del bacalao y para especializarse en los trabajos de laboratorio que lo apasionaban, abandona la carrera de Medicina Naval y entra en el cuadro del Cuerpo de Salud de las colonias. Regresa así a Francia, trabajando en el Instituto Pasteur, siendo el alumno predilecto de Roux y de Pasteur mismo. A la propuesta de éste sabio, Calmette vuelve a partir a Indochina radicándose en Saigón con la misión de crear el primer laboratorio colonial de Microbiología. En Saigón, Calmette trabaja incansablemente, adapta a las condiciones locales la preparación de la vacuna de Jenner y la vacuna antirrábica, hace investigaciones sobre las fermentaciones industriales tanto en el fermento del opio como del almidón, y sus primeras investigaciones importantísimas sobre el veneno de la cobra tanto en lo que se refiere a la fisiología del envenenamiento como en los primeros ensayos de seroterapia antivenenosa. Por razones de salud es obligado a regresar a Francia después de haber fundado el Instituto Pasteur de Saigón, dejando al frente nada menos que a Yersin, quien descubriría al bacilo de la peste.

En Francia de nuevo en el Instituto Pasteur de París, continúa con Roux sus investigaciones sobre el veneno de la cobra. Poco tiempo después y siempre por indicación de Pasteur, Calmette parte para Lille esa gran ciudad industrial del norte con la misión de fundar una filial del Instituto Pasteur y regresar al poco tiempo, pero Calmette permanecería en Lille 25 años.

Cuando Calmette partió para Lille tenía 32 años. En la dirección del nuevo Instituto Pasteur se revela como un magnífico organizador, crea un laboratorio de investigaciones, haciendo del Instituto un centro de educación y un foco de irradiación de las "doctrinas Pasteurianas". Poco después de su llegada, es nombrado Profesor de Bacteriología e Higiene de la Facultad de Medicina de Lille y tiene ocasión de representar a Francia en numerosos congresos mundiales en el extranjero, en particular de la tuberculosis, disciplina donde comienza a incursionar. En Lille continúa sus trabajos sobre los venenos de serpientes y efectúa numerosas campañas de higiene y medicina social, tales como la emprendida contra la anquilostomiasis que arrasaba con los mineros de la zona.

Es durante su permanencia en Lille que el problema de la lucha científica y social contra la tuberculosis viene a ser para Calmette una verdadera obsesión y es así como crea el primer dispensario antituberculoso francés en 1901, que funcionaba al comienzo por suscripción pública en el modesto local anexo al Instituto Pasteur.

Es en Lille donde Calmette, abandonando poco a poco los estudios que habían ocupado la primera parte de su vida, se consagra íntegramente a los de la tuberculosis, a los cuales dedica los 33 años que le quedaban de su fecunda existencia (1900 -1933).

Calmette encuentra en esa ciudad a su colaborador Camille Guérin, que había egresado de la escuela veterinaria de Alfort. La unión de éstos hombres solo terminaría con la muerte de Calmette. Con Guérin se propuso profundizar las investigaciones sobre el mecanismo de la infección bacilar y la inmunidad en tuberculosis. Todos sus estudios figurarán en una serie de trabajos aparecidos entre 1900 y 1914 en los Anales del Instituto Pasteur.

Con Guérin su eficiente colaborador, comienza Calmette a estudiar una serie de bacilos tuberculosos virulentos de la raza bovina, cepa que le fuera entregada por Nocard. Mediante artificios de laboratorio, Calmette y Guérin trataron de volver avirulenta ésta cepa. Después de numerosos pasajes 230 exactamente en el medio de papa biliada glicerizada, comprobaron en 1913 que los caracteres del bacilo no se modificaban más. Éste era un bacilo fijo, de virulencia conocida, inofensivo para los animales de laboratorio, aún inyectado a dosis considerables a los cobayos, tan sensibles a la tuberculosis y a los conejos sensibles al bacilo bovino, confiriendo una resistencia considerable a los bóvidos contra la infección tuberculosa.

La primera guerra mundial de 1914 y la ocupación alemana de Lille vinieron a interrumpir los trabajos de Calmette, que fue tomado prisionero. Terminada la guerra, Calmette regresa a París y es nombrado subdirector del Instituto Pasteur en 1919, creando el Laboratorio de Investigaciones de la tuberculosis, contando entre sus primeros colaboradores y alumnos a Guérin, a Valtis de Grecia, a Sayé de España, a Monaldi de Italia, a Sáenz de Uruguay, a Arena de Argentina y a Van Deinse de Holanda.

Por esa época (1920) concluye su tratado “la infección bacilar y la tuberculosis”, en que marca el punto de partida de las investigaciones que iba a emprender en París. Poseedor de la cepa de bacilos bovinos con virulencia atenuada y con caracteres fijos e inmutables que luego se transmitían por herencia desde 1912, sus colaboradores Boquet y Nègre vuelven a comenzar las investigaciones confirmando su inocuidad absoluta y la imposibilidad para el bacilo tuberculoso de volver a su virulencia primitiva, para dar lesiones tuberculosas evolutivas. Esta cepa de bacilos es bautizada con el nombre de BCG (**bacilo Calmette-Guérin**).

Esta cepa se mostraba eficaz en la vacunación de los bóvidos contra la tuberculosis. Fueron Weill-Halle y Turpin, que trabajaban en la cuna del viejo Hospital de la Charité de París los primeros que la aplicaron al hombre en 1921 en el caso de un recién nacido criado por una abuela tuberculosa y fatalmente condenado al contagio. El niño fue vacunado con tres dosis sucesivas de BCG por vía oral (6 mg cada vez) y fue salvado.

La primera comunicación oficial de Calmette y Guérin sobre el BCG se presentó el 29 de junio de 1924 en la Academia de Medicina de París y firmada por Calmette, Guérin, Weill-Halle, Turpin y Leger.

Desde entonces, las vacunaciones se sucedieron rápidamente en París, en Francia y en el extranjero. Hubo polémicas violentas sobre la eficacia o ineficacia de la vacuna BCG; había ardientes defensores como impugnadores implacables. Calmette seguía paso a paso las impugnaciones y se esforzaba por demostrar que el bacilo era incapaz de volver a ser virulento siendo por tanto eficaz la vacuna.

Calmette conoció las más duras pruebas a las que supo resistir con extraordinaria fuerza moral, aún al precio de su resistencia física. La que más le abatió fue la tragedia de Lubeck, donde la muerte de 70 niños vacunados por error con bacilos virulentos fue achacada injustamente a la vacuna BCG. ¡Qué época sombría vivió Calmette en ese entonces, esperando el resultado de las investigaciones científicas encomendadas a Bruno Lange y judiciales! La luz se hizo al fin a los 16 meses, descubriéndose la verdad y los culpables de la negligencia fueron condenados, pero Calmette salió de la prueba con las resistencias minadas, física y moralmente.

Calmette continuó sus trabajos, esta vez haciendo minuciosas encuestas sobre la eficacia del BCG en niños vacunados y testigos. Trabajó hasta el agotamiento, como si presintiera su propio fin. «Ningún consejo por fuerte y afectuoso que fuera, ningún ruego, pudieron dar razón de su indomable voluntad de trabajar hasta el último minuto» ha dicho Boquet.

Así llegamos a octubre de 1933 en que después de una visita a Roux, que estaba gravemente enfermo, Calmette enferma de Neumonía, la que lo lleva rápidamente a la muerte. Murió el 29 de octubre de 1933 en las primeras horas de la madrugada precediendo en 5 días al que había sido su maestro.

Murió cumpliendo lo que tanto había deseado: «trabajar hasta el último minuto». «Espero, decía en 1931, que me será dado trabajar hasta que mis ojos se cierren a la luz y que yo me dormiré con el alma en paz y con la conciencia de haber hecho lo que he podido».

La obra científica de Calmette fue cuantiosa. Publicó no menos de trescientos trabajos en diferentes campos de la medicina y si la primera parte de su obra fue consagrada a los venenos y a la seroterapia antivenenosa, fueron las investigaciones sobre la tuberculosis y su profilaxis las que embargaron su segunda parte, de donde habría de salir su obra más fecunda, la vacunación antituberculosa por el BCG.

Ya no se tiene el entusiasmo ni la fe desmedida e incontrolable sobre la vacuna, pero sí se considera como definitivamente adquirido el hecho de que el BCG es un eficaz medio contra la tuberculosis, que es inofensivo y que ha entrado como instrumento de rutina en el armamento antituberculoso de los países civilizados y también del antileproso. Es decir, la acción benefactora de Calmette va creciendo

con el tiempo, alcanzando aún el campo de la Oncología.
Hoy nos inclinamos y honramos reverentes ante su gloriosa memoria.

En 1892, un cubano hizo época en la Urología mundial, por lo que en toda obra urológica cubana hay que referirse a él y me refiero al **Profesor Dr. Joaquín Albarrán Domínguez** (1860-1912) al obtener plaza de Profesor Agregado en la Universidad de París y años después llegó a ser Profesor Titular de la Cátedra de Vías Urinarias e hizo notables aportes a la especialidad con varios libros publicados y la invención de la famosa “uña de Albarrán” para facilitar maniobras endoscópicas.

De los primeros investigadores que trataron el cáncer hay que recordar a William Coley cuando publicó en la revista Am. J. Med. 1893 el trabajo titulado “el tratamiento de tumores malignos con repetidas inoculaciones de erisipela con 10 casos”, siendo el primero en utilizar la inmunoterapia con las llamadas “toxinas de Coley”.

El BCG se comenzó a utilizar en 1921 como vacuna contra la Tuberculosis observando Coley que de los enfermos con “tisis o peste blanca”, pocos padecían de cáncer.

En el 1928 Alberto Recio Fors fue el pionero de la vacunación en Cuba iniciando la vacuna BCG antituberculosa en el laboratorio nacional Finlay.

El efecto antitumoral de la Tuberculosis es conocido desde 1929 cuando Pearl demostró que los pacientes tuberculosos presentaban de forma significativa menor incidencia de tumores malignos que un grupo control.

En 1944, Winston Churchill de Inglaterra sentenciaba, “mientras más detrás mires en el pasado, más adelante puedes mirar al futuro” y creemos que le sobran razones al afirmar esto, ya que aplicándolo a nuestro estudio para conocer bien el BCG, no nos queda otra opción que mirar atrás y analizar su historia.

Durante la década de los años 70 del pasado siglo, Alvaro Morales y Martínez Piñeiro en 1976 fueron los primeros en utilizar instilaciones intravesicales del BCG en el manejo de los tumores vesicales superficiales.

En la actualidad, el tratamiento con BCG es utilizado en el carcinoma in situ (CIS) y tumores vesicales superficiales (Ta, T1) como profilaxis de recidivas y progresión de la enfermedad después de una resección endoscópica completa del tumor vesical (R.T.U.) o una cistectomía parcial.

Después de varios años de vacunaciones masivas con el bacilo de Calmette y Guérin comenzaron a describir en 1932 que la respuesta inmunitaria producida por el BCG podía tener su aplicación en la terapéutica oncológica según Stafford, utilizándose por primera vez como tratamiento oncológico en el Melanoma mediante inyecciones intralesionales.

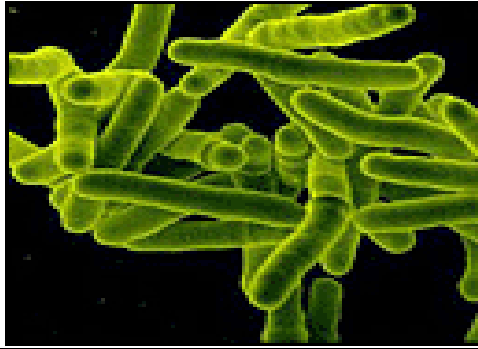
En 1935 el sueco Holmgren publicó el efecto beneficioso del BCG sobre el cáncer en humanos destacándose Martínez Piñeiro, Morales y Emilio Ríos González al aplicarlo como inmunoterapia en el tratamiento adyuvante de los tumores vesicales superficiales después de la R.T.U. del tumor, tanto mediante instilaciones vesicales como en inyecciones intradérmicas.

Amplia aceptación de la inmunoterapia con BCG para el cáncer vesical superficial fueron los trabajos del "Grupo Oncológico del Sur Oeste de U.S.A." (SWOG) en 1980 al demostrar los beneficios del BCG como inmunoterapia después de la resección endoscópica del tumor, por lo que se conoce ha sido demostrado que es efectivo entre un 50-60% sobre los tumores residuales recidivantes y en un 70-75 % sobre los carcinomas in situ.

En un amplio estudio de 20 años publicado sobre cáncer vesical por el Profesor Dr. Ricardo Portilla Sánchez en Cuba de 1940 al 1960 con su casuística de 850 enfermos señala, que existe una relación de cuatro hombres por una mujer con la enfermedad, siendo la década de 60-70 años la de mayor incidencia reportada.

En Cuba desde 1978, se han tratado con quimioprofilaxis intravesical (Thiotepa) los enfermos con tumores vesicales superficiales observándose resultados poco satisfactorios, comenzando a partir de 1988 el uso del BCG endovesical producido en Cuba en estos enfermos por diferentes Hospitales, siendo los principales promotores de este proceder el Profesor Titular Dr.C. Miguel de la Cruz Sánchez del Hospital Universitario General Calixto García, el Profesor Titular Dr.Cs Vicente Osorio Acosta del Hospital C.Q. Hermanos Ameijeiras, el Profesor Titular Dr. Antonio Rivero Alvisa del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) el Profesor Titular Dr. René Gómez Aréces del Hospital C.Q. J. Albarrán y el autor de esta monografía Profesor Titular Dr.C. Armando R. Iturralde Codina del Hospital Docente C.Q. 10 de Octubre, ostentando en los trabajos presentados, buenos resultados y experiencia en ésta modalidad terapéutica.

DESARROLLO DEL BCG ENDOVESICAL EN CUBA



El Mycobacterium tuberculosis es un bacilo responsable de los casos de tuberculosis en el mundo. Fue descrito por primera vez el 24 de marzo de 1882 por **Robert Koch**, quien posteriormente recibiría el premio Nobel de Medicina en 1905. Su genoma está secuenciado, lo que permitirá aclarar su relación con las otras especies del complejo Mycobacterium Tuberculosis.

Es una bacteria Gram positiva, frecuentemente incolora, aeróbica estricta. Su crecimiento está subordinado a la presencia de oxígeno y al valor del pH circundante. Es muy resistente al frío, la congelación y la desecación, por el contrario muy sensible al calor, la luz solar y la luz ultravioleta.

Su multiplicación es muy lenta (se divide cada 16 a 20 horas) y en circunstancias adversas puede entrar en estado latente, pudiendo retrasar su multiplicación desde algunos días hasta varios años. El reservorio natural del *M. tuberculosis* es el hombre, tanto el sano infectado como el enfermo.

Al conocerse por los Urólogos de nuestro país de las ventajas del BCG sobre los tumores vesicales superficiales por los resultados encontrados en 1976 por el **Profesor Emérito Dr.Cs. Alvaro Morales** investigador de la Queen Elizabeth University de Canada Ontario, se inició en 1980 la producción de la vacuna BCG oncológica en los laboratorios de la empresa de productos biológicos Carlos J. Finlay por iniciativa del Profesor Dr.C. Mario Alvarez científico de dicho instituto.

La aplicación de la vacuna se inició con pacientes portadores de tumores vesicales superficiales como tratamiento adyuvante en varios Hospitales de ciudad Habana por los Profesores Dr. Miguel de la Cruz Sanchez, Dr. René Gomez Areces y el Dr. Antonio Rivero Alvisa con resultados aceptables pero con dosis y programas de tratamientos disímiles, al no existir ninguna pauta ni dosis idónea reportada en la literatura nacional ni internacional.

En el transcurso de los años 1977 a 1990, algunos Urólogos cubanos alternan el BCG con quimioterápicos endovesicales como el Thiotepa, la Doxorubicina, la Epirubicina, encontrando ventaja en la evolución de los enfermos tratados con el BCG, al igual que otros médicos que utilizaron el Interferón, pero al ser más

económica la producción cubana de la vacuna BCG y los resultados exitosos con los enfermos tratados, el bacilo de Calmette y Guérin oncológico se ha mantenido como terapia de punta en estos enfermos.

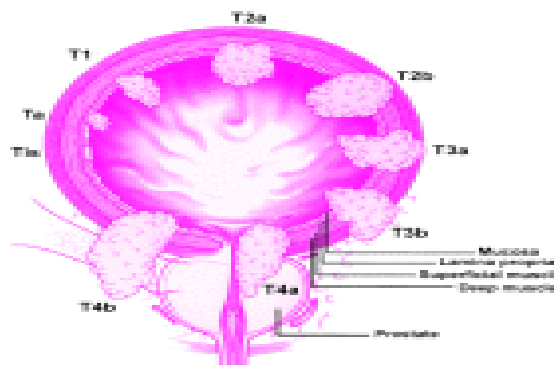
Actualmente se fabrica a nivel mundial, el BCG recombinante el cual segrega cantidades excesivas del complejo antígeno 85, así como Interferones alfa 2 B. y se producen en el laboratorio por tecnología de ingeniería genética modificando el material genético de las bacterias, siendo las llamadas vacunas de nueva generación.

El uso de fármacos y agentes inmunomoduladores ha supuesto un gran avance en el tratamiento adyuvante de los tumores vesicales superficiales, siendo *el bacilo de Calmette y Guérin el que mayor relevancia clínica tiene*, por lo que merece una especial atención.

PRIMERA PARTE

GENERALIDADES

CAPITULO 1



T N M

CANCER VESICAL. TUMORES VESICALES SUPERFICIALES (TVS)

El cáncer vesical después del carcinoma de la próstata es el tumor maligno más frecuente al que impone tratamiento el Urólogo en su intento por mejorar la calidad de vida de los enfermos, así como para prolongar su supervivencia, encontrándose el sexo femenino en el octavo lugar entre todos los tumores malignos y en el masculino ocupa el cuarto lugar después del cáncer pulmonar, de próstata y colorectal, según el anuario estadístico cubano del año 1999.

En un estudio realizado en U.S.A. por Alexandroff y cols. los autores señalaron que en el año 2001 alrededor de 13,000 pacientes en el país morirán de cáncer vesical y otros 54,000 nuevos casos serán estudiados en las consultas externas por sospechas de tumores vesicales, datos similares a los de las Clínicas Mayo en el 2002 que reportan cada año aproximadamente 53,000 casos nuevos diagnosticados y alrededor de 12,000 enfermos mueren de la enfermedad, siendo esta situación similar en la mayoría de las revisiones bibliográficas reportadas de otros países, con una incidencia de 18 a 30 nuevos casos por 100,000 personas, estando el 75% de los pacientes descubiertos en su etapa superficial.

Los tumores vesicales se consideran una enfermedad sistémica según refiere Kaufman del Masachuset General Hospital en USA y ocupan un alto lugar de incidencia en el mundo, aunque en algunos países es mayor como sucede en España con una tasa de 8,000 casos anuales. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2003, los investigadores consideran que éste cáncer ocupa alta tasa en frecuencia con una incidencia de 170,000

pacientes nuevos por año y que globalmente en la población mayor de 50 años es de 20 casos por 100,000 habitantes, con tendencia a la mortalidad del 9,8% para los hombres y 2,0% para las mujeres. Es la segunda causa de muerte por tumores genitourinarios, siendo la neoplasia maligna con más prevalencia en los países industrializados. Los tumores de células transicionales (urotelio) representan el 90% de todos los tumores vesicales.

En Cuba actualmente, esta neoplasia maligna representa una tasa de 7 por 100,000 para los hombres y 1,8 por 100,000 para las mujeres, según comunicación personal del Profesor Dr. Jorge Machado del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba (INOR) y sus anuarios estadísticos.

Varios estudios nacionales y foráneos sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer vesical en especial sobre agentes inmunoterápicos para combatir a los T.V.S., han corroborado que el BCG es uno de los agentes endovesicales más efectivos en el tratamiento y profilaxis de los tumores vesicales superficiales Ta, T1, CIS de alto riesgo de recurrencia y progresión en estadio. Esta terapia adyuvante después de la R.T.U. tiene su propia toxicidad ya que se están utilizando bacilos tuberculosos vivos atenuados, debiendo conocerse los efectos adversos en el uso de este proceder.

Este tipo de inmunoterapia tiene efectos secundarios autolimitados aunque es capaz de producir complicaciones sistémicas graves que pueden llevar a comprometer la vida del paciente. La terapia biológica BCG estimula al sistema inmune del paciente para luchar contra el cáncer, conociéndose además otros agentes como el Interferón, el KHL (Keyhole-Limpet-Hemocyanin), la PDT (photodynamic therapy) entre los más utilizados.

Se conoce, que un tercio (30%) de los tumores superficiales de vejiga (T.V.S.) son T1 variando según las series entre el 15 y el 57%. La recidiva tumoral se sitúa entre un 50% a un 69% dependiendo del grado histológico, la multiplicidad tumoral, el número de recurrencias, mientras la progresión en estadio se sitúa entre un 13% a un 46% con una media del 30%, observándose variación notable con el grado histológico desde 0% en los G1 con células atípicas bien diferenciadas que se parecen a células normales con mitosis raras, a un 50% en los G3 con células gigantes, invasión muscular, anaplasia, alto riesgo de progresión, pobremente diferenciados, siendo los G2 papilares cuyas células cambian de forma con bajo grado de progresión, moderadamente diferenciados y los G4 que son indiferenciados, radiosensibles, de peor pronóstico.

El grado nuclear informa sobre el grado de diferenciación y el estadio define el grado de invasión.

Actualmente existe una nueva clasificación de grados según la OMS 2004 que aún no está en vigor que lo clasifica de la siguiente manera:

1-Papiloma urotelial

2-Papiloma urotelial de bajo potencial maligno

- 3-Carcinoma urotelial papilar de bajo grado
- 4-Carcinoma urotelial de alto grado
- 5-Displasia urotelial (CIS)

Aunque debemos continuar utilizando la clasificación en grados de la OMS de 1973:

Grado 1-Papiloma urotelial

Grado 2- Carcinoma grado 1 bien diferenciado

Grado 3-Carcinoma grado 2 moderadamente diferenciado

Grado 4-Carcinoma grado 3 pobremente diferenciado

En la actualidad para reducir el número de recidivas y progresión tumoral en T.V.S. hay autores que utilizan la profilaxis endovesical con quimioterápicos como la Mitomicina, la Epirubicina, la Doxorubicina, el Thiotepa, pero otros Urooncólogos prefieren algunos inmunoterápicos como el Interferón alfa 2B o el BCG.

El BCG endovesical de uso oncológico tiene un valor demostrado por los estudios realizados a nivel internacional para disminuir las recidivas tumorales y la reducción de progresión en estadío, resultando ser superior al Thiotepa según Martínez Piñeiro y al Interferón utilizado por Rintala y cols., pero el gran problema del BCG es su toxicidad intentándose reducir la dosis administrada para disminuir los efectos secundarios sin perder eficiencia con resultados dispares según algunos autores. *El porcentaje de recidivas en los T.V.S. tratados solo con RTU está entre el 70-80% y el riesgo de progresión tumoral es del 10 al 20%*, por lo que se viene admitiendo que con R.T.U. seguida de BCG el porcentaje de recidivas desciende, beneficiándose entre un 70-80% de los pacientes.

Actualmente se utiliza la segunda resección endoscópica transuretral de rutina (second look TUR) en muchos Servicios de Urología en el extranjero, aunque aún no es aplicada por los Urólogos cubanos por diversas causas, la cual se realiza a las 4 o 6 semanas de la RTU anterior resecando lesiones residuales, los bordes del área reseca, la resección del piso incluyendo capas musculares de la muscularis mucosae, siendo de gran ayuda para evitar infraestadajes y alcanzar un correcto estadío del tumor.

También se acepta según Lamm uno de los más estudiosos del tema, que la inmunoprofilaxis con instilaciones endovesicales de BCG en éstos momentos parece ser la forma más eficaz de tratamiento, estimándose que pueden beneficiarse hasta más de un 50% de los pacientes, aunque con los inconvenientes de una toxicidad local y sistémica, comparándolo con Mitomicina C y Thiotepa siendo éste último uno de los más utilizados desde 1960 por Derent, Wilson, Jones y Veenema ya que posee inferior toxicidad pero es menos efectivo, constatado personalmente durante su uso en nuestro Servicio de Urología por más de una década.

Se conoce que el 20% de los carcinomas de células transicionales son infiltrantes en el momento del diagnóstico y que los tratamientos disponibles como la cistectomía parcial o radical en la actualidad consiguen controlar la enfermedad solo en el 50% de los casos, por lo que debemos evitar la exageración terapéutica.

Es opinión general, que la mayoría de los tumores al inicio del diagnóstico se incluyan en dos categorías: tumor urotelial de bajo o de alto grado. Según la antigua pero vigente clasificación de la O.M.S. los clasifica en grado 1 bien diferenciados, grado 2 medianamente diferenciado subdivididos en 2a con conservación de la polaridad celular y 2b con pérdida de la polaridad celular y el grado 3 indiferenciado.

Existe el denominado cáncer vesical superficial de alto grado (CVSAG) que se presenta en dos formas: El CIS (solo, asociado a Ta o a T1) como lesión plana y el T1G3 como exofítica de un mismo fenómeno neoplásico. El CIS, Tis, flat tumor o carcinoma in situ se define, “como una transformación anaplásica del epitelio transicional vesical con infiltración de alto grado, plano, multifocal, que puede extenderse a toda la vejiga”.

El tratamiento actual frente al CIS pasa necesariamente por el BCG y solo si fracasa esta terapia se prosigue con cirugía radical a cielo abierto, pues se conoce la actitud caprichosa del CIS vesical por su dependencia a factores externos como los inmunológicos sensibles a terapia al BCG. Los pacientes con CIS (focales o difusos) en que no ha sido útil el tratamiento con BCG tienen mayor riesgo de invasión muscular, por lo que debe cambiarse la terapéutica empleada por otra más agresiva.

Aproximadamente el 70% de los tumores vesicales iniciales son superficiales, un tercio de éstos afectan la mucosa (Ta) y la submucosa (T1), siendo los de grado tres alrededor del 10%, por lo que es importante al inicio del diagnóstico realizar el “estadiamiento” del enfermo según insisten Beahrs y cols., correspondiendo el estadio 0 a la lesión superficial (mucosa), el estadio I a la lesión que no infiltra al músculo (submucosa), el estadio II cuando invade la pared muscular, el estadio III invade alrededor de vejiga, próstata, útero, vagina y el estadio IV cuando toma ganglios y otros órganos como pulmón, hígado y huesos (W.H.O.).

Según Younes, los T1 se subdividen en T1a si la lesión está por encima de la muscularis mucosae, T1b si se encuentra a nivel de la m. mucosae y T1c si la lesión está por debajo de la m. mucosae, lo cual se reportó en la “revista Cáncer en 1990” y a su vez Dixon en 1983 describió que la muscularis mucosae es continua en un 3% de los casos, discontinua en la mayoría con un 91% y no existe en el 6% de los pacientes, no existiendo a nivel del trigono.

La muscularis mucosae se considera como la “frontera” para la evolución del tumor.

Se conoce que la “historia natural de la enfermedad T1G3” es distinta a la del resto de los tumores superficiales con mayor tasa de recidivas y progresión, motivo por el cual algunos autores lo denominan “tumor mínimamente invasivo” por lo que debido al comportamiento agresivo de estos tumores se realiza un seguimiento estricto sobre los pacientes.

La historia natural de la enfermedad en el carcinoma superficial de vejiga T1 se caracteriza por su alta tasa de recidivas en los dos primeros años de diagnosticados para una cifra entre el 50 al 69%, con tasa de progresión entre el 7 al 46%.

El 75% de los pacientes con un primer diagnóstico de cáncer vesical muestra un tumor superficial siendo su evolución impredecible, pero en el transcurso del tiempo del 50 al 70% de ellos presentan recidivas, manteniendo la mayoría el mismo grado de malignidad que el tumor inicial, pero alrededor del 30% de éstos pacientes con recidivas presentan tumor que infiltra el músculo empeorando el pronóstico.

Investigadores de las Clínicas Mayo en el año 2001 comenzaron a evaluar un test en orina ya comercializado como marcador tumoral pronóstico para detectar la presencia de la enzima “telomerasa”, que es activa en células malignas e inactiva en células sanas, por lo que se considera que el “test de la telomerasa” es 70% sensitivo para el diagnóstico precoz del cáncer vesical, así como también estudiaron el desarrollo de la detección de células malignas en el exámen citológico urinario por microscopía fluorescente y la cistoscopia con luz ultravioleta después de la ingestión de Tetraciclinas.

Sigue sin resolverse el problema del elevado índice de recidivas en las neoplasias malignas de vejiga con cualquier régimen de quimiopprofilaxis a la que sean sometidos los pacientes después del tratamiento con R.T.U. del tumor. Si bien los resultados aportados en los últimos años mediante la combinación de varias drogas encuentran una ligera mejoría de las cifras que estábamos acostumbrados a apreciar, se está lejos de resultados aceptables.

Los trabajos de Rintala y cols. 1998, de Jauhiai 1993 y de Gelabert 1995 han sido hasta ahora los únicos aportados a la literatura médica mundial con la terapia de combinación alternada de quimioterápicos con Mitomycina e inmunoterapia con BCG, vislumbrándose ligera disminución de las cifras de recidivas hasta entonces aceptadas.

Sparks en el año 2001 señaló, que las drogas antituberculosas no parecían interferir con los efectos antitumorales del BCG en estudios realizados con animales, sin embargo Meijde en el 2002 manifestó que hay una posible

inhibición de la eficacia antitumor por antibióticos en general y agentes anti-tuberculoso en particular.

El cáncer vesical aunque característico de la edad adulta avanzada entre 60-70 años, puede encontrarse en jóvenes menores de 30 años con una incidencia del 0,68% a un 1% en enfermos con menos de 40 años.

A veces se le denomina "Papiloma al menor grado de anaplasia compatible con malignidad," término utilizado para describir variante de tumores vesicales casi siempre únicos, pequeños, delicados, unidos superficialmente a la mucosa, histológicamente parecidos al urotelio normal y según Murphy los divide en papilomas de bajo y alto grado.

Los carcinomas de células transicionales vesicales superficiales tienen una evolución y un comportamiento clínico muy variable, pues algunos muestran un curso clínico relativamente benigno y otros desarrollan una enfermedad infiltrante en breve tiempo.

Además de los criterios anatomopatológicos y clínicos como el grado histológico, estadio, tamaño tumoral, número de tumores, número de recidivas, asociación al CIS, se han descrito mutaciones de genes supresores que tienen importancia pronóstica al relacionarse con la progresión del tumor como son, el P53, el MDM2, el del Retinoblastoma (Rb), el P185 y modernamente el NMP22 proteína de la matriz nuclear que está implicada en la regulación y en la expresión genética presentando resultados prometedores en la mayoría de los estudios realizados.

Entre las causas de recidivas en los tumores vesicales superficiales citamos la RTU incompleta, elementos carcinogénicos en la orina, implantación de células tumorales en el lecho quirúrgico, multiplicidad del tumor, tumores mayores de 3 cms. y entre las causas de progresión el grado y estadio alto, morfología del tumor de aspecto sólido, mayor riesgo de progresión con tumores grandes.

Si la recidiva ocurre en el mismo sitio se le denomina tumor residual, si es en la cúpula implante tumoral y si es en otro sitio tumor multifocal.

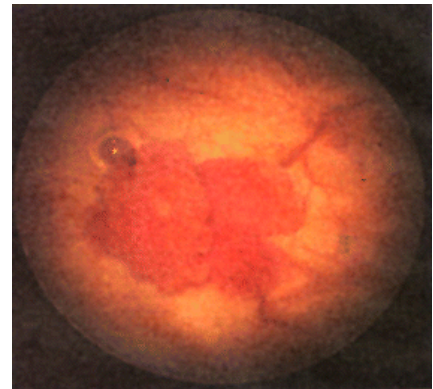
El pronóstico es reservado en el curso evolutivo del tumor cuando, el T1 o Ta se asocian a CIS focal o difuso, el tiempo libre de enfermedad (TLE) es corto, el grado II b avanza hacia grado III, los T1 b o T1 c son de peor pronóstico, los de grado y estadio alto, el fracaso del tratamiento con BCG, en el estadio TaG3 es similar al T1G3 (tumor mínimamente invasivo) por ser cáncer vesical superficial de alto grado (CVSAG), cuando hay toma de uretra y papilomatosis vesical, si tiene biopsias múltiples normatizadas (BMN) positivas, así como citologías positivas frecuentes, junto a sobreexpresión de los marcadores tumorales P53, el epidermal growth factor recepción (EGFR), el antígeno Lewis X y el vascular endothelium growth factor (VEGF) elevados.

Con la introducción del ultrasonido diagnóstico abdominal de forma masiva en la red de nuestro sistema en atención primaria de salud, por su fácil uso, bajo costo en su aplicación y no tener disponible el ultrasonido transrectal y vaginal es que nos hemos estimulado poderosamente a la utilización de éste método diagnóstico no invasivo junto a la cistoscopia y la citología urinaria en el seguimiento de los enfermos con tumores vesicales superficiales (T.V.S.) ya que se pueden detectar lesiones mínimas intravesicales, aunque en ocasiones es necesario realizar radiografía de urograma descendente, pues el diagnóstico de un tumor vesical puede ser siembra baja de un tumor alto en cáliz, pelvis o uréter ya descrito por **Albarrán** desde 1903.

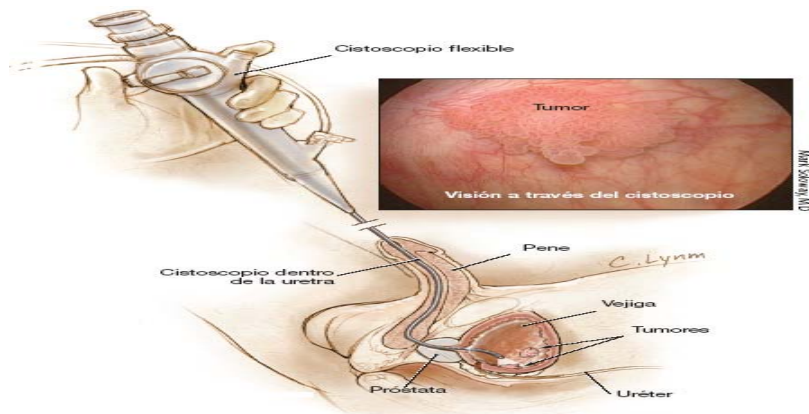
No olvidemos la importancia que tiene para el diagnóstico de los enfermos el “Papanicolau en orina”, pero debido a dificultades técnico-materiales, tener las células de los tumores superficiales una adhesión celular firme que hace que no se desprendan con facilidad y que las células de esos tumores se parecen al urotelio normal, no lo utilizamos con frecuencia, aunque pese a la variabilidad de la citología, sigue siendo el “gold standard” de los métodos no invasivos en el seguimiento y diagnóstico de los tumores vesicales superficiales y con el que se deben comparar los nuevos marcadores tumorales de punta, así como otras pruebas imagenológicas entre las cuales debemos citar, la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía por emisión de positrones (PET).



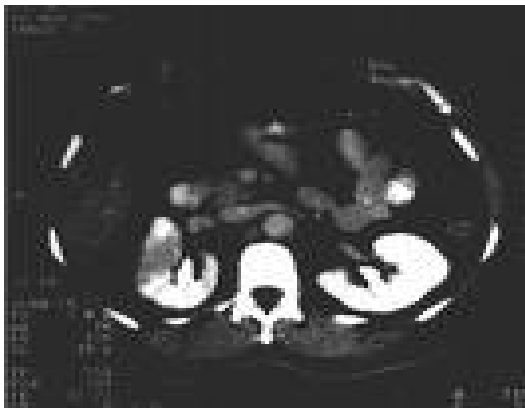
TUMOR DE PELVIS RENAL



PAPILOMA VESICAL



CISTOSCOPIO FLEXIBLE. TUMOR VESICAL PAPILAR



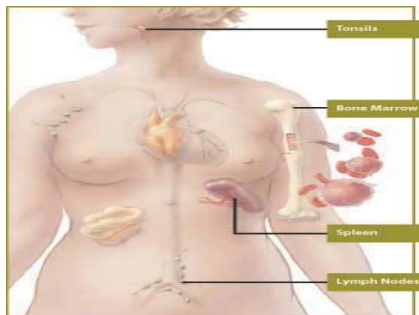
TOMOGRFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)



UROGRAMA DESCENDENTE. TUMOR VESICAL

Capítulo 2

CONSIDERACIONES GENERALES EN EL USO DEL BCG ONCOLOGICO



SISTEMA INMUNE

BIOLOGIA MOLECULAR. MARCADORES TUMORALES. MOAB

Las terapias biológicas están destinadas para reparar, estimular y mejorar las respuestas inmunes del paciente, por lo que se le denomina inmunomoduladores a las sustancias capaces de modular la respuesta inmune, ya sea estimulándola o suprimiéndola y los inmunopotenciadores son los que actúan cuando se rompe el equilibrio del sistema inmune.

Debemos considerar su acción en el marco del complejo sistema inmune del organismo el cual es “una red de células y órganos que trabajan juntos para defender al cuerpo contra ataques de invasores foráneos o que no pertenecen al cuerpo”.

Las sustancias inmunológicas son preparaciones antigénicas que tienen por objetivo inducir inmunidad activa contra toxinas o antígenos producidos por agentes específicos capaces de ocasionar infecciones. Estas preparaciones pueden contener microorganismos vivos o muertos, toxoides bacterianos o material antigénico de fracciones del organismo infectante, los cuales pueden derivar de organismos o pueden ser producidos por tecnología de DNA recombinante.

La inmunidad activa se puede producir con la administración de microorganismos o sus productos que actúan como antígenos para estimular la producción de anticuerpos y conferir una respuesta inmune protectora en el huésped. La inmunización puede realizarse con: virus o bacterias vivas atenuadas, preparados inactivados de los virus o bacterias o extractos de exotoxinas.

La inmunidad pasiva se confiere con la inyección de preparados procedentes del plasma de individuos inmunes con niveles adecuados de anticuerpos a la

enfermedad para la que se busca protección. Esta inmunidad dura solo pocas semanas, pero la inmunización pasiva se puede repetir cuando sea necesario.

La inmunoterapia o bioterapia se clasifica en:

1-Activa, con vacunas de células tumorales (específica e inespecífica) BCG es inespecífica

2-Pasiva, con transferencia de anticuerpos al huésped (inespecífica e inespecífica). Anticuerpos monoclonales

3-Adoptiva, utilizando linfocitos T asesinos (NK)

4-Restauradora, por reposición de células inmunocompetentes utilizando estimulantes como el Levamisol.

Las vacunas pueden contener formas vivas atenuadas de un virus (rubeola) o una bacteria (vacuna BCG), un preparado inactivado de un virus (vacuna antigripal) o de una bacteria, un extracto de exotoxina o una endotoxina producida por un microorganismo (vacuna antitetánica).

Las células del sistema inmune son:

A-Células B o linfocitos B que segregan proteínas llamadas anticuerpos (inmunoglobulinas) específicos, los cuales reconocen a un antígeno específico.

B-Células T o linfocitos T que segregan proteínas llamadas citocinas y se dividen en células T citotóxicas que atacan directamente a las células infectadas y células T colaboradoras que envían señal a otros defensores del sistema inmune.

C-Células asesinas naturales (NK) que producen citocinas poderosas que se unen a las células destruyéndolas.

D-Los Fagocitos son leucocitos que tragan a las partículas (fagocitosis) y se dividen en monocitos y macrófagos.

Por su importancia en el seguimiento de enfermos con tumores vesicales, consideramos realizar una breve reseña sobre los cromosomas, marcadores tumorales y su utilidad en ésta afección.

Los **cromosomas** son unidades carioplasmáticas dotadas de organización e individualidad propias, están presentes en número definido, se multiplican regularmente por división y constan de una vaina o membrana que delimita el cromosoma, la matriz que es la porción de sustancia que rodea a los cromonemas y los filamentos que constituyen la parte fundamental del cromosoma. Hay 23 pares de cromosomas en cada célula (46 en total) de los cuales 22 pares son autosomas o somáticos y un par sexual o

heterocromosomas. Todas las células del cuerpo de un organismo poseen dos juegos de cromosomas, uno de origen paterno y otro materno.

Entre los marcadores tumorales estudiados, *el gen P53* es un gen supresor de tumor que se localiza en el brazo corto del cromosoma 17 y codifica una fosfoproteína nuclear denominada P53. Una de sus funciones es la de regular el ciclo de replicación celular actuando como “*guardián del código genético*”. Las mutaciones de este gen conducen a una pérdida de la capacidad de regulación favoreciendo la génesis tumoral, determinando la sobre expresión de la proteína nuclear P53 por técnicas histoquímicas.

Las mutaciones puntuales del gen P53 según *Sierra*, son las alteraciones genéticas más frecuentes detectadas en algunos tipos de tumores malignos como en los de vejiga, próstata, pulmón, riñón, mamas, colon y recto.

El gen P53 produce una proteína anómala que no puede bloquear el ciclo celular facilitando la progresión tumoral y de esta forma la proteína mutada P53 se almacena en los núcleos de las células tumorales donde puede ser detectada por métodos de inmunoluminiscencia y de inmunohistoquímica.

El cáncer vesical se produce “por mutaciones que modifican el balance que regula el crecimiento celular normal, desarrollándose por alteraciones en el material genético que inician fenómenos de activación de oncógenos (c- erb B1, c- erb B2, Kit, Met) o inactivación de genes supresores” (P53).

*El gen P53 (17p) llamado también “guardián del genoma humano”, previene que las células se dividan anómalamente y produzcan tumores existiendo dos formas de P53: Una contiene el aminoácido *Arginina* que facilita “*apoptosis*”, suicidio celular o muerte celular programada de las células cancerosas, pero la otra variante contiene el aminoácido *Prolina* que no es muy eficaz. La proteína P53 debe estar dentro del núcleo de la célula para que pueda reparar los errores del DNA por lo que ayuda a regular el proceso de la apoptosis en que las células tumorales se autodestruyen. Para la determinación de la proteína P53 se ha utilizado el “*anticuerpo monoclonal de ratón anti-p53*” considerándose negativa con menos del 10% de los núcleos celulares teñidos y positiva del 10 al 100%.*

El P53, gen supresor de tumor en células normales, se pierde o inactiva durante el desarrollo de las neoplasias. Al analizar estudios realizados del comportamiento de la proteína P53 en tumores vesicales superficiales detectamos un 42% de positividad y un 80% en los tumores infiltrantes. La expresión de “*P53 constituye uno de los pilares sobre los que se apoya la caracterización biológica del carcinoma transicional de vejiga*” por lo que la sobre expresión de la oncoproteína P53 ejerce un efecto predictor de mala evolución en pacientes con carcinoma vesical y “debe introducirse entre los análisis de rutina hospitalaria”.

Resumiendo las acciones del P-53 son el control del crecimiento tisular, reparar alteraciones del DNA y de la apoptosis que al aparecer produce la

condensación del DNA nuclear, fragmentación nuclear, retracción de la membrana celular y fagocitosis por los macrófagos.

Las líneas de investigaciones principales para obtener marcadores pronósticos en tumores vesicales son: utilización de antígenos relacionados con los grupos sanguíneos, el estudio de oncógenes, el análisis de la fracción proliferativa nuclear, el análisis del contenido del DNA celular por medio de la citometría de flujo que es importante para el pronóstico de estos tumores, el anticuerpo monoclonal PC10 excelente marcador de agresividad en los T.V.S. de bajo estadio de infiltración, la determinación del antígeno tumoral vesical BTA trak, el BTA stat, el BTA test, estando normales con la cifra de 14 u/ml.

Existen bastantes **“marcadores tumorales”** con potencial de futuro y entre ellos tenemos:

- Los antígenos de grupo sanguíneo como el *antígeno Lewis X*, único que se mantiene con potencial valor pronóstico en el análisis inmunocitológico de tumores con bajo grado y estadio.
- El *antígeno T-138* que parece prometedor como marcador pronóstico en el análisis de progresión de enfermedad.
- El aumento de expresión del *receptor factor de crecimiento epidérmico (EGF-R)* puede ser también un acontecimiento temprano de la tumorigénesis.
- Se ha observado un aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (*PDF*) en la orina de las neoplasias vesicales, pero es una prueba poco sensible.
- Entre las proteínas reguladoras del ciclo celular se estudia el *gen supresor del retinoblastoma (Rb)* cuyas alteraciones aumentan con el grado y estadio tumoral, siendo un importante factor pronóstico en pacientes con carcinoma vesical infiltrante.

Los **marcadores tumorales biológicos** en función de su estructura y localización se clasifican en:

- ✓ *Marcadores circulantes*, que son sustancias con actividad enzimática u hormonal elaboradas por el propio tumor o tejidos bajo su propia influencia, detectados y cuantificados en sangre, orina u otros fluidos biológicos.
- ✓ *Marcadores cromosómicos*, son los que se deben a cambios de carácter numérico o estructural en los cromosomas, capaces de inducir la carcinogénesis o favorecer el desarrollo tumoral. Se detectan mediante técnicas citogenéticas.

UTILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES BIOLÓGICOS:

- *Valor diagnóstico*, al ser de gran sensibilidad y especificidad alterándose en presencia del tumor.
- *Estadaje tumoral*, pues algunos de los marcadores mantienen una correlación de su concentración con el estadio clínico de la enfermedad y con el grado histológico tumoral.
- *Evaluación del tratamiento*, al utilizar a los marcadores para la verificación de una correcta terapéutica, si el tratamiento es adecuado y el tumor está controlado los niveles del marcador disminuyen o desaparecen.
- *Detección de recidivas*, es otro aspecto interesante de los marcadores tumorales ya que experimentan una elevación como consecuencia de la aparición de recidivas o metástasis.
- *Valor pronóstico*, apareciendo una relación directa entre los niveles pre y postoperatorios con la supervivencia de los pacientes. La expresión de antígenos de grupo sanguíneo en pacientes cuyas células tumorales señalen antígenos A, B, H, tendrán mejor pronóstico.

Existe *otra clasificación de marcadores tumorales* en el cáncer vesical que los divide en: séricos, urinarios y celulares.

- ✓ Entre los *séricos* tenemos al ácido siálico, la proteína inmunosupresiva ácida y la proteína reactante de la fase aguda.
- ✓ Entre los *urinarios* tenemos los aminoácidos, el antígeno tumoral vesical (BTA) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- ✓ Entre los *celulares* destacan los oncógenes, que desempeñan un papel decisivo en la patogénesis tumoral siendo los más importantes el oncogén P62, el oncogén ras p21, el oncogén C-erbB2, C-erbB1, entre otros.

Las deficiencias de los marcadores tumorales son que su costo es alto, difícil la interpretación de los resultados e inadecuada sensibilidad y especificidad.

Anticuerpos monoclonales: (MOAB)

Son anticuerpos producidos en el laboratorio llamados MOAB (monoclonal antibody).

El modo de producción de estos anticuerpos es el siguiente:

Se inyectan células cancerosas humanas en ratones y el sistema inmune del ratón produce anticuerpos contra las células inyectadas. Se recogen estas células que producen anticuerpos y las unen con células que han crecido en el laboratorio creando células híbridas (hibridomas), estas producen indefinidamente grandes cantidades de anticuerpos puros o MOAB.

Como ejemplos de MOAB tenemos:

- El Rituxan para el tratamiento del linfoma de Hodking
- La Herceptina en el tratamiento del cáncer de mama.

-El **HR3** anticuerpo monoclonal humanizado fabricado en Cuba por el Centro de Inmunología Molecular para el tratamiento de tumores epiteliales sólidos, bloqueando el receptor EGFR que se encuentra sobreexpresado en los tumores epiteliales y al entrar en contacto con el tumor destruye sus células e impide que EGFR desarrolle su actividad multiplicadora.

Lo ideal es diagnosticar el cáncer vesical en etapas tempranas, por lo que las anomalías cromosómicas son de gran importancia, y según señala Presti, las más frecuentes son:

- 1-Monosomía del cromosoma 9
- 2-Delecciones intersticiales del cromosoma 13
- 3-Trisomía del cromosoma 7
- 4-Anomalías numéricas del cromosoma 1, 7, 9, 11, 13 y 18
- 5-Ampliación del cromosoma 17
- 6-Alteraciones de P53

Dependen de su pronóstico, por el número de aneuploidia, del índice de proliferación celular, de la presencia del gen supresor p53 y de la angiogénesis predictora de metástasis.

CONSENSO Y CONTROVERSIAS CON EL USO DEL BCG-TVS

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en el consenso de que el uso del BCG en el tratamiento adyuvante de los tumores vesicales superficiales es útil y mejor que otros tratamientos alternativos, pero hay controversias como:

- Elección de la vía de administración?
- Qué cepa utilizar?
- Cuál esquema de tratamiento es el mejor?
- Cuál es la dosis óptima?
- Cuánto debe durar el tratamiento de mantenimiento?

FACTORES PRONOSTICOS Y DE RIESGO:

En 1946 *Jewett y Strong* demostraron por primera vez la importancia de la profundidad de infiltración como variable pronóstica en el carcinoma vesical definiendo un sistema de estadificación que posteriormente fue modificada por *Marshall*. Es diferente el pronóstico del tumor confinado a la lámina propia, de los que se presentan con infiltración en la capa muscular.

Los *factores pronósticos clásicos* que por su importancia insistimos afectan la recidiva y progresión del tumor son: El estadio, tamaño tumoral, grado histológico,

número de tumores en el momento del diagnóstico y la presencia de CIS asociado.

Durante varios años, sólo se ha tenido en cuenta el grado de diferenciación y el estadio en la correlación pronóstica de los carcinomas transicionales de vejiga, aunque algunos autores consideran que el CIS asociado es el factor pronóstico más importante para determinar la progresión de un tumor superficial a infiltrante, por lo que se deben tomar biopsias vesicales randomizadas en cuadrantes preseleccionados en las revisiones posteriores al tratamiento (mapeo vesical) y en zonas de mucosa normal. Las biopsias en zonas sospechosas son obligadas, no randomizadas. Según Wallace, la presencia de Cis se detecta en el 4% de mucosa aparentemente normal, 14% en zonas enrojecidas y 42% en zonas rugosas, siendo útiles, inocuas, fiables y fáciles de realizar dichas biopsias.

La infiltración de pequeños vasos linfáticos o sanguíneos influye también en el pronóstico por tanto, la importancia de los factores pronósticos en el carcinoma vesical radica en la necesidad de predecir la historia natural de la enfermedad en cada paciente para aplicar el tratamiento correcto, hacer un seguimiento adecuado y ofrecer la mejor información pronóstica al paciente.

Los principales marcadores tumorales “de punta” en el cáncer vesical son: el NMP-22, el BTA test, el BTA track, el gen P-53, los cuales no pudimos utilizar en el estudio por razones ajenas a nuestra voluntad.

Actualmente la actividad angiogénica ha sido considerada importante factor pronóstico en el cáncer vesical, específicamente el valor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la densidad microvascular (DM) siendo esta última considerada como pronóstico de progresión utilizando el anticuerpo monoclonal ABNo 360P.

El grado de neoangiogénesis de un tumor depende del balance entre factores proangiogénicos como el VEGF y antiangiogénicos como la endostatina y la angiostatina.

En la angiogénesis hay crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes inducido por células tumorales para aportar oxígeno a las células neoplásicas y para la diseminación a distancia, siendo el VEGF el principal inductor de la neovascularización del cáncer vesical ya que es una de las proteínas angiogénicas y se caracterizan en que las células endoteliales son de tipo neoplásico, el índice de proliferación está aumentado hasta 50 veces y células que configuran la red de microvasos para invadir y metastizar.

Entre los factores de riesgo tenemos la edad entre 60 y 70 años, el sexo masculino, la raza blanca el tabaquismo, la herencia tumoral, las irritaciones crónicas vesicales como las litiasis, la bilharziasis vesical, hierva china que posee el ácido aristolóquico sustancia química que provoca cáncer vesical, la ingestión de carne de cerdo (bacon) por tener sustancias como la nitrosaminas, hay 100 veces mas posibilidades de aparecer en las personas que toman fármacos que

inhiben el sistema inmunitario, la blenorragia por irritación crónica de uretra posterior, los tóxicos químicos.

MECANISMO DE ACCION ANTITUMORAL DEL BCG:

El BCG es un agente inmunomodulador no específico compuesto por sustancias que estimulan a aumentan indirectamente el sistema inmune con mayor producción de citocinas e inmunoglobulinas.

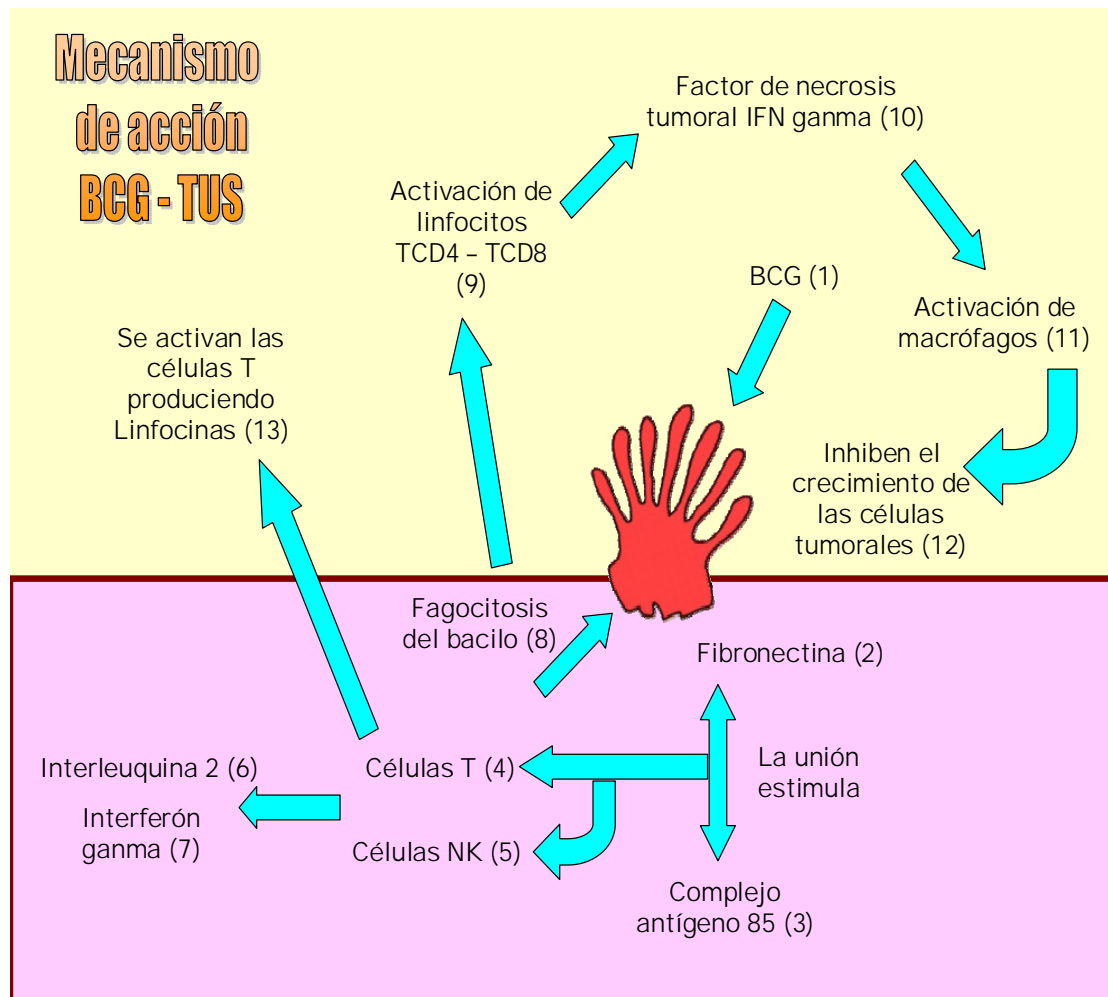
El mecanismo de acción del BCG según Mungan y cols., no es bien comprendido, no obstante son premisas fundamentales el contacto directo del producto con las células tumorales, la presencia de linfocitos TCD4 y TCD8, la acción de los macrófagos, células NK y monocitos.

El efecto antitumoral comienza, con el insulto y unión del BCG a la mucosa vesical por medio de fibronectina, antígeno de superficie expresado por las células uroteliales, elemento de adhesión tisular y penetración del BCG. El complejo antígeno 85, proteína aislada en cultivos de BCG se une específicamente a la fibronectina constituyendo un potente estímulo para las células T citotóxicas y colaboradoras expresando interleuquina 2 o interferón gamma. El bacilo es incluido en la célula urotelial normal y en la tumoral mediante fagocitosis activa e induce a la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad en estas últimas. Dichas células, presentan posteriormente el antígeno al linfocito TCD4 activándolo. Desde el punto de vista histológico se ha apreciado un aumento significativo de linfocitos TCD4 y TCD8 activos en la lámina propia de la pared vesical de pacientes tratados con BCG que persiste al menos tres meses postratamiento. Los linfocitos TCD4 activados producen IL2, factor de necrosis tumoral o IFN gamma. El IFN gamma 2B parece tener un importante papel como inmunomodulador activando macrófagos. En estudios realizados "in vitro" por Ríos González en el año 2000 sobre la inmunoterapia en el cáncer vesical superficial se destaca, que el BCG ha demostrado su capacidad para inhibir el crecimiento de células tumorales vesicales

Se señala que el BCG actúa sobre el S.R.E. activando las células T, produciendo linfocinas, retardando la aparición de células tumorales y disminuyendo el tamaño del tumor. Su principal acción es estimular los linfocitos T, las células asesinas naturales (NK) y de esa forma destruir las células neoplásicas de forma inespecífica, además el bacilo puede activar la acción destructora de los macrófagos, la formación de granulomas y estimular enzimas que actúan sobre las células tumorales.

Está demostrado que el BCG no es efectivo en la enfermedad invasiva al músculo o en los tumores que no hacen el contacto directo con el producto instilado, pero la realidad es *que se desconoce con exactitud el mecanismo de acción del BCG sobre la lesión tumoral vesical.*

“El mejor criterio para predecir una respuesta favorable, es el grado de respuesta al primer ciclo del BCG”.



CEPAS DE BCG:

La mayoría de las cepas de BCG utilizadas actualmente para el tratamiento de los tumores vesicales superficiales, son derivadas de la *cepa madre Pasteur* (75 mg.) desarrollada por *Albert Calmette* y *Camille Guérin* al inicio del siglo XX en el Instituto *Pasteur de Paris*.

Otras cepas son, la TICE 50 mg. de Chicago, la cepa CONNAUGHT 27 mg. de Toronto, la cepa GLAXO del Reino Unido, la cepa *MOREAU* 50 mg. de Sao Paulo, la cepa TOKIO de Japón, la cepa EVANS de Dinamarca, la cepa

BERNA de Italia, la cepa TAIPEI de China y la cepa ARMAND FRAPPIER de Canadá.

La eficiencia de una cepa de BCG depende fundamentalmente de:

a) Conservar el bulbo de BCG a una temperatura correcta. b) Uso generoso del lubricante en el cateterismo uretral previo a la instilación. c) Emplear agua destilada en vez de suero fisiológico para vehiculizar los bacilos, ya que puede alterar el número de microbacilos intravesicales viables. d) El bacilo debe estar suspendido en una solución de cloruro de sodio que contenga un Buffer o Tampón para mantener el PH de la solución en un rango de 6,6 - 7,4 preferible de 7,0 siendo los siguientes *Buffer* los más utilizados: Fosfatos, Tris, Tes, Bes, Mops, Hepes.

Las diferentes cepas de BCG, tienen distinto número de “unidades formadoras de colonias” (U.F.C.). *El número ideal de U.F.C. es de 5×10^{-8}* y en la preparación de las cepas de BCG se ha aceptado como dosis efectiva 150 mg. de BCG Pasteur, 160 mg. de BCG Moreau, 120 mg. de BCG Connaught, 50 mg. de BCG Tice y 120 mg. de BCG Frapier.

Permanece hoy en día sin conocerse *cual será la dosis más baja efectiva*, por lo que se han realizado y realizan varios estudios con el fin de investigar la eficiencia y toxicidad en dosis útiles reducidas con BCG.

PROGRAMAS DE TRATAMIENTOS Y DOSIS:

“El programa óptimo de tratamiento y la dosis están aún por definir a nivel nacional y mundial”.

Algunos autores prefieren realizar un tratamiento de *inducción* con 6-12 instilaciones semanales, mientras que otros prefieren asociar un programa de *mantenimiento* durante dos o tres años asumiendo, que instilaciones repetidas mantienen la respuesta inmune contra la enfermedad.

Después de más de dos décadas del uso clínico con este proceder, han habido pocos cambios en las dosis de BCG aunque internacionalmente se sugiere administrar dosis bajas del producto, según trabajo presentado en el LXVI Congreso Nacional de Urología de España 2001, así como que se mantienen vigentes los programas de tratamientos que originalmente *inició Morales en 1976* de una vez por semana la instilación intravesical con 120 mg. de BCG durante seis semanas y cistoscopia evolutiva a las doce semanas. *El esquema clásico de inducción es de seis semanas*, que puede repetirse en caso de recidiva. Si con dos ciclos de tratamiento no se obtiene respuesta

positiva, debe iniciarse otro tipo de terapéutica porque el riesgo de enfermedad invasiva o metastásica excede la probabilidad de erradicar las lesiones existentes con nuevos ciclos.

El programa de *profilaxis* combinando un ciclo corto de inducción seguido de un tratamiento de mantenimiento largo erradica los focos de tumores microscópicos después de la R.T.U., evitando la siembra celular precoz y previniendo la transformación maligna del urotelio estimulada por los factores oncogénicos presentes en la orina, proporcionando un estímulo antigénico continuado en la vejiga.

En el programa de *mantenimiento*, Bhole, Fortsch y Golda han observado una persistencia de la activación inmune local con infiltrados de células T y macrófagos en la vejiga de pacientes que reciben regularmente una instilación cada tres meses. Brossman propone una terapia de mantenimiento realizando instilaciones vesicales semanales por seis semanas seguida de instilaciones quincenales por tres meses y posteriormente mensuales hasta los dos años.

Según la revisión realizada sobre BCG en T.V.S. por Nijmen y cols. del departamento de Urología en la Universidad Médica de Holanda en el 2002, los autores concluyeron, que el régimen de 75 mg. de BCG empleado fue tan efectivo como el de 150 mg. para prevenir las recidivas y el tratamiento del CIS.

La superioridad del uso del BCG endovesical sobre otros medicamentos ha sido comprobado por trabajos de varios autores como el de Lundholm y cols. 2002 al estudiar BCG versus Mytomycin C (MMC), el del Finnbladder Group del 2001 con BCG versus MMC, el estudio de 8795 casos del Grupo SWOG con BCG versus MMC, el de Jiménez Cruz en el 2001 comparando BCG con Interferón y el de Reitma en el 2002 al comparar BCG con Thiotepa y Doxorrubicina.

VIAS DE ADMINISTRACION DEL BCG:

Desde el inicio del uso de BCG para el tratamiento adyuvante de los tumores superficiales de vejiga se ha descrito según Múngan cinco vías de administración:

- 1) La intralesional en la base del tumor, inicialmente descrita por Martínez Piñeiro y abandonada por su severo efecto secundario de hipersensibilidad y shock alérgico.
- 2) La oral, propuesta por Netto y Lemus en 1983 con un 70% de remisiones completas.

- 3) La intravesical, aceptada como la mejor y más eficaz basada a los inicios en los experimentos de Bloomberg en perros y propuesta para uso en humanos por Morales y cols. en 1976.
- 4) La percutánea, mediante escarificación de poco uso.
- 5) Las instilaciones endovesicales asociada a percutánea, que Morales en 1980 comunicó con un 50% de respuestas completas.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE CON BCG EN TVS:

- ✓ Profilaxis de las recidivas y progresión de los tumores vesicales superficiales Ta y T1 después de la resección endoscópica del tumor (R.T.U.) o la cistectomía parcial. *Éxito del 58 al 100%.*
- ✓ Tratamiento de T.V.S. residuales. *Éxito del 60-70%.*
- ✓ Tratamiento del C.I.S. por ser una lesión maligna pre-invasiva altamente agresiva de difícil control. *Éxito del 42 al 83%.*

CONTRAINDICACIONES EN EL USO DEL BCG:

ABSOLUTAS:

- En pacientes inmunocomprometidos con HIV reactivo, tratamiento inmunosupresor, inmunodeficiencias adquiridas.
- Tuberculosis activa.
- Embarazo y lactancia.
- Urosepsis.
- Lesiones recientes del urotelio.
- Otros tumores malignos concomitantes.

RELATIVAS

- Tumores invasivos.
- Uso de anticoagulantes y antibióticos concomitantes.
- Imposibilidad de retener la instilación en vejiga.
- Estrechez uretral que impide el paso de la sonda uretral.
- Senectud avanzada.

Indicaciones precisas del BCG: Tumores múltiples, tumores > de 3 cms. y en el CIS y T1G3.

TOXICIDAD EN EL USO DEL BCG ENDOVESICAL:

Los bacilos vivos de la vacuna BCG tienen potencial de producir efectos secundarios locales y sistémicos, así como reacciones alérgicas. La complicación más temida es la sepsis, muy bien descrita por Moore y cols. en el año 2002 con una mortalidad elevada por absorción masiva intravascular del BCG debida a un cateterismo uretral traumático por lesión del urotelio o por ser administrada antes de los 15 días de una R.T.U. del tumor o cistectomía parcial.

La cistitis es la más frecuente, seguida de febrícula, malestar general, hematuria discreta y orquitis.

Según criterio de Lamm uno de los más estudiosos sobre el BCG, la toxicidad se divide en:

- Efectos secundarios: cistitis, malestar general, febrícula, síntomas infecciosos ligeros (S.I.L.) y el “Flu like syndrome” o Pseudogripal.
- Complicaciones: fiebre mayor de 38 grados centígrados, shock séptico, hematuria, orquitis, retracción vesical, infección a grandes arterias (49), osteomielitis (50), endoftalmitis (51), hepatitis severa.

Witjes los describe como reacciones locales, alérgicas y sistémicas.

Solo siete fallecidos han sido reportados en la literatura médica mundial debido a sepsis por instilaciones intravesicales de BCG, originadas por administración inapropiada del producto poco tiempo después de la R.T.U. realizada o recientes traumas uretrales que favorecen a la absorción del BCG intravascular. En la reacción inflamatoria granulomatosa postratamiento con BCG se observan las células multinucleadas del tipo “Langhans” en los macrófagos. Existe un pequeño porcentaje de reacciones sistémicas sépticas al BCG graves con riesgo de morir en tres días, por lo que debemos tener listo en nuestro “arsenal terapéutico” las drogas antituberculosas de primera línea como la Isoniacida, la Rifampicina y el Etambutol.

La toxicidad depende de la virulencia del bacilo, de la cantidad y características celulares del bacilo y de la sensibilidad del huésped, dependiendo más las misma, de la reiteración de las instilaciones que de la dosis, por lo que es importante valorar siempre el balance costo-riesgo-beneficio.

En el caso que el enfermo manifieste reacciones secundarias usar:

-Isoniacida 100 mg. en dosis única.

El tratamiento de primera línea es:

-Isoniacida 300 mg. al día por 6 meses

-Rifampicina 600 mg. al día por 6 meses

-Ethambutol 1200 mg. al día por 2 meses

En el tratamiento de segunda línea se utilizan las:
Estreptomincinas, Ciprofloxacinas, Etionamidas.

Si sepsis importante utilizar:

-Cicloserina 500 mg. 2 veces al día por 7 días (inhibe los bacilos en 24 horas)

El tratamiento de las reacciones sistémicas al BCG es el siguiente:

-Ofloxacina 400 mg por día durante 3 semanas con Prednisona 0,5 mg por Kilogramo por día.

SUPERVIVENCIA EN CANCER VESICAL: Tasa del 80 %

El estudio de la supervivencia según Fernández 1998, es un aspecto fundamental para conocer el comportamiento de una determinada neoplasia.

La supervivencia por cáncer vesical ha mejorado en los últimos años debido al diagnóstico precoz, cambios de hábitos de vida y los nuevos tratamientos, siendo la presencia de infiltración tumoral en la capa muscular de la pared vesical el factor que penaliza la supervivencia de modo más importante.

El sexo masculino es conocido como factor de riesgo para el desarrollo de un tumor vesical, siendo siete veces más frecuente entre los varones que en las hembras, raro en menores de 40 años , aunque se conoce que las diferencias de sexo no influyen de modo estadísticamente significativo en la supervivencia.

Es conocido que existe relación entre la profundidad de infiltración de un tumor y su potencial de curación o probabilidad de supervivencia, por lo que el estadio tumoral al diagnóstico de los pacientes es el criterio más válido para predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer vesical.

En el caso de los T.V.S. que no infiltran al músculo, la supervivencia está aumentada, no así con los tumores vesicales infiltrantes en que se encuentra disminuida.

En los Ta, T1 y Tis (Tumores vesicales superficiales) el pronóstico es bueno para un 70 al 80% de supervivencia en cinco años, pero en los T2, T3 y T4 (tumores vesicales profundos) el pronóstico es de regular o malo, con una supervivencia de 40 al 50%.

La sobreexpresión del marcador tumoral P53 es pronóstica de progresión de la enfermedad y de supervivencia.

Mortalidad: tasa de mortalidad en cáncer vesical del 20 %.

Esta descendiendo debido a cambios de estilo de vida, diagnóstico precoz, avances en el tratamiento y menos agresiva la biología del tumor.

ETICA MÉDICA. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

“Donde hay buena relación médico paciente, no hay reclamo por irresponsabilidades aunque estas existan”

Desde el punto de vista ético, se debe informar y explicar a todos los pacientes el método de tratamiento que se empleará, obteniéndose el consentimiento de ellos para realizar el proceder con los dos ciclos de BCG, el corto de seis meses o el largo de doce meses de duración.

No se afecta la integridad de los pacientes, ya que el tratamiento se debe realizar con la privacidad requerida según los principios éticos del Protocolo de la Declaración de Helsinki 1975, la revisión de Hong Kong 1983 y la internacional code of medical ethics 1983.

Los pacientes se informan de los objetivos, relevancia y reacciones posibles del tratamiento, así como de la posibilidad de abandono del proceder sin necesidad de precisar justificaciones, utilizando un *“modelo de consentimiento informado”*. Es nuestro deber ofrecer información verbal y escrita al paciente y familiares, así como obtener siempre el “consentimiento informado” por escrito del enfermo para cualquier proceder médico, pues como señala el Profesor Dr. Pérez Castro Ellendt de España en su artículo los 10 Mandamientos en el epígrafe 4 expresa: *“Entiende y practica que tu paciente debe firmar un consentimiento informado del tratamiento al que vas a someter, ya que proteger al paciente es protegernos a nosotros mismos.”*

El tratamiento también se realiza de acuerdo a lo establecido en la “Declaración de Helsinki” de Finlandia Junio 1964, promulgada por la “Asociación Médica Mundial” como una propuesta de principios éticos que orientan sobre la investigación en seres humanos con fines terapéuticos, además de los *principios y códigos de la ética médica de Cuba* en donde el deber del médico es promover y velar por la salud de las personas, teniendo en consideración que el progreso de la Medicina se fundamenta en la investigación, la cual en último término tiene que recurrir muchas veces a los seres humanos llevada por personas científicamente calificadas, que los riesgos inherentes a la investigación que puedan aparecer hayan sido evaluados y se le pueda hacer frente de manera satisfactoria.

Los **principios éticos** que se deben aplicar son:

- a- Ningún paciente es obligado a participar en el tratamiento.
- b- El abandono no necesita explicaciones, sin afectarlo desde el punto de vista médico.
- c- Los datos personales se mantienen en secreto, respetando los principios éticos que rigen las investigaciones con seres humanos que son los siguientes:

- Autonomía o respeto por las personas, que se materializa por el consentimiento informado, comprendido desde el punto de vista legal y voluntario.
- El de Beneficencia y no de Maleficencia.
- La Justicia.

Debo señalar, que siguiendo lo orientado en el “Código de Ética y Deontología Médica Cubano”, se debe recoger el derecho de los pacientes a recibir información sobre el diagnóstico, pronóstico y posibilidades terapéuticas de su enfermedad.

El carácter socialista de la Medicina en Cuba constituye la base material sobre la que se sustenta la moral y la ética de los trabajadores de la salud cubanos, por lo que ésta engendra principios éticos radicalmente opuestos de carácter clasista y partidista a la ética médica burguesa que conocimos “in vivo” durante la *colaboración médica prestada en Namibia 2003-2004*, es por eso, que en el ejercicio de la función social debemos observar principios éticos -morales de profundo contenido humano, ideológico y patriótico así, como dedicar todo nuestro esfuerzo y conocimiento científico-técnico al mejoramiento de la salud del hombre, trabajando consecuentemente donde la sociedad lo requiera y estar siempre dispuesto a prestar la atención médica necesaria con elevado espíritu internacionalista según los principios de la ética médica cubana.

“No hay Medicina sin ética”.

SEGUNDA PARTE

CAPITULO 3



TECNICA Y CUIDADOS AL INSTILAR EL BCG

La instilación endovesical del BCG que generalmente realiza el personal de enfermería, se inicia siempre dos semanas después de realizada la R.T.U. o la cistectomía parcial del tumor vesical, aplicando la asepsia y antisepsia requerida con cateterización atraumática uretral, instilando 50 mg. de la mitad del bulbo de BCG que se envasa con 50 mg x ml. cepa Moreau en 2,2 ml., diluído en 20 ml. de suero fisiológico, con jeringuilla desechable, manteniéndose una hora en cavidad vesical, cambiando de posición el enfermo de decúbito supino a prono, lateral derecho e izquierdo cada 15 minutos para garantizar que el producto cubra toda la mucosa vesical, debiendo el paciente mantener el BCG instilado una hora más (total dos horas). La orina eliminada debe ser desinfectada en las seis horas siguientes a la instilación con un volúmen igual de lejía doméstica (cloro) durante 15 minutos antes de eliminarla ya que contiene el bacilo atenuado, por lo que hay que manipular la orina como potencialmente infecciosa. Hay que tener el cuidado que no se derrame el líquido fuera de la uretra ya que puede producir balanitis por irritación.

El paciente debe realizar sus micciones con el cuidado de no contaminar a sus familiares, realizando la micción en un recipiente con cloro en 24 horas, evitando el acto sexual durante los 3 días posteriores a la instilación, al igual que tomar quimioterápicos para disminuir la infección por el paso de la sonda uretral como el Sulfaprin de 480 mg. 2 tabletas cada 12 horas por 3 días después de la instilación.

SEGUNDA RESECCION TRANSURETRAL

Por la importancia, la novedad y la no utilización por los Urólogos cubanos, consideramos necesario necesario incluir este tema en el texto del libro, ya que quizás su lectura ayude a comprender en la importancia que tiene el desarrollar esta técnica quirúrgica en los enfermos con tumores vesicales superficiales.

La resección transuretral (RTU) es el tratamiento de elección para el cáncer vesical superficial, pero hasta hoy la resección en si misma no ha podido estandarizarse debido a datos variables referentes a persistencia del tumor después de la resección inicial, la posible implantación de células tumorales durante la resección y el tomar biopsias por mapeo vesical al azar.

La resección por **técnica diferenciada o segunda resección transuretral** fue descrita por Bressel en 1969 y ha tenido sus detractores y facilitadores para su utilización a las 6 o 8 semanas después de la resección inicial.

Esta operación exige la resección de la base del tumor y el área que rodea al tumor, creando áreas más grandes y profundas de daño urotelial en comparación con una resección normal, por lo que puede clasificar los tumores de un modo más detallado. Después de todo, los índices de detección de tumores residuales en las segundas resecciones de rutina y el subestadiaje todavía están entre el 25 y el 50%, por lo que las ventajas de la técnica diferenciada de resección tiene que ser comparada, con las desventaja que representa crear lesiones más grandes y profundas en el lecho vesical que pudieran jugar un papel importante en la recurrencia tumoral.

Los datos experimentales muestran correlación entre el área de urotelio dañado y la tasa de recurrencia en cáncer vesical superficial. La adherencia de las células tumorales aumenta frente a la exposición de la matriz extracelular (ECM). La resección transuretral de los tumores vesicales (RTU) descubre el ECM y puede favorecer a la recurrencia.

La pregunta de que si la recurrencia aumenta en los casos de grandes áreas de resección es difícil de contestar, ya que es difícil que haya estudios prospectivos al respecto.

La hipótesis de que mayores áreas de resección y exposición de la matriz extracelular secundarias a la resección diferenciada, conducirían a una recurrencia más frecuente y a tasas más altas de progresión no ha sido confirmada.

Si los tumores vesicales son inducidos por la resección transuretral es una pregunta sin respuesta. Los datos experimentales hacen alusión a una influencia posible de la resección transuretral en la adherencia y la migración celular. Las células tumorales desprendidas por la cirugía pueden adherirse al

urotelio especialmente a la matriz extracelular y desarrollarse en tumores nuevos, ya que la implantación de células tumorales es favorecida por el trauma intravesical debido a mayores áreas expuestas de la matriz celular. Esta teoría se apoya en la observación de que la mayoría de los tumores meta y sincrónicos tienen el mismo origen. La extensión del tumor con la RTU y la mayor adherencia celular en la pared traumatizada parecen favorecer la recurrencia.

La resección diferenciada parece tener un efecto positivo en cuanto a menor recurrencia y progresión. El hecho de que la persistencia del tumor sea un factor de riesgo potencial para recurrencia y progresión precoces, hace que una resección completa del tumor dentro de la primera resección sea deseable por beneficiosa, por lo que esta técnica es una herramienta eficaz para disminuir el riesgo de persistencia del tumor.

En nuestro país, la segunda resección transuretral en tumores vesicales superficiales no se realiza por distintos motivos en nuestro enfermos, pudiendo citar entre las causas, el desconocimiento de la técnica, considerarla no necesaria, confiar en la primera RTU realizada, así como una técnica excesiva, no autorizarla el paciente, **pero considero** que después de lo expresado anteriormente sobre las bondades de este método terapéutico, con seguridad la misma obtendrá la importancia que tiene a nivel mundial y su utilización se realizará de rutina en los centros urológicos cubanos.

Capítulo 4

USO DE QUIMIOTERAPICOS ENDOVESICALES. DIFERENCIAS

Como tratamiento alternativo al B.C.G. endovesical en T.V.S. se utilizan los quimioterápicos y entre ellos tenemos:

- Thiotepa, en dosis de 30 mg. en 20 c.c. de suero fisiológico endovesical.
- Doxorrubicina, en dosis de 50 mg. en 20 c.c. de suero fisiológico.
- Epirubicina, en dosis de 80 mg. en 40 c.c. de suero fisiológico.
- Mytomicin C, en dosis de 40 mg en 40 c.c. de suero fisiológico.
- Gemcitabine, en dosis de 2000 mg. en 100 c.c. de suero fisiológico.
Este último quimioterápico tiene un peso molecular de 299, menor que el Mytomicin C con 389 y la Doxorrubicina de 589, por lo que penetra mejor la mucosa vesical y está aceptado para utilizar por la “Food Drug Administration de los EUA” (FDA).
- Docetaxel, endovesical en TVS refractarios a la terapia standard como agentes de segunda línea en dosis de 5 mg. por 6 semanas, siendo un inhibidor de la depolimerización microtubular.
- Vicinium, exotoxina de Pseudomonas en dosis de 15 mg. por 6 semanas.
- Valrubicina, que se utiliza para el CIS refractario.
- Urocidin, para casos refractarios al BCG (Mycobacterium Phley).
- Apaziquone, que está en ensayo clínico fase II, con dosis de 0,5 mg. en 40 ml. a la semana por 6 semanas, endovesical.

Las diferencias entre los quimioterápicos y el BCG endovesical son las siguientes:

Quimioterápicos

- 1-Elimina directamente las células cancerosas.
- 2-Si aumenta la dosis, mueren más células.
- 3-Penetra la vejiga por difusión.
- 4-Se inicia el tratamiento después de reseca el tumor.
- 5-Mantener mucho tiempo la quimioterapia no resuelve mucho.
- 6-No son económicos.

BCG:

- 1-Estimula al sistema inmune.
- 2-Penetra vejiga por receptores específicos.
- 3-Se inicia 15 días después de la resección del tumor.
- 4-Mantener el BCG mejora el tratamiento.
- 5-Si aumentan la dosis, puede inhibir la respuesta inmune.
- 6-Es barato.

Actualmente se está utilizando la quimioterapia de modulación que es la utilización de fármacos que reviertan las resistencias y consiste en la administración de un fármaco no citotóxico para permitir la acción del agente quimioterápico, siendo el más utilizado el Varapamilo.

Aunque en los tumores vesicales superficiales normalmente no se utilizan los citostáticos endovenosos, es bueno tener presente en el arsenal terapéutico, la poliquimioterapia y entre ellas tenemos:

- 1-MVAC (Metotrexate, Vinblastina, Adriamicina, Cisplatino)
- 2-MVEC (Metotrexate, Vinblastina, Epirubicina, Cisplatino)
- 3-MCV (Metotrexate, Cisplatino, Vinblastina)
- 4-CISCA (Cisplatino, Ciclofosfamida, Adriamicina)

VACUNAS DEL FUTURO. HISTORIA. INMUNIDAD.

El desarrollo científico, unido a factores derivados en la evolución de los agentes infecciosos, ha conllevado a que el hombre busque nuevas formas de prevenir o curar las enfermedades que lo azotan. Es por ello que surgen las vacunas de nueva generación dentro de las cuales se encuentran las recombinantes, las de ácido nucleico, las orales, basadas en el conocimiento actualizado de la inmunidad de mucosas, que brindan la posibilidad de prevenir y curar. El desarrollo de la química y de la microbiología ha permitido el diseño de vacunas conjugadas y sintéticas, que abren nuevos caminos de búsqueda para el combate entre el hombre y los microorganismos.

Historia:

En el combate entre el ser humano y las enfermedades se han distinguido tres etapas.

La primera etapa estuvo dominada por la superstición, característica de la sociedad primitiva y se creía que las enfermedades eran un recurso de los Dioses para recompensar o castigar a la humanidad. El único medicamento disponible en éstas circunstancias era acudir al brujo.

La segunda etapa se basó en el conocimiento científico de los mecanismos que causaban las enfermedades y su principal acción se dirigió a su curación, una vez definidos los síntomas. Esta fase se inició de forma rudimentaria en el siglo V a.c. con Hipócrates, teórico y médico considerado padre de la ciencia médica moderna y alcanzó pleno desarrollo durante los siglos XIX y XX, hasta culminar con el refinamiento de la medicina actual.

La tercera etapa, de la medicina del futuro, se basará en la prevención. Las vacunas, una de las herramientas más poderosas de la medicina preventiva, con su nueva concepción, desempeñarán un papel fundamental en esta fase.

Las vacunas. ¿Solución para el futuro?

Después de 100 años, desde que el primer adyuvante para una vacuna fue descrito por William Coley y una década desde que el primer antígeno tumoral ha sido molecularmente clonado, parece que una **vacuna contra el cáncer** puede ser integrada en la prevención de las recidivas de los tumores vesicales.

Recientemente es que se observa un mayor avance en la inmunología celular y molecular que ha permitido una mayor comprensión en las complejas interacciones entre el sistema inmune y las células tumorales creando vacunas para aumentar su potencial antitumoral.

Estimulando nuevas tecnologías en el descubrimiento de antígenos tumorales y vacunas, más el esfuerzo de científicos, así como las empresas farmacéuticas y la industria de la biotecnología, es que en la última década se han logrado avances para aumentar la eficacia, especificidad y aplicabilidad clínica. De ese grupo de vacunas, solo aquellas que sean de manera científicamente comprobadas y económicas, tienen posibilidad de convertirse en una vacuna clínicamente útil para la prevención del cáncer. La biología molecular ha contribuido al desarrollo de vacunas contra algunas localizaciones del cáncer.

A mediados de la década de los setenta, todas las posibilidades que ofrecían las tecnologías para el desarrollo de las vacunas habían sido utilizadas sin embargo, las enfermedades infecciosas continúan representando en la actualidad, la tercera causa de muerte en el mundo.

En esta misma década, debutaron nuevos agentes infecciosos reconocidos como emergentes destacando el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la hepatitis C (VHC), enfermedades como la colitis hemorrágica, al tiempo que retornaban enfermedades que se creían controladas denominadas por ello reemergentes como la tuberculosis, entre otras. El desarrollo de resistencia a los agentes antimicrobianos fue el último factor desencadenante, por el hecho de convertir en difícil y caro el control de infecciones como la gonorrea, la enfermedad neumocócica, las infecciones estafilocócicas, enterocócicas, la tuberculosis y el paludismo, entre otras.

Resultaba pues apremiante, el surgimiento de nuevas vacunas a partir de planteamientos novedosos y así desde principios de los años ochenta, la industria biomédica comenzó a invertir en la investigación de vacunas, aprovechando entre otras las técnicas del ácido desoxirribonucleico, ADN recombinante y el mayor conocimiento del sistema inmunitario. Esta tecnología es una de las utilizadas en las llamadas vacunas de nueva generación, pero **¿qué es un recombinante?** No es más que un microorganismo, sea una bacteria, virus o levadura, en la cual se ha modificado su material genético de forma artificial (tecnología de ingeniería genética).

¿Qué ventajas ofrecen las vacunas recombinantes?

Ellas brindan la posibilidad de utilizar las partes necesarias del agente infeccioso en una gran variedad de sistemas vivos y con ello, la obtención de preparados más puros que puedan ser capaces de estimular al sistema inmunológico y garantizar la protección. Por otra parte ofrecen una mayor seguridad, al no inocularse el microorganismo íntegro con sus consiguientes desventajas.

Por estas razones, las vacunas recombinantes o de subunidades han desencadenado un destacado movimiento investigador, dirigido a la obtención de componentes celulares y moleculares, que puedan ser candidatos a vacunas por sus propiedades generadoras de estimulación del sistema inmune.

El inconveniente que pudieran presentar sería en el caso de moléculas pequeñas, en las cuales sería necesario fortalecer sus propiedades inmunogénicas a través de la adición de sustancias que incrementen y prolonguen su potencia y eficiencia

para ser utilizadas como vacunas. Estas sustancias son las conocidas como adyuvantes y constituyen una línea de investigación relevante asociada a la generación de nuevos candidatos vacunales.

¿En qué consisten y qué ventajas ofrecen las vacunas orales?

El surgimiento de las vacunas mucosales data de aproximadamente 10 años, con la búsqueda de métodos que estimulen la respuesta inmune por vía oral (aunque se han utilizado por vía nasal, bronquial y sublingual). En ellas es necesario buscar una forma de presentación de las sustancias que forman parte del agente infeccioso que vaya enlazada a adyuvantes especiales, capaces de reconocer su carácter patógeno y declarar la alerta del sistema inmune. Ello es fundamental, pues las mucosas están expuestas de forma continua a millones de sustancias inocuas que penetran a través de la comida, la bebida, la respiración y el contacto, entre otros.

Estas vacunas ofrecen la ventaja de una mayor comodidad en su aplicación, pues no requiere del uso de inyecciones, método considerado como traumático y por otra parte estimula una respuesta inmune en lugares de las mucosas que no suele intervenir la inmunidad desencadenada por las vacunas sistémicas.

En el mundo se han realizado vacunas orales con cepas de Salmonella para proteger contra la fiebre tifoidea y en este caso se han usado cepas vivas atenuadas y posteriormente han sido modificadas a nivel de laboratorio para disminuir su virulencia. Se ha trabajado además en la obtención de sustancias que son atributos de la patogenicidad de bacterias como el Vibrión cholerae y la Escherichia coli, a través de la modificación de sus toxinas y en estos casos se ha logrado una respuesta inmunitaria poderosa contra ellas. En **Cuba**, desde hace algunos años se trabaja en la obtención de una vacuna atenuada oral contra el cólera, con resultados alentadores para los próximos años.

La investigación en el terreno de las vacunas nos está aproximando al momento de disponer de un agente que proteja al sistema inmune para evitar la enfermedad y recuperar la salud. Existen un grupo de vacunas que se encuentran en desarrollo en el mundo con estos fines y entre ellas se encuentran la antihepatitis B, la antiverrugas genitales y la antialergia, entre otras.

Las vacunas terapéuticas ayudan al organismo a luchar contra las células fuera de control. Es por ello que pueden ser útiles como terapia en el caso del cáncer. La biotecnología ha ofrecido un amplio horizonte para el descubrimiento y desarrollo de nuevos productos. por lo que se espera incorporar vacunas contra distintos tipos de cáncer (melanoma, mama, riñón, vejiga) y otras enfermedades crónicas (artritis reumatoidea, Alzheimer, esclerosis múltiple).

Para diseñar **vacunas contra tumores**, se han seguido dos estrategias principales, una se basa en la identificación de los antígenos asociados a los tumores (AATs) con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria contra ellos. La segunda estrategia consiste en aumentar la activación de la respuesta inmune de las células tumorales, a través de la creación de un entorno inflamatorio en los lugares donde se encuentra el tumor, (BCG).

Se trabaja en la preparación de vacunas contra algunos virus como el herpes genital, la hepatitis B y C, papilomavirus y VIH. A la mayoría de esas infecciones se les ha atribuido un efecto tumorígeno de los órganos infectados. La introducción de pequeños genes que son capaces de lograr la síntesis de antígenos en alimentos es posible a través de la oportunidad de manipular plantas, gracias a la biotecnología.

En frutas y vegetales como los tomates, lechuga, maíz, plátano, papas y aguacates se ha trabajado en esta línea. Se describen alrededor de 700 proyectos con sustancias en investigación para nuevas vacunas de este tipo, encaminados a combatir infecciones respiratorias agudas, diarreicas, tuberculosis, paludismo y VIH, entre otras.

El conocimiento exhaustivo de las estructuras microbianas ha dado la posibilidad de disponer de otro tipo de vacunas que continúa en desarrollo como las vacunas conjugadas.

Vacunas conjugadas, sus principios y efectividad:

Las vacunas conjugadas surgen por la necesidad de potenciar la respuesta inmune de estructuras microbianas responsables de la patogenicidad en los agentes infecciosos. La primera vacuna de este tipo consistió en el acoplamiento artificial de una molécula tipo carbohidratos polisacárido y una molécula proteica.

El desarrollo de la química de los carbohidratos ha conllevado a nuevos avances en el terreno de las vacunas que permiten la fabricación de vacunas del tipo sintético, que consisten en conocer la estructura química de las moléculas superficiales del microorganismo y con él fabricar en el laboratorio una sustancia que tenga la misma o superior respuesta al ser utilizada como candidato vacunal.

En **Cuba** se ha obtenido recientemente una vacuna sintética contra el Haemophilus influenzae tipo B que se aplica a la población infantil de nuestro país, como parte del Programa nacional de inmunizaciones.

La historia de las vacunas ha mostrado la disminución drástica de algunas enfermedades. Sin embargo, el objetivo de las vacunaciones en nuestros días se coloca en planos superiores, teniendo en cuenta los nuevos retos surgidos con las enfermedades infecciosas supuestamente controladas en etapas anteriores.

Para algunas enfermedades, como la tuberculosis o la tosferina, no se ha llegado a disponer de las vacunas adecuadas y siguen enfermando una elevada proporción de personas vacunadas aunque sea de forma atenuada.

La **tuberculosis** es un ejemplo de enfermedad reemergente, debido en gran medida a la asociación con la infección con el VIH a nivel mundial. Es la patología reemergente más frecuente en las personas jóvenes y tiende a ser más agresiva en el grupo entre 15 y 45 años de edad. Fue declarada emergencia sanitaria mundial en 1993 por la O.M.S. y tiene una incidencia anual aproximada de 400 mil casos en el continente americano y más de 3 millones de muertes por año en el mundo. Se ha estimado que este auge de la tuberculosis se debe, por una parte a la resistencia del bacilo a los antibióticos, a la utilización de monoterapia repetida y a que los infectados no concluyen el tratamiento por causas múltiples. En la actualidad existen alrededor de 50 millones de infectados con una cepa resistente a las drogas.

Un aspecto importante acerca de la reemergencia de la tuberculosis ha aparecido al realizar estudios donde se ha descubierto que desde las primeras producciones de la vacuna BCG se empezaron a presentar variaciones de la cepa. Estas investigaciones surgieron en la década de los treinta del siglo pasado, a partir de la inquietud de conocer si la protección inducida por la BCG era variable. Estudios epidemiológicos y microbiológicos asociados años más tarde, demostraron que las vacunas BCG eran diferentes y esta diferencia fue la que marcó los cambios morfológicos observados en sus colonias.

Con la publicación del genoma completo del *Mycobacterium tuberculosis* se abre una prometedora puerta que permite pensar en nuevos tratamientos a la hora de luchar contra la epidemia reemergente. El futuro nos acerca a la **vacuna BCG recombinante**, como la mejor expectativa para poder sustituir a la que ha sido utilizada por más de un siglo. Se espera que para el 2015 se cuente con una vacuna que podrá eliminar la afección latente en algún periodo de nuestra vida, desarrollar y contar con memoria inmunológica a largo plazo, que sea económica y que se utilice en combinación con tratamientos, con el fin de erradicar la enfermedad.

El desarrollo de las ciencias y en particular de la biotecnología, ha proporcionado un potencial ilimitado para el desarrollo de nuevas vacunas y con ello se ha ampliado el campo de acción de la vacunación.

El sistema inmunológico protege al organismo de agentes microbianos patógenos, toxinas, partículas extrañas, células tumorales y procesos autoinmunes. Para mantener el equilibrio biológico se necesita que éste sistema funcione normalmente, de manera que constituya una fuerte barrera defensiva contra la invasión de agentes nocivos. La esencia de la función del sistema inmune es su enorme capacidad para discriminar a escala molecular entre lo propio y lo ajeno o sea, lo que pertenece al organismo y lo que no, conservando su individualidad. En el sistema inmune intervienen células, moléculas solubles inmunoglobulinas, citocinas, receptores y moléculas de contacto. Los órganos del sistema inmune se dividen en primarios o centrales médula ósea y timo, los cuales se organizan y maduran con independencia del estímulo antigénico y los secundarios o periféricos ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, placas de Peyer y tejido linfoide asociado a mucosas. En la inmunoterapia, se utilizan los sistemas inmunológicos o sus productos para controlar, dañar o destruir las células neoplásicas. Se han hecho intentos para desarrollar reacciones inmunes específicas antitumorales basadas en la suposición de que la membrana celular tumoral contiene antígenos que la distinguen de las células normales. A pesar de no haberse demostrado una respuesta inmune antitumoral específica de manera convincente, existen patrones de respuestas inmunitarias y mecanismos efectores que pueden ser de utilidad en Oncología. La función de vigilancia inmunológica, le confiere al organismo un mecanismo de defensa fisiológico contra el cáncer y la progresión tumoral. Hasta el día de hoy, **la inmunoterapia por sí sola no es el tratamiento de elección del cáncer**, aunque se han visto beneficios asociados a otras armas terapéuticas oncoespecíficas como la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía.

Las bacterias y sus productos han sido utilizados para tratar los pacientes con cáncer por más de 100 años. Durante las dos últimas décadas del siglo XIX, médicos y cirujanos en Europa y Estados Unidos de Norteamérica observaron regresión tumoral asociada con la resolución de la erisipela, por lo que basado en estas observaciones, se han usado cultivos de micrococos piógenos y serratia marcences para tratar pacientes con cáncer obteniéndose resultados imprecisos.

Diferentes inmunoestimulantes e inmunomoduladores han sido evaluados en estudios preclínicos, ensayos clínicos y en la clínica médica como el BCG, el corynebacterium Parvum y el Levamisol con resultados dispares.

Formas de inmunoterapia:

Inespecíficas: **BCG**, Levamisol, Citoquinas, Interferones.

Activa

1ra. Generación: Cel. Tumorales, antig. Tumor.

Específicas: Vacunas

2da. Generación: Vacunas de DNA, RNA, lípidos

Inespecíficas: Cel. LAK (linfo-active-killer)

Pasiva

Específicas: Antic. Monoclonales (Rituxan, HR-3, Herceptina)

CAPITULO 5

RESULTADOS Y DISCUSION CIENTIFICO TECNICA QUE APORTA LA TESIS DE DOCTORADO SOBRE EL BCG EN TUMORES VESICALES SUPERFICIALES CON DOS PROGRAMAS DE TRATAMIENTOS DEL 2007.

MATERIAL Y METODO DE LA TESIS:

Se realizó una investigación médica con serie de casos, retrospectiva (1992-95), prospectiva (1996-2000), aleatoria y comparativa por el autor del trabajo en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre, en pacientes que presentaron diagnóstico de tumor vesical superficial con el propósito de determinar la superioridad científica, económica y social del programa largo de doce meses de tratamiento adyuvante con BCG intracavitario después de la R.T.U. o cistectomía parcial del tumor vesical, precisar su dosis óptima, valorar recidivas, supervivencia y mejor calidad de vida.

*¿Con qué enfermos se realizó la **revisión prospectiva**?*

De un total de 180 pacientes candidatos al proceder adyuvante con BCG en los T.V.S. (1996-2000), se seleccionaron *aleatoriamente* 90 enfermos que iniciaron el tratamiento en muestras de 45 en pauta corta y 45 en la pauta larga, con cinco enfermos que se excluyeron por diferentes causas. Los sujetos elegibles para su inclusión fueron esencialmente pacientes con cáncer vesical superficial en estadíos *Ta*, *T1* y *CIS* teniendo riesgos de presentar recidivas del tumor, (Alto riesgo) y que aceptaron ser incluidos en las dos modalidades de tratamientos propuestos.

*¿Con cuales pacientes se realizó la **revisión retrospectiva**?*

Se analizaron retrospectiva y *aleatoriamente* 45 historias clínicas de 1992-1995 a un *grupo control con T.V.S. en los que no se utilizó el BCG ni habían recibido otro tratamiento postquirúrgico*, con las mismas variables utilizadas en la muestra de 90 casos con BCG, resultados que comparamos. *El grupo control que no utilizó el BCG (1992-95) ni otro tratamiento fue de 45 casos estudiados aleatoria y retrospectivamente, los cuales fueron comparados sus resultados desfavorables con los de la muestra en que el BCG fue administrado (1996-2000)*

Programas utilizados:

El primero de pauta corta (PC) con instilación endovesical de BCG durante seis meses (45 casos) y el segundo de pauta larga (PL) con instilación endovesical de BCG durante doce meses (45 casos), con lesiones tumorales vesicales Ta, T1 y CIS que asistieron a las consultas con el cuadro clínico sospechoso de cáncer vesical y que aceptaron ser incluidos en el programa de tratamiento adyuvante con BCG.

Ambas pautas con BCG incluyeron a 45 pacientes para un total de 90 casos de muestra y lo que nos motivó para valorar y considerar dichas pautas de tratamiento fue, *el desconocimiento que existe en la literatura mundial y nacional para aplicar un programa de tratamiento exitoso, con baja toxicidad al BCG y dosis efectiva, intentando en el estudio destacar a la pauta larga de tratamiento durante 12 meses como buena por los resultados alcanzados.*

El programa de tratamiento empleado es el siguiente:

A. Pauta Corta de seis meses (PC)

- Una dosis a la semana por un mes (cuatro instilaciones)
- Una dosis cada dos semanas por dos meses (cuatro instilaciones)
- Una dosis cada mes por tres meses (tres instilaciones)
- Total de 6 meses con once instilaciones. **(11 bulbos de BCG)**

B. Pauta Larga de doce meses (PL)

- Una dosis a la semana por dos meses (ocho instilaciones)
- Una dosis cada dos semanas por tres meses (seis instilaciones)
- Una dosis cada mes por siete meses (siete instilaciones)
- Total de 12 meses con veinte y una instilaciones **(21 bulbos de BCG)**

Con el propósito de confeccionar un adecuado “control histórico”, se decidió recurrir a la información contenida en las historias clínicas de pacientes (1992-95) con diagnóstico similar al objeto de análisis en este estudio con las características de que hubieran sido atendidos en el mismo Centro Hospitalario, con un procedimiento quirúrgico idéntico al utilizado por nosotros y en pacientes que residieran en el área de influencia sanitaria de nuestro Hospital.

Se consultó el “tarjetero índice de diagnósticos de los pacientes” y fueron codificados como C-67 según los criterios de la “10 revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades”. Le correspondió al Departamento de admisión, archivo y estadísticas, confeccionar el listado de pacientes que fueron admitidos y operados con los procedimientos declarados (R.T.U. o cistectomía parcial) y que habían egresados vivos o fallecidos con el mencionado diagnóstico. Luego se le facultó a un investigador independiente (otro especialista del Servicio), que revisara las historias clínicas del archivo y que *cumplieran los siguientes requisitos de inclusión:*

- Que los pacientes hubieran sido objeto de atención médica entre los años 1992-1995 (grupo control estudio retrospectivo).
- Que hubieran sido operados por las técnicas declaradas.
- Que la historia clínica estuviera correctamente confeccionada, con evaluaciones de seguimiento periódico, de manera que se pudiera valorar el desenlace.

- Que no se hubiera empleado en ellos ningún procedimiento terapéutico adyuvante o similar.
- Que existiera confirmación anatomopatológica con el correspondiente expediente en el referido departamento.
- Que se pudiera precisar para el período declarado *el desenlace*, verificable por medio de las anotaciones registradas en los diversos documentos médicos durante el seguimiento del caso.

Se pudieron identificar como completas y legibles un *total de 87 historias clínicas*, no incluyéndose en este grupo 13 historias, las cuales fueron rechazadas por no estar completas o tratarse de pacientes que luego dejaron de residir en el área hospitalaria y por ello faltaron a algunas de las consultas de seguimiento.

A partir de ese *Universo*, mediante “*muestreo aleatorio simple*” se obtuvo una muestra de 45 pacientes, los cuales constituyeron el denominado “*Grupo Control*” que permitió un análisis retrospectivo de lo acontecido a pacientes con T.V.S. que fueron atendidos entre los años 1992-1995 y en los que *no se utilizó el BCG ni tampoco hubieron de recibir ningún otro tratamiento postquirúrgico*. Se logró verificar, que los pacientes incluidos en este grupo control eran en todo *comparables a los 90 conformados posteriormente (1996-2000)* en cuanto a pericia quirúrgica, cuidados post operatorios, facilidades diagnósticas para la detección y tratamiento de complicaciones, así como monitoreo o evaluación de los pacientes mediante variables similares a las utilizadas posteriormente y cuyas “*definiciones o criterios de corte*” no han sufrido cambio o mayor interés de búsqueda o detección y que permiten considerarla como la mejor opción comparativa para nuestro estudio. Estas historias clínicas fueron las utilizadas y de ellas se obtuvo la información que permitió confeccionar una “*base de datos*” similar a la de los grupos posteriores.

A partir de la “*información histórica*” acopiada, se pudo establecer un estimado de pacientes que cumpliendo características clínico anatómicas similares a los previamente incluidos, permitirían su “*reclutamiento y asignación*” a los tipos de variantes de pautas de tratamientos con BCG, por lo que para ellos se estableció que podrían ingresar por esta causa unos 180 pacientes de los cuales se reclutarían la mitad de ellos de manera “*aleatoria*”, asignándose *los 90 restantes a dos grupos de tratamientos o pautas (1996-2000)* utilizando el BCG conforme a un “*criterio aleatorio*”.

Las fuentes de información utilizadas fueron las historias clínicas de cada paciente identificadas en el departamento de admisión, archivo e historias clínicas del Hospital Docente C.Q. Diez de Octubre entre 1996 al 2000 (casos *con BCG*) y entre 1992-1995 (casos *sin BCG del Grupo Control*), los datos suministrados por el departamento de contabilidad y economía del Hospital, junto a la información sobre el BCG facilitada por el *Dr. Mario Alvarez y la*

Licenciada Isis García por el Dpto. Comercial del Instituto Carlos J. Finlay (Empresa de Productos Biológicos).

PROCEDIMIENTOS PARA PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

La información obtenida se procesó y analizó según describen *Jamal* en el 2003, *Armitage* en la Investigación Biomédica 1997 y Anuario estadístico del MINSAP 2000, siguiendo los siguientes parámetros:

- ❖ Fuente de la información.
- ❖ Recolección de datos.
- ❖ Procedimientos utilizados.
- ❖ Tratamiento de los datos registrados.

En la investigación se prefijó un *nivel de significación* $\alpha = 0,05$ por lo que para analizar entre otras la existencia de un comportamiento homogéneo de las variables grupos etéreos, color de la piel y supervivencia con respecto a las pautas corta y larga, se utilizó la prueba no paramétrica “*Chi cuadrado (χ^2) de Pearson*”.

Para la media de edad, sexo y grupo se utilizó el gráfico para los “*intervalos de confianza*”, así como el “*criterio de la razón F modelo fijo una vía para una décima de medias entre grupos*”. En el caso de recidivas se calculó mediante el “*estadístico H de Kruskal Wallis*” y la *T de Student* además como en el tiempo transcurrido al momento de las recidivas según pauta corta o larga. El tamaño del tumor en paciente con recidivas se analizó con el “*criterio del ANOVA de una vía de Kruskal Wallis*”. En el desenlace de los enfermos con recidivas utilizamos el “*ANOVA no paramétrico H*”. La evolución del tumor según pauta de tratamiento corta o larga y sexo fue analizada por la “*prueba no paramétrica de Wilcoxon (Z) con el estadístico de Wilcoxon*” utilizando análisis pareados. La evolución final de los tratamientos se comparó según la “*técnica y curva de Kaplan Meier*” para supervivencia.

En el procesamiento de la información se utilizó el *paquete profesional estadístico SPSS* variante 11,5 (statistical package for social science Windows) y para la confección de las tablas y gráficos *Microsoft Excel 2000*.

Resultados científicos- técnicos de la tesis. (Tablas y gráficos).

Los resultados cuali-cuantitativos generales de la investigación que se analiza son, la evaluación de una tecnología aplicada a la clínica como meta importante del trabajo para obtener mayor supervivencia, incremento del tiempo libre de enfermedad y mejor calidad de vida en los pacientes con tumores vesicales superficiales.

En el análisis del estudio prospectivo con BCG de 1996-2000 al evaluar la tabla I sobre las edades de los pacientes relacionado con el programa corto o largo de tratamiento utilizado observamos, que la *caracterización epidemiológica* muestra predominio en el *grupo etáreo de 61- 70 años* en este estado patológico para un total de 45 pacientes (corta 21 para un 46,7% y larga 24 para un 53%) de los 90 enfermos de la muestra.

En la tabla II referente al sexo, *prevale el masculino* con 62 casos (30 en corta, 32 en larga) y 28 femeninos (15 en corta, 13 en larga) del total de 90 enfermos estudiados similar a lo descrito en la literatura médica mundial, siendo para el tratamiento corto de un 66,7% y de un 71,1% para el largo. Uno de los primeros aspectos abordados en el análisis de estos datos fue el determinar la *distribución y comparabilidad de los grupos conformados según edad, sexo y grupo*, cuya distribución aparece en la tabla II-A donde se aprecia que efectivamente los *grupos o pautas eran comparables* con respecto a la edad promedio, *no habiéndose podido determinar diferencias significativas según criterio de la razón F modelo fijo una vía para una décima de medias entre grupos*. (Tabla adicional II-A; Estadístico: Media Control 64,8 años versus Corta 67,0 años y Larga 63,9 años, significación de 65,2. $F=0,5009$; $p= 0,7750$), por lo que se logró igualmente determinar que la proporción mayor de casos fue aportada por *el sexo masculino*, que estuvo representado por una proporción igual o superior a los dos tercios en todos los grupos. Los *“intervalos de confianza para la media”* de la edad según sexo y grupo contribuye a esclarecer estos planteamientos de que la edad no era un factor que de inicio estuviera mostrando diferencias apreciables entre grupos o entre sexos.

Sobre la tabla III relacionada con las dos pautas de tratamientos utilizadas con BCG y el color de la piel, la *blanca* ocupa el primer lugar con 46 enfermos del total general, seguida de la negra con 24 casos, la mestiza con 19 y con solo un caso de los países asiáticos, sin embargo es de señalar que desconocemos realmente el universo del color de piel que predomina en el Municipio 10 de Octubre.

La probabilidad asociada al estadígrafo de prueba $\chi^2 = 0,287$ con dos grados de libertad resultó $p=0,866$ aceptándose un comportamiento homogéneo en el color de la piel para ambos procederes.

Se presentan las tablas III-A y el gráfico I para la comparabilidad del color de la piel con el grupo control, corto y largo, donde apreciamos que la *asignación*

aleatoria de los pacientes a los diferentes grupos resultó comparable, lo cual se constató posteriormente mediante análisis de las estructuras de color de piel dentro de cada tratamiento, verificándose que eran similares ($\chi^2=2,24$; $p=0,8962$), habiendo correspondido en todas las pautas una *presencia preponderante a la piel de color blanca* que ocupó un valor cercano a la mitad en todos los grupos, estando en menor nivel de presencia la *asiática* que solo presentó un caso en la pauta de tratamiento largo y la raza *negra* ocupó el segundo lugar para toda la serie (27,4%) con todos los tratamientos.

En la tabla IV sobre los tipos de intervenciones quirúrgicas efectuadas y las dos pautas de tratamientos empleados con BCG se observa que la *resección transuretral del tumor (R.T.U.) fue la más utilizada* en 84 casos, con solo seis enfermos intervenidos quirúrgicamente por cistectomía parcial distribuidos casualmente con tres en cada pauta. Se realizaron 42 casos de R.T.U. en ambos brazos.

Una vez que obtuvimos los datos anteriores, analizamos si la asignación de los pacientes a los tres tratamientos, brazos o pautas implicó diferencias en cuanto a las facilidades quirúrgicas disponibles al momento de la adjudicación, aspecto que es mostrado en la tabla IV-A donde al inicio conocíamos que podrían existir diferencias en cuanto al grupo control, ya que nuestra Institución solo dispuso de procedimientos técnicos más avanzados en fecha posterior, asociado a otros problemas materiales, *motivo por el cual el nivel de presencia en la operación tipo R.T.U. es mayoritaria* en los asignados a las pautas corta y larga, que en todas sobrepasó el 90,0%. ($\chi^2=32,53$; $p=0,0000$).

La tabla V se refiere al tamaño de las recidivas detectadas por cistoscopías y ultrasonidos destacándose 18 recidivas para la pauta corta de tratamiento, siendo la mayoría con 9 tumores menores de un centímetro, observando pocas recidivas mayores de dos centímetros.

El tamaño del tumor en pacientes con recidivas según pauta corta o larga de tratamiento al cual fue asignado es mostrado en la tabla V-A y en general se observa, que el tamaño preponderante es el de *menos de un centímetro* con 17 casos en ambas pautas, estando menos representado el grupo con más de dos centímetros con cinco casos. La *mediana en centímetros* del tamaño del tumor (1,17 para la corta y 1,04 para la larga) es expresada cerca del “*calce de la tabla*”, apreciándose cierta tendencia a que los del grupo de la pauta corta alcanzaron recidivas más grandes. De todas formas, una *décima para buscar la verdad a través de una prueba de hipótesis, con el criterio del ANOVA (análisis de varianza) de una vía de Kruskal Wallis*, no permitió rechazar la hipótesis de nulidad (H_0) a un nivel alfa 0,05 ($H=0,286$; $p=0,5929$, $t=0,4569$ $p=0,6511$)

Destacamos en general, que una proporción importante de los tumores se situaron en el tamaño más pequeño con menos de un centímetro para un 54,8%, seguida de aquellos cuyo tamaño tumoral osciló entre uno y dos centímetros para ocupar el segundo lugar con un 29,0%.

Cuando se analiza la estructura de la distribución de estos tamaños dentro de cada tipo de pauta apreciamos que ambos brazos admitieron un patrón muy similar, con predominio de los de menos de un centímetro, así como con una presencia mucho menor de los de mayor tamaño en ambas pautas.

Una *prueba de hipótesis para dos medias independientes según "criterio de t de Student"*, no muestra dudas que las diferencias de tamaño entre pautas no fueran estadísticamente significativas. (Corta=1,17 cm. versus Larga=1,04 cm., $t=0,4569$; $p=0,6511$).

En la pauta larga de tratamiento por 12 meses, al observar la tabla VI sobre tamaño de las recidivas encontradas por cistoscopías y ultrasonidos muestra 13 recidivas del total de 45 casos estudiados, estando los tumores menores de un centímetro en primer lugar con ocho y dos mayores de dos centímetros.

El desenlace acontecido en pacientes con recidivas, según tamaño de la misma con pautas corta y larga es mostrado en la tabla VI-A, donde se aprecia que de los 18 que recidivaron en la pauta corta solo fallecieron dos casos para un 11,1%, señalándose que ninguno de los que tuvieron menos de un centímetro fallecieron. Un contraste con *el ANOVA no paramétrico H* estuvo próximo a rechazar la hipótesis de nulidad ($p=0,073$). En el grupo de pauta larga de los 13 que recidivaron solo aconteció un fallecido, siendo evidente como ya hemos apuntado que en este grupo las recidivas presentaron poco tamaño.

Adicionalmente y para facilitar la comparación, hemos calculado el tamaño promedio de dichos tumores, *indicador estadístico* que aparece ubicado cerca del "calce de la tabla" (tamaño promedio en fallecidos=2,5 cm. versus tamaño promedio en vivos=1,6 cm.). Un contraste para dos medias independientes según *criterio t de Student* indicó, que a este tamaño muestral no era posible rechazar la hipótesis de nulidad que planteaba que no existían diferencias del tamaño promedio para este grupo. (corta Kruskal Wallis H: 3,194; $p=0,1044$; $t=1,721$).

En el grupo de pauta larga, el único paciente fallecido con recidiva correspondió al tamaño menor de un centímetro sin que a este tamaño muestral se pudiera tampoco establecer que existían diferencias significativas con respecto al tamaño, por lo que quedaba entonces en determinar si entre grupos de tratamientos y desenlace era posible establecer que existieran diferencias estadísticamente significativas, por lo que para eso utilizamos *el criterio ANOVA dos vías* modelo fijo, que tampoco permitió rechazar la hipótesis de que al menos alguna de la medias fuera diferente ($F_{F3, 27}=1,1727$; $p=0,3384$). Estadístico H (Kruskal Wallis)=0,433; $p=0,4944$; $t=0,7068$.

Observamos *toxicidad* en la tabla VII para los casos en que se empleó el tratamiento endovesical con BCG, encontrándose la *cistitis* en primer lugar con 52 casos de la muestra total, con 23 en la corta y 29 en la larga.

La tabla VII-A, *que refleja la toxicidad según pauta corta y larga* es utilizada para presentar en orden decreciente la presencia de los síntomas y signos detectados y atribuidos a las reacciones secundarias del fármaco empleado en la terapia adyuvante, así el primer lugar correspondió a la *cistitis* como antes describimos ya que en todas las pautas ocupó un lugar igual o superior al 57,8%, apareciendo muy próximos a ella el malestar general, la fiebre y la hematuria, con 13,3 , 12,2 y 11,1 por cientos respectivamente. Se ha calculado adicionalmente el *intervalo al 95% de confianza* para estos porcentajes con un promedio de 57,8% para la *cistitis*, con límite superior de 68,1% e inferior de 46,9%.

La tabla VII-B muestra la presencia de estos síntomas y signos atribuidos a *la toxicidad del fármaco en pauta corta y larga de tratamiento, adicionando el sexo* y en general apreciamos mayor presencia de estas manifestaciones en el *sexo masculino con 30 en la corta y 32 en la larga* lo cual es debido a que éste mostró preponderancia en toda la serie, aunque la *cistitis* también fue alta en el sexo femenino tanto en la pauta corta como en la larga, quizás por diferencias anatómicas o por el hecho de que los hombres consumieron parte de esos porcentajes al disponer de una categoría adicional de un estado patológico como es la orquitis.

En relación con *Supervivencia y Fallecidos* expuesta en la Tabla VIII durante el seguimiento de cinco años con BCG (1996-2000) la misma es analizada básicamente con la *curva de Kaplan Meier*, mostrando un total de *seis éxitos letalis en ambas pautas*, con pocas causas de muerte directa por cáncer vesical avanzado, otros estados patológicos y causas desconocidas, mostrando un total de 18 fallecidos en los tres brazos terapéuticos, *cuatro fallecidos en la pauta corta, dos en la larga y 12 en el grupo control*.

Los *casos con tiempo libre de enfermedad (T.L.E.) según gradación inicial y pautas de tratamientos* se presentan en la tabla VIII-A habiéndose calculado un índice específico que facilita la comparación entre ellos, destacando en negativo el grupo control sin BCG que muestra solo tres casos libres de enfermedad, versus 23 en la corta y 30 en la larga, resaltando el estadio y grado T1G1 con 43 y el CIS con seis (tres del control, uno de la corta y dos de la larga) de un total de 135 casos.

La comparación de la evolución final de los tratamientos y el análisis de la supervivencia la exponemos en la tabla VIII-B y gráfico II con el "*análisis de la supervivencia según la técnica de Kaplan Meier*", considerando que la

evolución más desfavorable hubo de acontecer en el Grupo Control sin BCG con una mediana de supervivencia de 3,23 años, mientras que los más favorecidos fueron los tratados en el grupo de pauta larga con una mediana de 4,80 años, ocupando una posición intermedia el grupo pauta corta con 4,14 años. Por otro lado consideramos que la mayor proporción de casos cortados (censados), es decir que continuaban vivos al finalizar el tratamiento correspondieron a 43 de 45 casos de la pauta larga, seguidos de 41 de 45 en la corta y 33 de 45 en el control.

En el gráfico II sobre la curva de supervivencia de Kaplan Meier por años, el color azul corresponde el grupo control, el color rojo a la pauta corta, mientras que el más favorecido es el de color verde para la larga. Su probabilidad en la pauta larga se estabiliza por encima del 0,9, mientras que en la pauta corta se sitúa algo por debajo del 0,9, siendo claramente baja en el grupo control donde los que llegan a los tres años y más están entre 0,7 y 0,75.

Otro hecho importante y que marca las diferencias en las pautas de tratamientos involucradas es haber utilizado como se observa en tabla VIII-C el índice de pacientes libres de enfermedad al concluir cada estudio, por lo que en general para las pautas corta y larga se observó que la mitad o más de los pacientes quedaban libres de la afección, no así en aquellos que no se sometieron a terapia adyuvante con BCG donde este indicador solo alcanzó el 6,7% con 3 casos para el control, 23 para la corta y 30 en la larga.

Una prueba de hipótesis mediante el estadístico chi cuadrado contribuyó a que reafirmáramos esta presunción inicial divulgada en la literatura, ya que no pudimos rechazar la hipótesis de no relación ($\chi^2=35,953$; $p=0,000$) y cuyos resultados hemos atribuido a diferentes tipos de pautas a los cuales fueron adjudicados los pacientes, confirmando que los dos tercios de los sometidos a la pauta larga quedaban libres de enfermedad, mientras que esta proporción solo llega a la mitad en la corta y que era muy insignificante en los que no recibían terapia adyuvante con BCG intracavitario. Adjuntamente he utilizado dos procedimientos que inequívocamente permiten afirmar, que el tratamiento control fue el que peores resultados de supervivencia registró, seguido del denominado corto, habiendo sido mejor el largo. El primero de ellos es el denominado rango logarítmico de Mantel Cox que constituye una variante de la chi cuadrada de Mantel Haenszel teniendo una notable potencia a pesar de ser no paramétrico, ya que utiliza la información de muchos datos y compara el número de sucesos observados con el de los esperados bajo la hipótesis nula de que no existen diferencias entre los grupos. La otra vertiente de análisis es la de efectuar un ajuste por covariables, mediante el empleo de técnica que permita: a) manejar cualquier número de covariables, b) tratar los datos continuos como tales c) proporcionarnos una estimación de la magnitud de las diferencias, en otras palabras emplear un equivalente al de análisis de covarianza para datos de supervivencia, técnica desarrollada por Cox en 1972 que recibe el nombre de “Riesgos proporcionales de Cox” y que fue calculada por nosotros utilizando las facilidades del paquete estadístico Statistica versión

6,0. En definitiva calculamos el *promedio aritmético de la supervivencia* para que se observara que no estuvieron muy distantes estas medidas de tendencia central. Por otro lado apreciamos, que la mayor proporción de *casos cortados (censados)*, es decir *que continuaron vivos al finalizar el tratamiento correspondieron al grupo largo* de cuyos 45 pacientes sobrevivieron 43 para un 95,56%, mientras que *la mortalidad mayor incurrió en el grupo control* de cuyos 45 casos fallecieron 12, es decir seis veces más que en la pauta larga o tres veces más que en la corta. Se ofrecen detalles específicos del *tiempo de supervivencia* en la tabla VIII-D (1 - 5) en la forma como se originó su salida de la computadora por las tres pautas, *en fracciones de años*, ajustadas a una escala decimal mediante variante del *programa MedCalc versión 8,2*. En el *gráfico II de Kaplan Meier ya mostrado anteriormente* podemos observar, que *cada círculo está relacionado con el momento específico en el cual se registró el fallecimiento para la pauta dada*, por tanto de esta forma solo aparecen *dos círculos en el color verde y cuatro en el color rojo* que se relacionan con los tratamientos asignados largos y cortos respectivamente, pero *el que mayor número de círculos acumuló con 12 fallecimientos y registró un declive más brusco fue el color azul relacionado con el grupo control*. Los resultados de las deducciones obtenidas inducen a considerar que *“cuando se produce una instilación de BCG de una manera larga o prolongada, es de esperar una mayor sobrevida”*.

En la tabla IX se muestra la evaluación general del BCG y la de las dos pautas de tratamientos corta y larga en tabla X y tabla XI respectivamente, donde se observan en ambos brazos, seis fallecidos dentro de los cinco años de iniciado el proceder, 31 recidivas, 14 progresaron de grado o estadio y 53 libres de enfermedad, con menos recidivas en la pauta larga que en la corta y el grado histológico T1G2 con 28 en ambas pautas de tratamiento se destaca en la mayoría de los enfermos, incrementándose el T1G1 hasta obtener mayoría al valorarse y analizarse las dos pautas con el grupo control en su conjunto acumulado.

Presentaron recidivas 31 en ambas pautas, con 18 en la pauta corta y 13 en la pauta larga. La progresión de estadio en ambas pautas fue de 14 casos, con diez que progresaron en la pauta corta, cuatro que lo hicieron en la larga y 14 en el grupo control sin BCG, con un CIS en la corta, dos en la larga y tres en el control.

El cambio en las características de las *progresiones tumorales* es expuesto en la tabla XI-A y gráfico III de la significación del cambio (progreso), según las tres pautas de tratamientos. Se trata de un análisis pareado donde para cada paciente se toma en cuenta su estadio inicial dentro de cada pauta de tratamiento y se le compara con lo observado al salir de la terapéutica usada.

Para el *grupo control* no hubo ninguna variación con lo pacientes que inicialmente se clasificaron como CIS (tres casos), algo similar aconteció con

los Ta (cinco casos) y con T1G3 (cinco casos), aunque luego recibe seis casos de T1G2, mientras que en las categorías restantes hubo desplazamiento hacia categorías superiores según el curso o evolución natural del tumor, así de los 20 casos que inicialmente se clasificaron como T1G1 solo conservaron esta condición 12 pacientes ya que ocho de ellos progresaron a T1G2. Algo similar sucedió con T1G2 que inicialmente registró 12 pacientes conservando su clasificación solo la mitad de ellos con 6 debido a que los otros 6 progresaron a T1G3, por lo que *14 progresaron de grado o estadio. Una prueba no paramétrica de Wilcoxon* confirmó la significación de estos cambios ($Z=3,742$; $p=0,000$).

Para la *pauta corta* hubo diez casos que progresaron en estadio o grado y podemos decir algo similar de lo ocurrido en el control, ya que no registraron cambios CIS y Ta, mientras que las restantes formas tumorales progresaron. Otro tanto similar podemos decir de la *pauta larga* en que cuatro progresaron. Todo lo anterior se presenta en el gráfico III de significación del cambio según estadio y grado, correspondiente con el *estadístico Wilcoxon*, que resultó significativo en todas las pautas. (control: $Z=3,742$; $p=0,000$. corta: $Z=2,919$; $p=0,004$, larga: $Z=2,000$; $p=0,046$), por lo tanto, la *significación del progreso acontecido* se realizó mediante análisis pareado que se efectuó con la *prueba no paramétrica de Wilcoxon*, por lo que tales resultados lo hemos ubicado para cada pauta de tratamiento y en general para toda la serie donde valoramos que todos ellos fueron *estadísticamente significativos*.

La tabla XII señala la ubicación y tamaño del tumor en la muestra de 90 casos con BCG al diagnóstico, predominando en el área del *trigono* vesical con 34 casos de los de un centímetro, 16 casos de dos centímetros y dos casos de tres centímetros para un 57.8%, que corresponden a 52 tumores situados en el área trigonal.

Por otra parte valoramos, si el estadio inicial con el cual *el paciente se reclutaba y se asignaba aleatoriamente* a cada tratamiento se encontraba lo suficientemente balanceado en cada uno de los tres grupos bajo estudio como para que las distorsiones inadvertidas no indujeran a un sesgo o contaminación que invalidara el estudio apareciendo con 43 el T1G1 para un 31,9%, seguido del T1G2 con 40 para un 29,6%. Todo lo referido anteriormente se presenta en la tabla XII-A y gráfico IV donde podemos efectivamente apreciar que *de inicio, los grupos resultaban comparables* y que las diferentes categorías diagnosticas (Ta, T1, CIS) estaban presentes en forma tal como para no invalidar conclusiones posteriores derivadas de diferencias en este balanceado. Una *prueba de homogeneidad mediante el estadístico chi cuadrado* indujo a considerar, que los grupos no presentaban diferencias significativas ($\chi^2= 7,79$; $p=0,4543$).

En las tablas XIII y XIV se trata de la relación entre tumores únicos, múltiples y recidivas con las pautas de tratamientos empleadas con BCG, observándose que por ligera mayoría los *tumores fueron múltiples* con 12 en la corta y 6 en larga, 18 recidivas en la pauta corta y solo 13 en la pauta larga como antes señalamos.

Quedaba entonces el someter a contraste la hipótesis, de que si el hecho de haber empleado terapia adyuvante en diferentes pautas involucraba un diferente nivel de presencia de las recidivas en estos pacientes, lo cual se muestra en la tabla XIII-A donde estimamos que las 57 *recidivas se presentaron en un 42,2%, siendo su presencia significativamente superior en el grupo control* que reportó 26 para un 57,8% y *mucho menor en el sometido a la pauta larga con 13* donde estas se presentaron en un 28,9%. El *criterio Chi cuadrado de Pearson* utilizado para verificar nuestra hipótesis de que la relación entre el *tipo de tratamiento y la presencia de recidivas no era producto de la casualidad* ($\chi^2= 7,83$; $p=0,0199$) confirmó estos argumentos.

Se decidió entonces determinar el tiempo transcurrido al momento de las recidivas y si el hecho de haber sido sometido a diferentes pautas de tratamiento con BCG (corta o larga), involucraba además *una demora en el momento* de aparición de las 31 recidivas reportadas, lo cual se presenta en la tabla XIV-A, donde apreciamos que la *mayoría de ellas con 11 se detectaron al año de tratamiento* (35,5%), seguida de las que se anticiparon algo al haber acontecido siete para un 22,6% a los seis meses, o un poco antes a los tres meses con cinco para un 16,1%, habiendo incluso aparecido un grupo de ellas a los dos años con cuatro para un 12,9%, declinando paulatinamente, aunque hubo casos que se presentaron casi al final del ciclo de cinco años.

Se calculó una diferencia de promedios mediante el *estadístico H de Kruskal Wallis con 0,6 para la corta y 0,3 para la larga*, no rechazándose la hipótesis que plantea que las recidivas podían aparecer en tiempos similares en una u otra pauta de tratamiento ($H=1,847$; $p=0,1741$).

TABLAS Y GRAFICOS

DE LA TESIS BCG-TVS

TABLA I

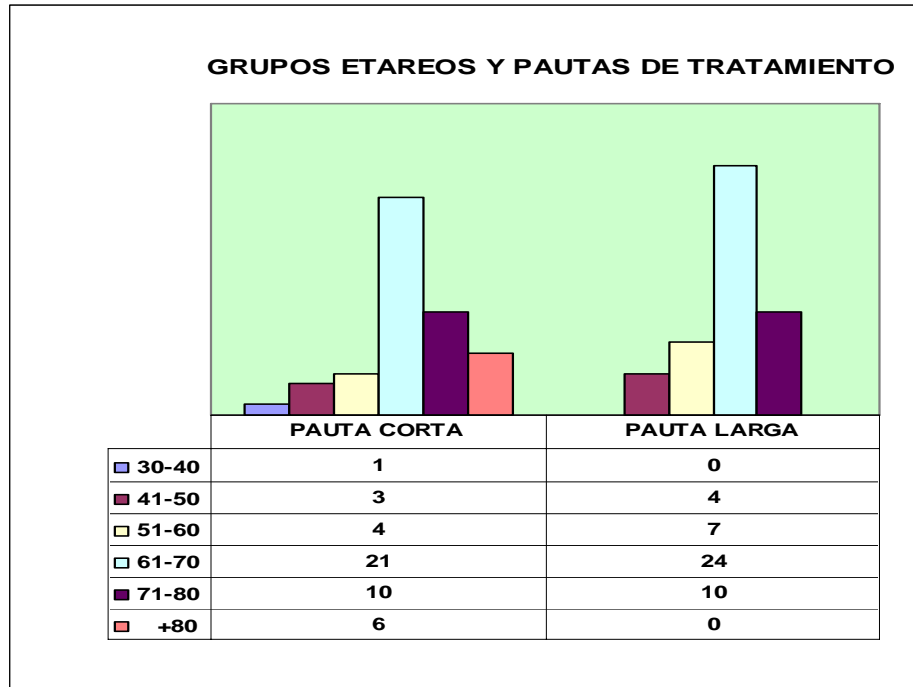
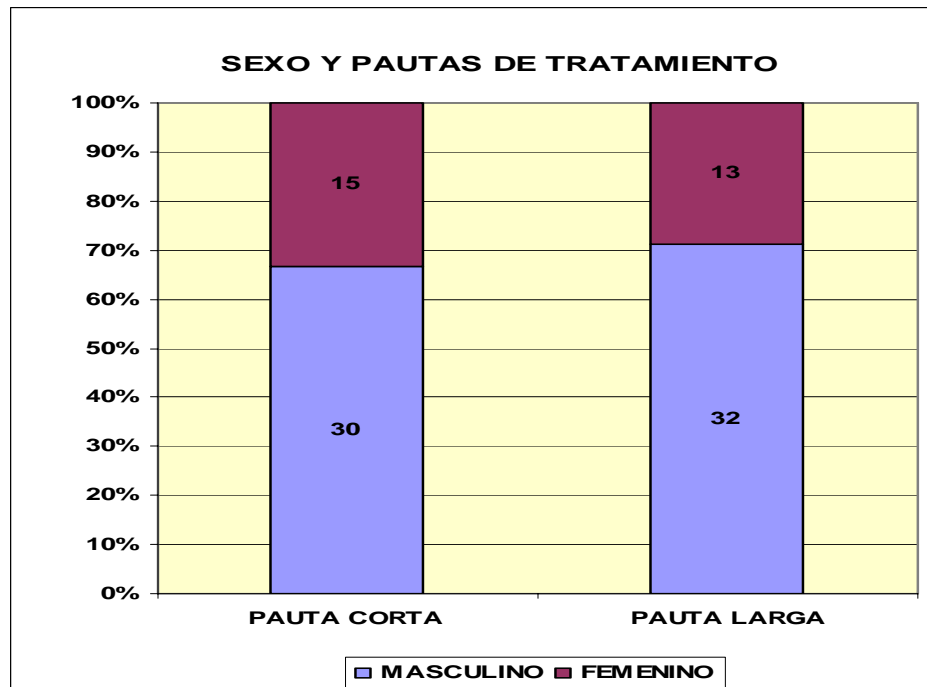


TABLA II



FUENTE: ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

DISTRIBUCION Y COMPARABILIDAD SEGUN EDAD, SEXO Y GRUPO
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA II-A

GRUPOS DE EDADES	GRUPO CONTROL				TOTAL	
	MASC		FEM		No.	%
	No.	%	No.	%		
31 – 40	1	3,1	-	0,0	1	2,2
41 – 50	5	15,6	2	15,4	7	15,6
51 – 60	2	6,3	2	15,4	4	8,9
61 – 70	18	56,3	2	15,4	20	44,4
71 – 80	2	6,3	7	53,8	9	20,0
81 – 90	4	12,5	-	0,0	4	8,9
TOTAL	32	100,0	13	100,0	45	100,0
% sobre el total	71,1		28,9		100,0	

GRUPOS DE EDADES	PAUTA CORTA				TOTAL	
	MASC		FEM		No.	%
	No.	%	No.	%		
31 – 40	1	3,3	-	0,0	1	2,2
41 – 50	2	6,7	1	6,7	3	6,7
51 – 60	3	10,0	1	6,7	4	8,9
61 – 70	14	46,7	7	46,7	21	46,7
71 – 80	6	20,0	4	26,7	10	22,2
81 – 90	4	13,3	2	13,3	6	13,3
TOTAL	30	100,0	15	100,0	45	100,0
% sobre el total	66,7		33,3		100,0	

GRUPOS DE EDADES	PAUTA LARGA				TOTAL	
	MASC		FEM		No.	%
	No.	%	No.	%		
31 – 40	-	0,0	-	0,0	-	0,0
41 – 50	3	9,4	1	7,7	4	8,9
51 – 60	5	15,6	2	15,4	7	15,6
61 – 70	17	53,1	7	53,8	24	53,3
71 – 80	7	21,9	3	23,1	10	22,2
81 – 90	-	0,0	-	0,0	-	0,0
TOTAL	32	100,0	13	100,0	45	100,0
% sobre el total	66,7		33,3		100,0	

CONTINUA PAGINA SIGUIENTE

Estadístico	Control		Corta		Larga		Significación
	M	F	M	F	M	F	
Media edad	64,3	65,9	66,3	68,3	63,7	64,2	F= 0,5009
Desv. Standard	12,5	10,9	11,9	10,5	8,7	8,6	p= 0,7750
Media ambos	64,8		67,0		63,9		65,2

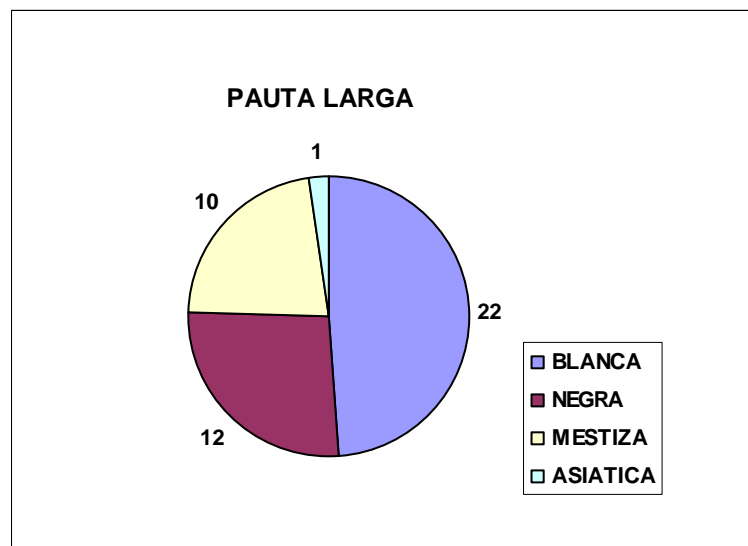
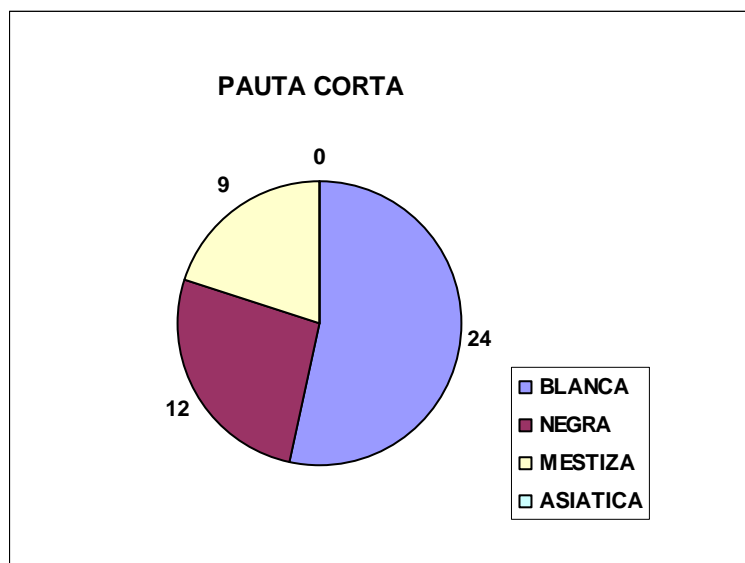
Criterio de la razón F modelo fijo una vía para una décima de medias entre grupos

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

NOTA: % sobre el total de cada sexo

COLOR DE LA PIEL Y PAUTAS DE TRATAMIENTOS

TABLA III



FUENTE: ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

COMPARABILIDAD: COLOR DE LA PIEL CON GRUPO CONTROL, CORTA Y LARGA
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA III-A

COLOR DE LA PIEL	GRUPOS DE TRATAMIENTOS						TOTAL	
	CONTROL		CORTA		LARGA		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
BLANCA	22	48,9	24	53,3	22	48,9	68	50,4
NEGRA	13	28,9	12	26,7	12	26,7	37	27,4
MESTIZA	10	22,2	9	20,0	10	22,2	29	21,5
ASIATICA	-	0,0	-	0,0	1	2,2	1	0,7
TOTAL	45	100,0	45	100,0	45	100,0	135	100,0

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

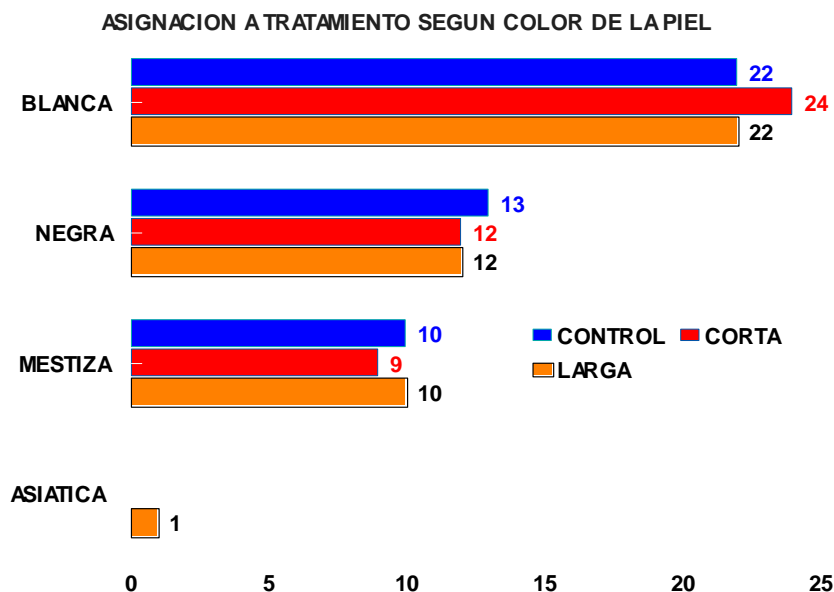
NOTA: % sobre el total de cada grupo

$\chi^2= 2,24$; $p= 0,8962$

TRATAMIENTOS SEGÚN COLOR DE LA PIEL

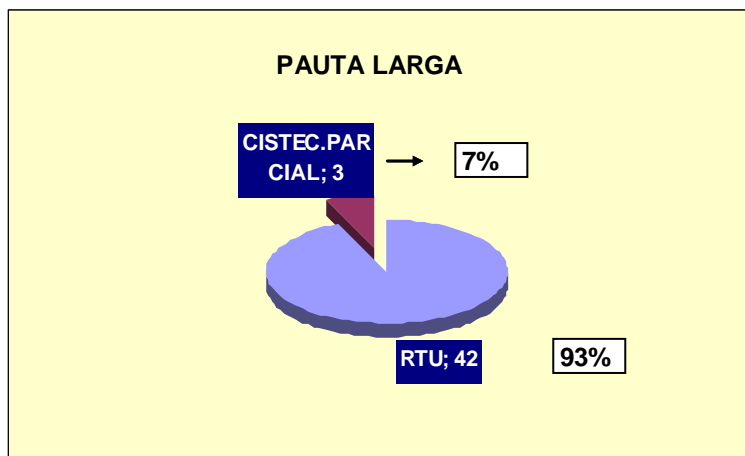
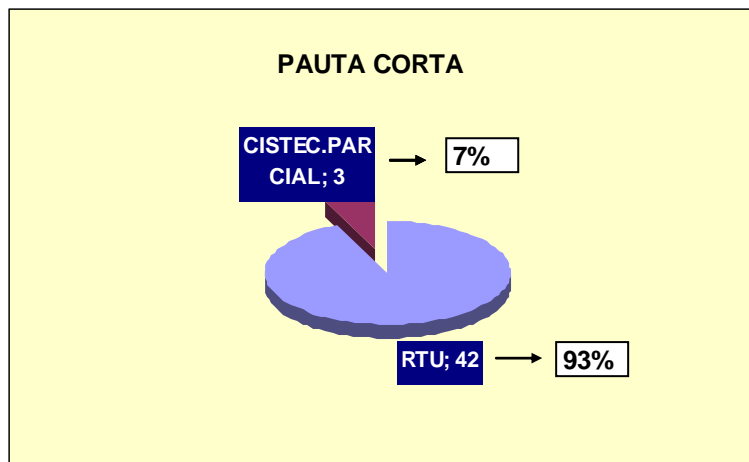
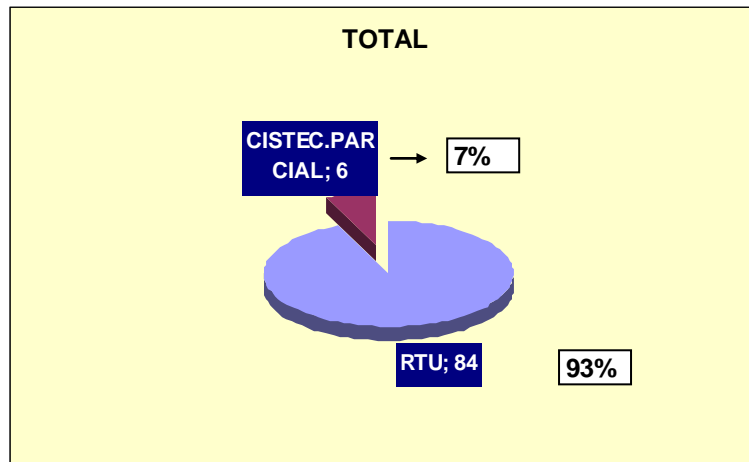
Hospital C.Q. 10 de Octubre

GRAFICO I



INTERVENCIONES QUIRURGICAS Y PAUTAS DE TRATAMIENTOS

TABLA IV



FUENTE: ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS EFECTUADAS EN LOS 3 GRUPOS
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA IV-A

GRUPOS	INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA				TOTAL	
	CP		RTU		No.	%
	No.	%	No.	%		
CONTROL	22	48,9	23	51,1	45	100,0
CORTA	3	6,7	42	93,3	45	100,0
LARGA	3	6,7	42	93,3	45	100,0
TOTAL	28	20,7	107	79,3	135	100,0

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

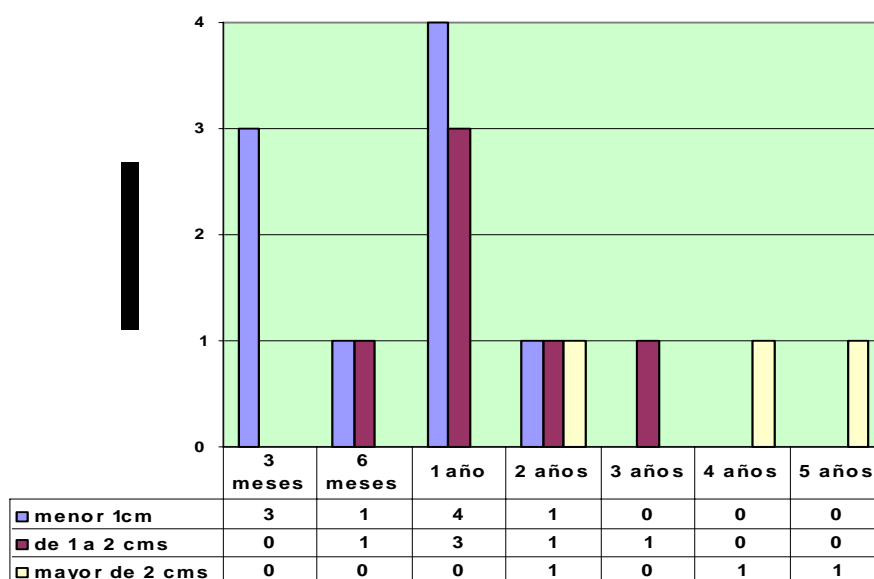
NOTA: % sobre el total de cada grupo

$\chi^2= 32,53$; $p= 0,0000$

DEPTO. ARCHIVOS Y ESTADÍSTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

TABLA-V

**TAMAÑO DE LAS RECIDIVAS POR
CISTOSCOPIA Y ULTRASONIDO
PAUTA CORTA**



18 RECIDIVAS

FUENTE: DEPTO. ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

**TAMAÑO DEL TUMOR EN PACIENTES CON RECIDIVAS, SEGÚN PAUTA DE
TRATAMIENTO CORTA O LARGA.
Hospital C.Q. 10 de Octubre**

TABLA V-A

TAMAÑO DEL TUMOR EN cm.	PAUTA BCG				TOTAL	
	CORTA		LARGA		No.	%
	No.	%	No.	%		
Menos de 1	9	50,0	8	61,5	17	54,8
1 – 2	6	33,3	3	23,1	9	29,0
Más de 2	3	16,7	2	15,4	5	16,1
TOTAL	18	100,0	13	100,0	31	100,0
Mediana	1,17		1,04		////////	

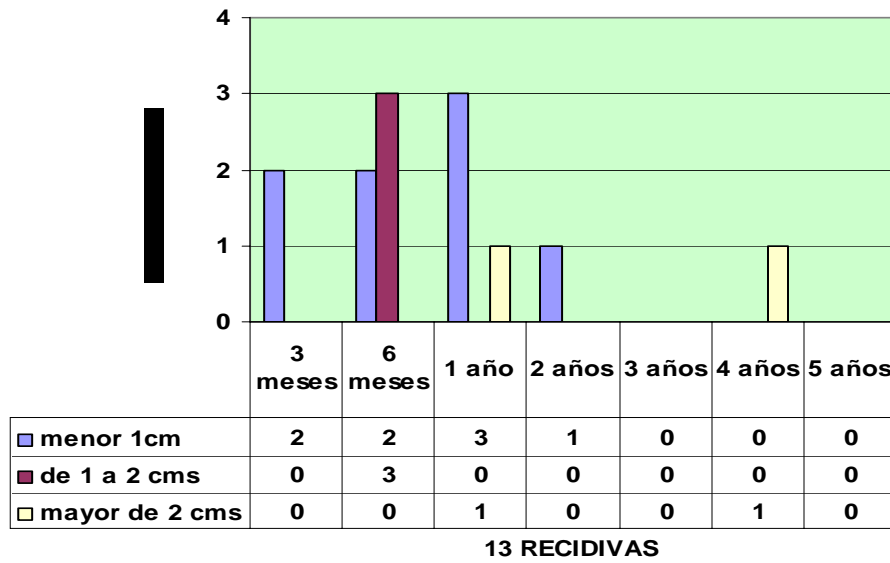
FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

NOTA: % sobre el total de cada pauta de tratamiento

H (Kruskal Wallis) = 0,286; p=0, 5929; t=0,4569; p=0,6511

TABLA VI

**TAMAÑO DE LAS RECIDIVAS POR
CISTOSCOPIA Y ULTRASONIDO
PAUTA LARGA**



Fuente: Depto. Archivos y estadísticas Hospital C.Q. 10 de Octubre

DESENLACE EN PACIENTES CON RECIDIVAS, SEGÚN TAMAÑO Y PAUTA DE TRATAMIENTO CORTA O LARGA.

Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA VI-A

TAMAÑO DEL TUMOR EN cm.	DESENLACE (CORTA)				TOTAL	
	FALLECIDOS		VIVOS		No.	%
	No.	%	No.	%		
Menos de 1	-	0,0	9	100,0	9	50,0
1 – 2	1	16,7	5	83,3	6	33,3
Más de 2	1	33,3	2	66,7	3	16,7
TOTAL	2	11,1	16	88,9	18	100,0
Mediana	2,5		1,6		1,7	

NOTA: % sobre el total de fila (tamaño) dentro de cada pauta de tratamiento

ESTADISTICO H (Kruskal Wallis) =3,194; p= 0, 1044; T=1,721

Excluye dos fallecidos de causa desconocida del total de cuatro.

TAMAÑO DEL TUMOR EN cm.	DESENLACE (LARGA)				TOTAL	
	FALLECIDOS		VIVOS		No.	%
	No.	%	No.	%		
Menos de 1	1	12,5	7	87,5	8	61,5
1 – 2	-	0,0	3	100,0	3	23,1
Más de 2	-	0,0	2	100,0	2	15,4
TOTAL	1	7,7	12	92,3	13	100,0
Mediana	1,0		1,6		1,5	

H (Kruskal Wallis) = 0,433; p=0, 4944; T=0, 7068

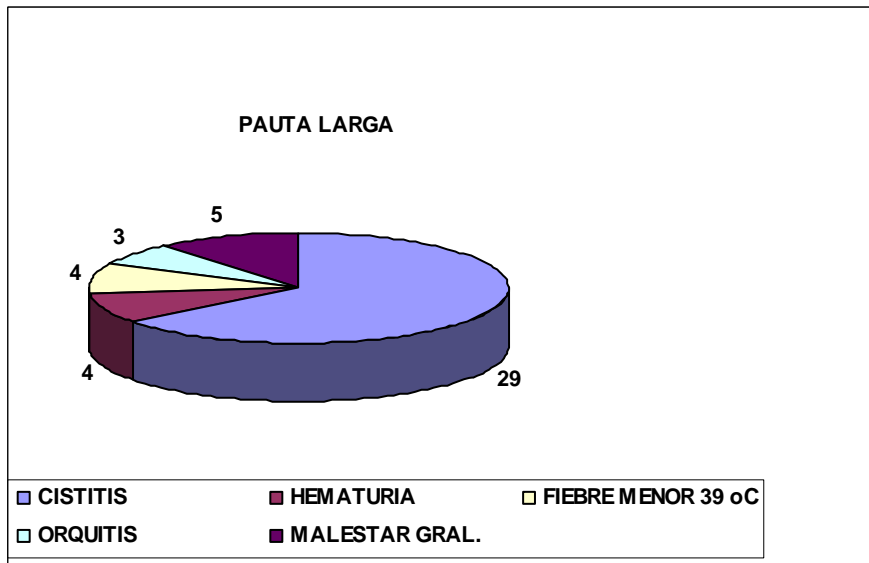
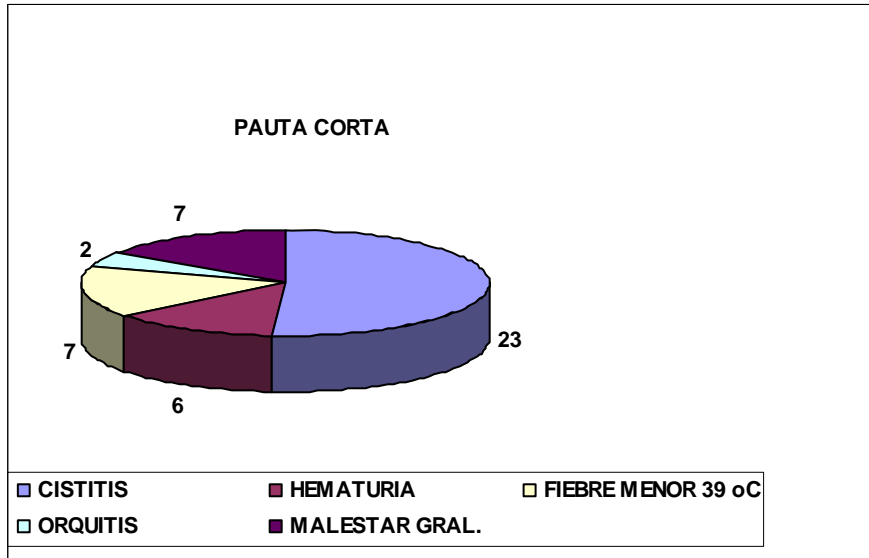
FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

NOTA: % sobre el total de fila (Tamaño) dentro de cada pauta de tratamiento

Excluye un fallecido por infarto del miocardio del total de dos.

TOXICIDAD

TABLA VII



FUENTE: DEPTO. ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

TOXICIDAD SEGÚN PAUTA DE TRATAMIENTO CORTA O LARGA.
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA VII-A

SINTOMA TOXICIDAD	PAUTA BCG				TOTAL	
	CORTA		LARGA		No.	%
	No.	%	No.	%		
CISTITIS	23	51,1	29	64,4	52	57,8
M. GENERAL	7	15,6	5	11,1	12	13,3
FIEBRE	7	15,6	4	8,9	11	12,2
HEMATURÍA	6	13,3	4	8,9	10	11,1
ORQUITIS	2	4,4	3	6,7	5	5,6
TOTAL	45	100,0	45	100,0	90	100,0
% de la serie	58,1		49,1		100,0	

Intervalo al 95% de confianza para una proporción

SINTOMA	Límite Inferior	%	Límite Superior
CISTITIS	46,9	57,8	68,1
M. GENERAL	7,1	13,3	22,1
FIEBRE	6,3	12,2	20,8
HEMATURÍA	5,5	11,1	19,5
ORQUITIS	1,8	5,6	12,5

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

NOTA: % sobre el total de cada pauta de tratamiento

TOXICIDAD SEGÚN PAUTA DE TRATAMIENTO CORTA, LARGA Y SEXO.
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA VII-B

SINTOMAS TOXICIDAD	PAUTA BCG CORTA				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO		No.	%
	No.	%	No.	%		
CISTITIS	14	46,7	9	60,0	23	51,1
M. GENERAL	5	16,7	2	13,3	7	15,6
FIEBRE	6	20,0	1	6,7	7	15,6
HEMATURÍA	3	10,0	3	20,0	6	13,3
ORQUITIS	2	6,7	-	0,0	2	4,4
TOTAL	30	100,0	15	100,0	45	100,0
% de la serie	66,7		33,3		100,0	

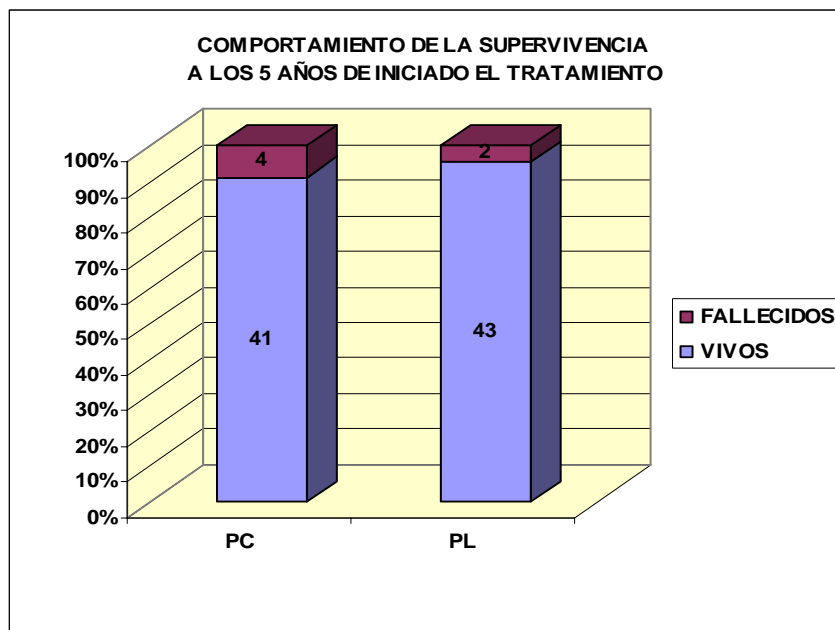
SINTOMAS TOXICIDAD	PAUTA BCG LARGA				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO		No.	%
	No.	%	No.	%		
CISTITIS	19	59,4	10	76,9	29	64,4
M. GENERAL	3	9,4	2	15,4	5	11,1
FIEBRE	3	9,4	1	7,7	4	8,9
HEMATURÍA	4	12,5	-	0,0	4	8,9
ORQUITIS	3	9,4	-	0,0	3	6,7
TOTAL	32	100,0	15	100,0	45	100,0
% de la serie	71,1		28,9		100,0	

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

NOTA: % sobre el total de cada pauta de tratamiento

SUPERVIVENCIA Y FALLECIDOS EN 5 AÑOS

TABLA VIII



FUENTE: ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

Fallecidos en la corta: Cáncer vesical avanzado 2

Causas desconocidas 2

Fallecidos en la larga: Cáncer vesical avanzado 1

Infarto cardíaco 1

**Fallecidos G. Control (12): 8 Cáncer vesical, 1 Bronconeumonía, 1 I.R.C.,
1 Infarto cardíaco, 1 Cáncer laríngeo**

CASOS LIBRES DE ENFERMEDAD SEGÚN GRADACIÓN INICIAL DE LA ENTIDAD Y GRUPO (SUPERVIVENCIA)
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA VIII-A

GRADACIÓN INICIAL DE LA ENFERMEDAD	LIBRE ENFERMEDAD	GRUPO						TOTAL	
		CONTROL		CORTA		LARGA		No.	%
		No.	%	No.	%	No.	%		
CIS 6	SI	1	2,2	-	0,0	1	2,2	2	4,4
	NO	2	4,4	1	2,2	1	2,2	4	8,9
T1G1 43	SI	-	0,0	7	15,6	6	13,3	13	28,9
	NO	20	44,4	5	11,1	5	11,1	30	66,7
T1G2 40	SI	2	4,4	8	17,8	10	22,2	20	44,4
	NO	10	22,2	7	15,6	3	6,7	20	44,4
T1G3 23	SI	-	0,0	3	6,7	5	11,1	8	17,8
	NO	5	11,1	6	13,3	4	8,9	15	33,3
Ta 23	SI	-	0,0	5	11,1	8	17,8	13	28,9
	NO	5	11,1	3	6,7	2	4,4	10	22,2
TOTAL 135	SI	3	6,7	23	51,1	30	66,7	56	41,5
	NO	42	93,3	22	48,9	15	33,3	79	58,5

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

NOTA: % anidado específicamente dentro de cada ítem sobre el total de cada columna

ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN PAUTAS DE TRATAMIENTOS
Hospital C.Q. 10 de Octubre

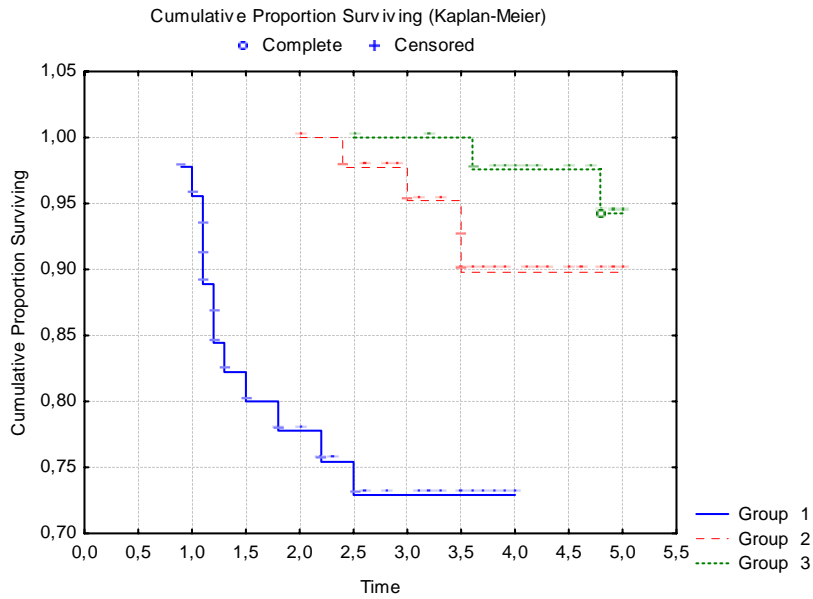
TABLA VIII-B

GRUPOS	Mediana Años Superv.	Media años Superv.	Desv. Standard Años	Fallecidos	Censurados Censados Vivos	Total
CONTROL	3,23	2,89	0,949	12	33	45
CORTA	4,14	4,06	0,772	4	41	45
LARGA	4,80	4,49	0,671	2	43	45
TOTAL	3,88	3,81	1,048	18	117	135

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

Chi-square = 17, 1626; p = 0, 0002

GRAFICO II



INDICES DE PACIENTES LIBRES DE ENFERMEDAD SEGÚN GRUPOS Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA VIII-C

GRUPOS	LIBRES DE ENFERMEDAD				TOTAL	
	SI		NO		No.	%
	No.	%	No.	%		
CONTROL	3	6,7	42	93,3	45	100,0
CORTA	23	51,1	22	48,9	45	100,0
LARGA	30	66,7	15	33,3	45	100,0
TOTAL	56	41,5	79	58,5	135	100,0

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS
 NOTA: % sobre el total de cada grupo
 $\chi^2 = 35,953$; $p = 0,0000$

1-

TABLAS VIII-D (1-5)

:	CONTROL	CORTA	LARGA
Sample size:	45	45	45
Median surv.	3, 6	4, 1	4, 8

SURVIVAL	-----SURVIVAL PROPORTION (SE)-----		
TIME			
0, 9	-	-	-
1	-	-	-
1, 1	-	-	-
1, 2	-	-	-
1, 3	-	-	-
1, 5	-	-	-
1, 8	0,972 (0,027)	-	-
2	0,944 (0,039)	0,978 (0,022)	-
2, 2	0,915 (0,047)	-	-
2, 3	0,886 (0,054)	-	-
2, 4	-	-	-
2, 5	-	-	0,978 (0,022)
2, 6	0,794 (0,070)	0,932 (0,038)	-
2, 8	0,733 (0,076)	0,910 (0,043)	-
2, 9	-	0,887 (0,048)	-
3	-	-	-
3, 1	0,702 (0,079)	0,840 (0,055)	-
3, 2	0,641 (0,083)	-	0,933 (0,037)
3, 3	0,611 (0,085)	0,817 (0,059)	-
3, 5	0,580 (0,086)	0,793 (0,061)	-
3, 6	0,305 (0,080)	0,769 (0,064)	-
3, 7	0,244 (0,075)	0,744 (0,067)	-
3, 8	0,122 (0,057)	0,694 (0,071)	0,911 (0,043)
3, 9	0,061 (0,042)	0,669 (0,073)	0,888 (0,047)
4	0,000 (0,000)	-	0,865 (0,051)
4, 1	-	0,496 (0,078)	0,842 (0,055)
4, 2	-	0,446 (0,078)	0,774 (0,063)
4, 3	-	0,422 (0,077)	-
4, 5	-	0,347 (0,075)	0,728 (0,067)
4, 6	-	0,298 (0,072)	-
4, 7	-	-	0,660 (0,071)
4, 8	-	0,248 (0,068)	0,433 (0,075)
4, 9	-	0,050 (0,034)	0,144 (0,054)
5	-	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)

 Comparison of survival curves
 Logrank test

Endpoint--			
Observed n	33, 0	41, 0	43, 0
Expected n	9, 6	40, 6	66, 8

Chi-square = 65, 1990
 DF = 2
 Significance P < 0, 0001

Dependent Variable: SUPERV (superviv) Censoring var.: ESTAD Chi ² = 14,4177 df = 1 p = ,00015						
	Beta	Standard	t-value	exponent	Wald	p
TTO	-1,28043	0,387272	-3,30628	0,277919	10,93147	0,000946

Descriptive statistics for each group (superviv)						
	Median	Mean	Std.Dv.	No.uncsd	N.censrd	Total N
1	3,200000	2,793334	1,025005	12	33	45
2	4,100000	4,000000	0,809040	4	41	45
3	4,800000	4,568890	0,564810	2	43	45
Total	4,000000	3,787409	1,103078	18	117	135

2-

Survival Analysis for SUPERV

Strata TTD = 1 CONTROL

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
, 9		0,9778	,0220	1	44
1, 0	0	,9556	,0307	2	43
1, 1	0			3	42
1, 1	0			4	41
1, 1	0	,8889	,0468	5	40
1, 2	0			6	39
1, 2	0	,8444	,0540	7	38
1, 3	0	,8222	,0570	8	37
1, 5	0	,8000	,0596	9	36
1, 8	0	,7778	,0620	10	35
1, 8	1			10	34
2, 0	1			10	33
2, 2	0	,7542	,0644	11	32
2, 2	1			11	31
2, 3	1			11	30
2, 5	0	,7291	,0670	12	29
2, 6	1			12	28
2, 6	1			12	27
2, 6	1			12	26
2, 8	1			12	25
2, 8	1			12	24
3, 1	1			12	23
3, 2	1			12	22
3, 2	1			12	21
3, 3	1			12	20
3, 5	1			12	19
3, 6	1			12	18
3, 6	1			12	17
3, 6	1			12	16
3, 6	1			12	15
3, 6	1			12	14
3, 6	1			12	13
3, 6	1			12	12
3, 6	1			12	11
3, 6	1			12	10
3, 7	1			12	9
3, 7	1			12	8
3, 8	1			12	7
3, 8	1			12	6
3, 8	1			12	5

3, 8	1	12	4
3, 9	1	12	3
3, 9	1	12	2
4, 0	1	12	1
4, 0	1	12	0

Number of Cases: 45 Censored: 33 (73,33%) Events: 12

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	3, 3	,2	(3,0; 3,6)
Limited to	4, 0)		
Median:	.	.	(. ; .)

3-__

Survival Analysis for SUPERV

Strata TTO = 2 CORTA

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
2, 0	1			0	44
2, 4	0	,9773	,0225	1	43
2, 6	1			1	42
2, 6	1			1	41
2, 8	1			1	40
2, 9	1			1	39
3, 0	0	,9522	,0330	2	38
3, 1	1			2	37
3, 1	1			2	36
3, 3	1			2	35
3, 5	0			3	34
3, 5	0	,8978	,0486	4	33
3, 5	1			4	32
3, 6	1			4	31
3, 7	1			4	30
3, 8	1			4	29
3, 8	1			4	28
3, 9	1			4	27
4, 1	1			4	26
4, 1	1			4	25
4, 1	1			4	24
4, 1	1			4	23
4, 1	1			4	22
4, 1	1			4	21
4, 1	1			4	20
4, 2	1			4	19
4, 2	1			4	18
4, 3	1			4	17
4, 5	1			4	16
4, 5	1			4	15
4, 5	1			4	14
4, 6	1			4	13

4, 6	1	4	12
4, 8	1	4	11
4, 8	1	4	10
4, 9	1	4	9
4, 9	1	4	8
4, 9	1	4	7
4, 9	1	4	6
4, 9	1	4	5
4, 9	1	4	4
4, 9	1	4	3
4, 9	1	4	2
5, 0	1	4	1
5, 0	1	4	0

Number of Cases: 45 Censored: 41 (91,11%) Events: 4

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval	
Mean:	4,8	,1	(4,6;	5,0)
(Limited to	5,0)			
Median:	.	.	(. ;	.)

4-

Survival Analysis for SUPERV

Strata TTO = 3 LARGA

Time	Status	Cumulative Survival	Standard Error	Cumulative Events	Number Remaining
2, 5	1			0	44
3, 2	1			0	43
3, 2	1			0	42
3, 6	0	,9762	,0235	1	41
3, 8	1			1	40
3, 9	1			1	39
4, 0	1			1	38
4, 1	1			1	37
4, 2	1			1	36
4, 2	1			1	35
4, 2	1			1	34
4, 5	1			1	33
4, 5	1			1	32
4, 7	1			1	31
4, 7	1			1	30
4, 7	1			1	29
4, 8	0	,9425	,0401	2	28
4, 8	1			2	27
4, 8	1			2	26
4, 8	1			2	25
4, 8	1			2	24
4, 8	1			2	23
4, 8	1			2	22
4, 8	1			2	21

4, 8	1	2	20
4, 8	1	2	19
4, 8	1	2	18
4, 9	1	2	17
4, 9	1	2	16
4, 9	1	2	15
4, 9	1	2	14
4, 9	1	2	13
4, 9	1	2	12
4, 9	1	2	11
4, 9	1	2	10
4, 9	1	2	9
4, 9	1	2	8
4, 9	1	2	7
4, 9	1	2	6
5, 0	1	2	5
5, 0	1	2	4
5, 0	1	2	3
5, 0	1	2	2
5, 0	1	2	1
5, 0	1	2	0

Number of Cases: 45 Censored: 43 (95,56%) Events: 2

	Survival Time	Standard Error	95% Confidence Interval
Mean:	5,0	,0	(4,9; 5,0)
(Limited to	5,0)		
Median:	.	.	(. ; .)

5-

Survival Analysis for SUPERV

		Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
TTO	1	45	12	33	73, 33
TTO	2	45	4	41	91, 11
TTO	3	45	2	43	95, 56
Overall		135	18	117	86, 67

TABLA IX

EVALUACION GENERAL EN <i>AMBAS PAUTAS</i> DE TRATAMIENTOS													
ESTADIO Y GRADOS	PAUTAS DE TRATAMIENTO			RECIDIVAS							PROGRE-	LIBRE DE	FALLECIDOS
	TOTAL	PC	PL	3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	SION	ENFERMEDAD	A LOS 5 AÑOS
Ta	18	8	10	0	0	4	1	0	0	0	0	13	0
T1G1	23	12	11	2	2	3	3	0	0	0	3 a T1G2	13	0
T1G2	28	15	13	3	2	2	0	1	1	0	5 a T2G2	18	1
T1G3	18	9	9	0	3	1	0	0	1	1	6 a T2G3	8	4
CIS	3	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
TOTALES	90	45	45	5	7	11	4	1	2	1	14	53	6

31 RECIDIVAS

FUENTE: DEPTO. ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

TABLA X

EVALUACION EN EL TRATAMIENTO DE PAUTA CORTA											
ESTADIO Y GRADOS	PC	RECIDIVAS							PROGRESION	LIBRE DE ENFERMEDAD	FALLECIDOS A LOS 5 AÑOS
		3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años			
Ta	8	0	0	2	1	0	0	0	0	5	0
T1G1	12	1	0	2	2	0	0	0	3 a T1G2	7	0
T1G2	15	2	1	2	0	1	0	0	3 a T2G2	8	1
T1G3	9	0	1	1	0	0	1	1	4 a T2G3	3	2
CIS	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
TOTALES	45	3	2	7	3	1	1	1	10	23	4
18 RECIDIVAS											

TABLA XI

EVALUACION EN EL TRATAMIENTO DE PAUTA LARGA											
ESTADIO Y GRADOS	PL	RECIDIVAS							PROGRESION	LIBRE DE ENFERMEDAD	FALLECIDOS A LOS 5 AÑOS
		3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años			
Ta	10	0	0	2	0	0	0	0	0	8	0
T1G1	11	1	2	1	1	0	0	0	0	6	0
T1G2	13	1	1	0	0	0	1	0	2 a T2G2	10	0
T1G3	9	0	2	0	0	0	0	0	2 a T2G3	5	2
CIS	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
TOTALES	45	2	5	4	1	0	1	0	4	30	2
13 RECIDIVAS											

FUENTE: DPTO. ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

PROGRESION DEL TUMOR SEGÚN PAUTA DE TRATAMIENTO GRUPO CONTROL,
CORTA, LARGA Y SEXO.
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA XI-A

GRADO INICIAL	ESTADÍO FINAL GRUPO CONTROL							TOTAL	
	CIS	T1G1	T1G2	T1G3	T2G2	T2G3	Ta	No	%
CIS	3	-	-	-	-	-	-	3	6,7
T1G1	-	12	8	-	-	-	-	20	44,4
T1G2	-	-	6	6	-	-	-	12	26,7
T1G3	-	-	-	5	-	-	-	5	11,1
Ta	-	-	-	-	-	-	5	5	11,1
TOTAL	3	12	14	11	-	-	5	45	100,0
%	6,7	26,7	31,1	24,4	0,0	0,0	11,1	100,0	

Z= - 3,742; p=0,000

GRADO INICIAL	ESTADÍO FINAL CORTA							TOTAL	
	CIS	T1G1	T1G2	T1G3	T2G2	T2G3	Ta	No	%
CIS	1	-	-	-	-	-	-	1	2,2
T1G1	-	9	3	-	-	-	-	12	26,7
T1G2	-	-	12	-	3	-	-	15	33,3
T1G3	-	-	-	5	-	4	-	9	20,0
Ta	-	-	-	-	-	-	8	8	17,8
TOTAL	1	9	15	5	3	4	8	45	100,0
%	2,2	20,0	33,3	11,1	6,7	8,9	17,8	100,0	

Z= - 2,919; p=0,004

GRADO INICIAL	ESTADÍO FINAL LARGA							TOTAL	
	CIS	T1G1	T1G2	T1G3	T2G2	T2G3	Ta	No	%
CIS	2	-	-	-	-	-	-	2	4,4
T1G1	-	11	-	-	2	-	-	11	24,4
T1G2	-	-	11	-	-	2	-	13	28,8
T1G3	-	-	-	7	-	-	-	9	20,0
Ta	-	-	-	-	-	-	10	10	22,2
TOTAL	2	11	11	7	2	2	10	45	100,0
%	4,4	20,0	24,4	11,1	4,4	13,3	22,2	100,0	

Z= - 2,000; p=0,046

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

SIGNIFICACIÓN DEL CAMBIO EN LA CATEGORÍA TUMORAL
(INICIO VERSUS FINAL)

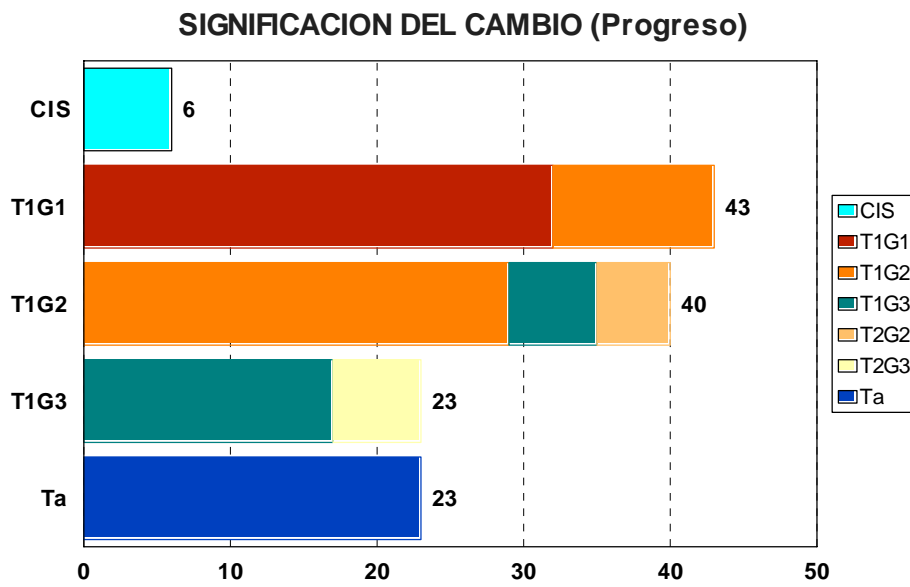
SIGNIFICACIÓN DEL PROGRESO TUMORAL			
GRUPOS	Z *	Sig. (bilateral)	n
CONTROL	-3,742	0,000	45
CORTA	-2,919	0,004	45
LARGA	- 2,000	0,046	45
TOTAL	-4,786	0,000	135

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

*Análisis pareado Wilcoxon

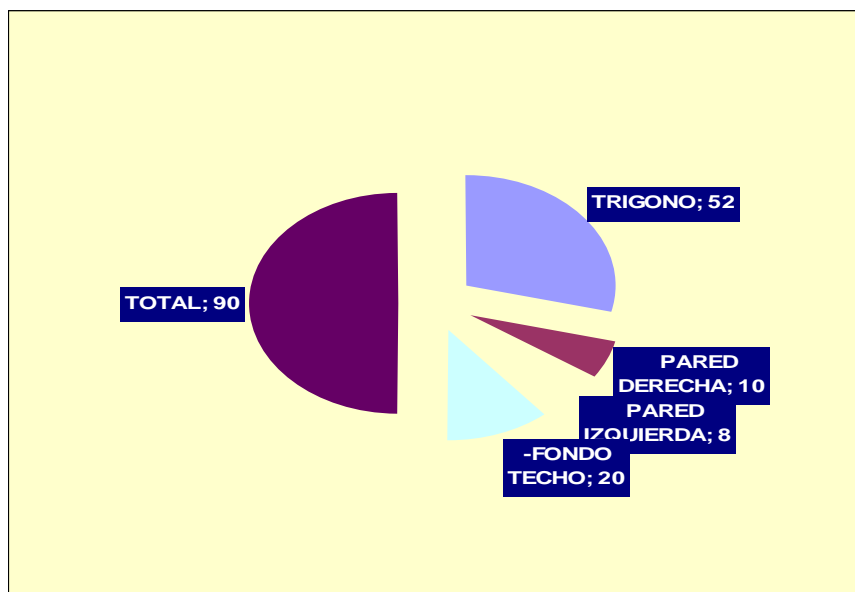
SIGNIFICACIÓN DEL CAMBIO- PROGRESION SEGÚN ESTADIOS Y GRADOS
ESTADÍO INICIAL Y FINAL
Hospital C.Q. 10 de Octubre

GRAFICO III



UBICACION Y TAMAÑO DEL TUMOR AL INICIO DEL DIAGNOSTICO

TABLA XII



FUENTE: DPTO. ARCHIVO Y ESTADISTICAS HOSP. C.Q. 10 DE OCTUBRE

ESTADÍO INICIAL Y ASIGNACIÓN A TRATAMIENTOS Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA XII-A

ESTADÍO INICIAL	GRUPO TRATAMIENTO						TOTAL	
	CONTROL		CORTA		LARGA		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Ta	5	11,1	8	17,8	10	22,2	23	17,0
T1G1	20	44,4	12	26,7	11	24,4	43	31,9
T1G2	12	26,7	15	33,3	13	28,9	40	29,6
T1G3	5	11,1	9	20,0	9	20,0	23	17,0
CIS	3	6,7	1	2,2	2	4,4	6	4,4
TOTAL	45	100,0	45	100,0	45	100,0	135	100,0

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS
 NOTA: % sobre el total de cada grupo
 $\chi^2 = 7,79$; $p = 0,4543$

TRATAMIENTOS Y ESTADÍO INICIAL

Hospital C.Q. 10 de Octubre

GRAFICO IV

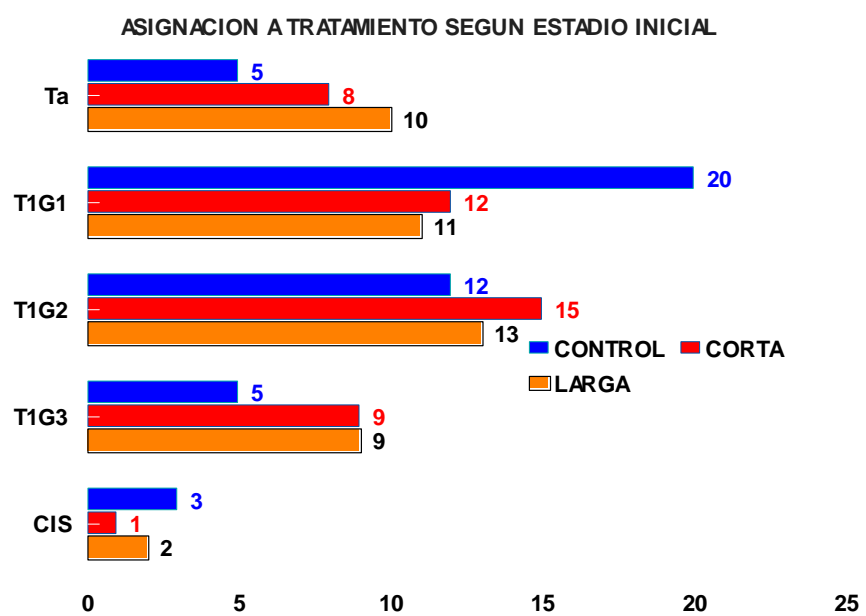


TABLA XIII

RELACION ENTRE LOS TIPOS DE TUMORES Y LAS RECIDIVAS (PAUTA CORTA)								
TIPO DE TUMOR	TOTAL	RECIDIVARON 18						
		3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
UNICO	6	1	1	2	1	1	0	0
MULTIPLES	12	2	1	5	2	0	1	1
TOTAL	18	3	2	7	3	1	1	1

TABLA XIV

RELACION ENTRE LOS TIPOS DE TUMORES Y LAS RECIDIVAS (PAUTA LARGA)								
TIPO DE TUMOR	TOTAL	RECIDIVARON 13						
		3 meses	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
UNICO	7	1	3	3	0	0	0	0
MULTIPLES	6	1	2	1	1	0	1	0
TOTAL	13	2	5	4	1	0	1	0

Fuente: Dpto Archivo y Estadísticas del Hospital C.Q. 10 de Octubre

PRESENCIA DE RECIDIVAS SEGÚN GRUPOS
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA XIII-A

GRUPO	RECIDIVAS				TOTAL	
	SI		NO			
	No.	%	No.	%	No.	%
CONTROL	26	57,8	19	42,2	45	100,0
CORTA	18	40,0	27	60,0	45	100,0
LARGA	13	28,9	32	71,1	45	100,0
TOTAL	57	42,2	78	57,8	135	100,0

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS
NOTA: % sobre el total de cada grupo
 $\chi^2= 7,83$; $p= 0,0199$

TIEMPO TRANSCURRIDO AL MOMENTO DE LAS RECIDIVAS SEGÚN PAUTA
CORTA O LARGA.
Hospital C.Q. 10 de Octubre

TABLA XIV-A

TIEMPO	PAUTA BCG				TOTAL	
	CORTA		LARGA			
	No.	%	No.	%	No.	%
Tres meses	3	16,7	2	15,4	5	16,1
Seis meses	2	11,1	5	38,5	7	22,6
Un año	7	38,9	4	30,8	11	35,5
Dos años	3	16,7	1	7,7	4	12,9
Tres años	1	5,6	-	0,0	1	3,2
Cuatro años	1	5,6	1	7,7	2	6,5
Cinco años	1	5,6	-	0,0	1	3,2
TOTAL	18	100,0	13	100,0	31	100,0
% de la serie	58,1		49,1		100,0	
Años promedio	0,6		0,3		Diferencia 0,3	

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS
NOTA: % sobre el total de cada pauta de tratamiento
H (Kruskal Wallis) =1,847; $p= 0, 1741$

DISCUSION DE LA TESIS BCG-TVS, 2007:

Al analizar en las tablas y gráficos los resultados del estudio e iniciar la actual discusión de la investigación sobre BCG y los TVS, se ha logrado la obtención de datos positivos a favor de lo planteado al inicio del trabajo, los cuales consideramos muy significativos.

El estudio de la actividad inmunológica intracavitaria del BCG en la recidiva y progresión de los tumores vesicales superficiales, es un hecho que ha adquirido auge e interés progresivo desde los estudios iniciados por los Profesores Morales y Martínez Piñeiro en 1976.

Los trabajos de diferentes autores que han utilizado y que continúan utilizando el proceder, han tenido y tienen buenos resultados en sus casuísticas, tanto en el extranjero como la de los Dres. Ríos González y Piñeiro de España, así como en Cuba por el Profesor Dr. Miguel de la Cruz Sánchez del Hospital Universitario Calixto García, el Profesor Dr. Antonio Rivero Alvisa del CIMEQ y el Profesor Dr. Vicente Osorio del Hospital C.Q. Hermanos Ameijeiras entre otros, al reportar menos recidivas, poca progresión de la enfermedad, mortalidad disminuida y mayor supervivencia.

El alto nivel del sistema nacional de salud cubano posibilita la aplicación sistemática del método de tratamiento propuesto y descrito en este trabajo, el cual puede disminuir la morbimortalidad de los enfermos, seleccionando la mejor pauta terapéutica y dosis para los pacientes.

Analizado y confirmado en la investigación que los tumores vesicales superficiales recidivan con alta frecuencia dentro de los dos primeros años de iniciado el tratamiento, dato que comparamos con la literatura internacional y nacional revisada, es que iniciamos la tarea de prolongar el seguimiento de los enfermos hasta los cinco años después de haber sido intervenidos quirúrgicamente de R.T.U. por tumor vesical o cistectomía parcial y de esa forma intentar sugerir un programa de tratamiento corto o largo en los pacientes.

Es propósito del trabajo, determinar la superioridad científica, social y económica del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en el tratamiento de *esta* entidad clínica, su seguimiento con cistoscopías, ultrasonidos y citologías urinarias, así como proponer al programa largo de 12 meses como el más efectivo, con bajas dosis de 50 mg. del BCG endovesical poca toxicidad reportada y efectivo, por lo que es imperativo hacer algunas reflexiones de actualidad sobre los tumores vesicales superficiales objeto del estudio.

El clásico enfoque terapéutico hacia el cáncer vesical ha sido siempre el “abanico” de tratamientos quirúrgicos a cielo abierto, el endoscópico, la

cobaltoterapia y la quimioterapia, pero en los últimos 50 años se ha insistido en el resultado de los tumores tratados mediante manipulación de los mecanismos inmunitarios según la hipótesis de la “vigilancia inmunitaria” contra el cáncer propuesta por Burnet y Thomas en la década de los años 60. Esto implica la existencia de determinados antígenos extraños sobre las células cancerosas, su reconocimiento por el sistema inmunitario del huésped y el desarrollo de mecanismos para destruir o neutralizar dichas células. Los antígenos asociados al tumor (AATs) han sido demostrados en una amplia gamma de neoplasias malignas y caracterizan a la mayor parte de los tumores estudiados, provocando respuestas inmunitarias en los componentes del sistema inmunitario humoral y celular, por lo que las respuestas a los AATs son evaluadas por numerosos métodos que localizan anticuerpos antitumorales, definiéndose el término de “marcador tumoral” a cualquier factor químico o biológico que identifica a un tumor y entre los más conocidos en tumores urológicos tenemos al “antígeno carcinoembrionario” (ACE), la “alfa uno fetoproteína” (AFP) y la “fosfatasa ácida prostática” (FAP).

Entre los métodos empleados para estimular las respuestas inmunitarias de los pacientes con tumores tenemos a la inmunoterapia activa (Vacunas de células tumorales), la inmunoterapia pasiva (Sueros antitumorales) y la inmunoterapia inespecífica (BCG, Levamisol, Interferón).

La finalidad de la inmunoterapia es “estimular al sistema inmunitario para eliminar el tumor establecido, impedir su recurrencia, evitando el desarrollo de un nuevo tumor” y hacia esa meta intentaremos llegar con el uso del BCG en el tratamiento adyuvante de los tumores vesicales superficiales.

El cáncer vesical, problema grave de salud, línea de investigación de la Facultad de Medicina Diez de Octubre, del Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana y el Ministerio de Salud Pública Cubano, es una de las enfermedades más frecuente tratadas por los Urólogos y en la práctica se manifiesta en dos formas principales: Tumores vesicales superficiales de bajo grado y neoplasias malignas invasoras de alto grado.

Alrededor del 72% de los pacientes se presentan con la enfermedad localizada, un 20% con la enfermedad regional y un 3% con metástasis a distancia.

En general, las tasas de mortalidad por cáncer vesical representan alrededor de un 20% de las tasas de incidencia, lo que indica que la mayoría de los pacientes fallecen por otras causas.

El 80% de los tumores vesicales son superficiales en el momento del diagnóstico progresando hacia estadios avanzados solo de un 10 al 20%, calculándose que del 60 al 80% de estos pacientes podrán desarrollar recidivas locales, existiendo una relación directamente proporcional entre

frecuencia de recidivas, progresión y reducción de la supervivencia a pesar de los avances en la investigación urooncológica.

Actualmente no somos capaces de predecir los tumores vesicales superficiales que progresarán a infiltrantes y cuanto tiempo necesitarán para recidivar o progresar al estar en una incógnita el comportamiento de éstos tumores, por lo que debe ser de máximo interés según insiste *Asco*, el buscar tratamientos adyuvantes con quimioprofilaxis o inmunoprofilaxis en esta entidad, como lo es en primer lugar el BCG endovesical en el empeño para lograr y mejorar como refiere *Girman*, una alta calidad de vida con mayor supervivencia para los pacientes.

Al analizar y comparar los resultados obtenidos en la muestra de 1996-2000 utilizando *el BCG*, la caracterización epidemiológica destacó que el grupo etáreo de 61-70 años fue el predominante, lo que concuerda con la literatura internacional y la World Population Age, 1950-2050, pero se destaca un enfermo de solo 31 años en la serie tratado con BCG.

El cáncer vesical aunque característico en la edad adulta avanzada, puede encontrarse en individuos jóvenes sin que actualmente conozcamos los factores de riesgo que los predisponen por su juventud, aunque los tumores descubiertos en estos pacientes siempre han sido definidos como de buen pronóstico y estadio según la mayoría de los casos reportados.

Se ha reportado casos muy jóvenes como un varón de 31 meses en la *revista Ped. Blood cancer* del 2004, así como otro de 8 años en la *Scand J. Urol. Nephrol.* 1999 y 5 niños de 9 a 11 años en el *J. Urol.* 1996.

En la actualidad, la mayoría de los autores establecen que el comportamiento de los tumores vesicales en pacientes jóvenes es similar al de los adultos y por tanto su tratamiento depende principalmente de las características anatomopatológicas del mismo.

El grupo etáreo de 61-70 años prevaleció con 21 casos en la pauta corta y 24 casos en la larga.

En relación con el sexo de los enfermos tratados con BCG endovesical prevaleció el masculino en un 66,7% con el tratamiento corto y un 71,1% en el tratamiento largo, conociéndose que entre los factores de riesgo el sexo masculino ocupa un papel predominante en los tumores vesicales superficiales destacando el escaso número de mujeres encontradas en el estudio. El cáncer vesical constituye la quinta causa de muerte en varones de más de 70 años de edad por lo que una explicación discutible de la mayor frecuencia del hombre sobre la mujer es que los primeros tienen mayores hábitos tóxicos que las mujeres, aunque en la serie, la mayoría de los enfermos de ambos sexos fumaban, habían fumado o eran fumadores pasivos. Los tumores de células transicionales son más frecuentes en el varón, no ocurriendo lo mismo con el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso que se distribuyen por igual en ambos sexos. La relación hombre-mujer varía según las series, oscilando entre siete a uno.

Sobre el color de la piel en los enfermos de la muestra, la blanca predominó sobre la negra, la mestiza y la amarilla, llamando la atención los pocos casos de esta última en países asiáticos que se reportan en el trabajo, en la literatura mundial y en la World Population Prospects, 2000, U.N., al contrario de los enfermos de piel blanca en que el predominio es evidente en todas las series reportadas. Según nuevos estudios realizados en las *Clínicas Mayo* de USA, los pobladores del Cáucaso tienen el doble de probabilidades de desarrollar cáncer vesical y los asiáticos los menores índices de adquirirlo. En mi reciente salida al extranjero, para cumplir Misión Internacionalista durante los años *2003-2004 en Namibia, Africa*, pocos casos asistieron a consulta con el diagnóstico de cáncer vesical y los que se trataron fueron de piel blanca.

En el análisis del color de la piel, al revisar la literatura y el estudio concluimos, que no tiene significación estadística de importancia, aunque se subraya que en el llamado "Continente Negro" pocos enfermos asistieron a consultas por sospechas de tumores vesicales.

Al estudiar la ubicación de los tumores al inicio del diagnóstico en las pautas que se utilizó el BCG (90 Casos) observamos, que en el trigono vesical se detectaron la mayor cantidad de lesiones con 52 (57,8%) apreciándose que los tumores de un centímetro fueron los más frecuentes hallados en la serie y éstas lesiones pequeñas también han sido planteadas en trabajos por diferentes autores, lo cual tiene su explicación en Cuba al asistir precozmente el enfermo al "Médico de la Familia" facilitado por el Sistema Nacional de Salud, manifestándose el tumor en su estadio inicial.

El tamaño tumoral es un factor pronóstico tradicional basado en la cistoscopia preoperatoria que es muy subjetiva y altamente inconsistente, cuando como es habitual diferentes Urólogos participan en la instrumentación. En general los tumores mayores de dos centímetros muestran citología positiva a células neoplásicas con una frecuencia ocho veces superior a la de las lesiones de menor tamaño. Los tumores grandes empobrecen el pronóstico, por lo que seis de los lesiones en la serie fueron extirpadas por cistectomía parcial determinada por cercanía del tumor a los meatos ureterales, tumor grande y defectos técnicos del "Resector" que dificultaban realizar la resección endoscópica (R.T.U.).

Sobre las indicaciones del BCG endovesical, en todos los casos se utilizó como profilaxis postquirúrgica del tumor, aceptándose que la inmunoprofilaxis con instilaciones endovesicales de BCG en estos momentos parece ser la forma más efectiva de profilaxis, considerándose que pueden beneficiarse más de un 60% de los enfermos tratados, aunque con los inconvenientes de su toxicidad.

GRUPO CONTROL (1992-1995) DE 45 CASOS SIN BCG:

El índice de recidivas y progresión en los T.V.S. tratados solo con R.T.U. o cistectomías parciales sin tratamiento adyuvante ni neoadyuvante como se observó en el “Grupo Control sin BCG” (1992-95) es alto, según los autores consultados y la serie estudiada, con riesgo de progresión tumoral del 10 al 20% por lo que vale la pena intentar el tratamiento adyuvante con BCG, ya que en el estudio se reportó mejor el programa largo de tratamiento con doce meses, comparado con el corto de seis meses.

Comparamos el Grupo Control en que no se utilizó el BCG, con los enfermos tratados con la vacuna como tratamiento adyuvante en los T.V.S., encontrando diferencias significativas y a su vez semejanzas en algunas variantes utilizadas.

En lo referente a la edad, como promedio predominó la de 64 años, con una mayoría de enfermos del sexo masculino, lo cual es similar a lo encontrado en la muestra con BCG.

Se destaca que de los 45 casos estudiados sin BCG, se practicaron menos resecciones endoscópicas (R.T.U.) que cistectomías parciales, por lo que especulamos que el incremento de la cirugía abierta fue principalmente debido a problemas técnicos del instrumento endoscópico, ya que se recomienda por todos los autores practicar la R.T.U. sobre el tumor vesical pequeño.

Las recidivas en el Grupo Control estudiado sin BCG fue alta con 26 enfermos para una tasa de 57,7%, la progresión en estadio de 14 casos es alta para una tasa de 31,1%, así como es elevado el índice de los “éxitus letalis” para este grupo control sin BCG con 12 para un 26,6%, versus cuatro fallecidos en el programa corto y dos fallecidos en el programa largo con BCG.

Solo tres pacientes para un 6,6% se confirmaron libres de enfermedad (T.L.E.) en este Grupo Control sin BCG, contra 23 pacientes del programa corto y 30 pacientes del programa largo con BCG.

Por los datos anteriores se demuestra que en el grupo control sin BCG de los enfermos estudiados, su pronóstico y evolución fue inferior comparada con los dos grupos en que se utilizó el BCG.

En los **grupos o pautas con BCG** sobre las intervenciones quirúrgicas realizadas previas al proceder con la vacuna observamos, que de los 90 casos en estudio 84 enfermos se trataron con RTU y solo seis casos hubo necesidad de practicarle cistectomía parcial por las razones ya antes señaladas, siendo estos últimos pacientes los de peor evolución encontrados en la muestra.

En la literatura nacional y foránea revisada, en el 95% de los enfermos se practica la R.T.U. del tumor, encontrando en los casos que se efectuó cistectomía parcial reacciones adversas al BCG similares a la de los pacientes en que se trataron con R.T.U. Entre los programas de tratamientos empleados la pauta larga fue la mejor en los resultados

encontrados, teniendo solo 13 recidivas y cuatro progresiones de estadio a diferencia de la corta que tuvo 18 recidivas y 10 progresiones, con mayor tiempo libre de enfermedad (TLE) de 30 en la pauta larga contra 23 en la corta y con dos fallecidos en la larga versus cuatro en la corta.

El programa de tratamiento y dosis ideal aún están por definir según todos los autores nacionales y extranjeros consultados aunque parece lógico implantar un programa de tratamiento profiláctico, seguido de un tratamiento largo de mantenimiento de dos o tres años.

En el estudio preferimos el tratamiento largo de 21 instilaciones por 12 meses avalado por los resultados de la bibliografía encontrados y nuestra experiencia en la investigación.

Algunos autores prefieren realizar un segundo ciclo de seis instilaciones semanales, siendo más efectivo en aquellos pacientes que responden inicialmente al tratamiento.

Existen múltiples cepas de BCG, siendo las más utilizadas la Pasteur, la Tice, la Moreau, ésta última la utilizada en el trabajo, fácil de obtener en la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay de Ciudad Habana.

Al analizar las vías de administración del BCG, se distingue en el estudio la intravesical con los 90 casos estudiados para un 100% de la muestra, ya que es aceptada hoy en día como la mejor y más eficaz, establecida inicialmente en los experimentos de Bloomberg con perros.

Se descartan otras vías como la intralesional en la base del tumor por severos efectos secundarios, la percutánea por escarificación poco eficaz, la oral propuesta por Netto y Lemus en 1983 con 70% de remisiones completas, inferior en sus resultados a la intravesical y las instilaciones intravesicales asociadas a percutánea que no muestra ventajas con las anteriores.

En la pauta corta de tratamiento al valorar el tamaño de las 18 recidivas en el seguimiento de los enfermos se estima que las lesiones menores de un centímetro fueron las más frecuentes, así como que el momento de aparición de las recidivas en la mayoría de los casos fue dentro de los 12 meses.

La historia natural de la enfermedad en el carcinoma superficial de vejiga se caracteriza por su alta tasa de recidivas en los dos primeros años, por lo que algunos autores señalan como factor pronóstico importante el tamaño tumoral, mientras que para la progresión en estadio a la permeabilidad linfática y el grado histológico.

En la pauta larga de tratamiento relacionando el tamaño de las recidivas con el tiempo de aparición, los tumores menores de un centímetro fueron también los más frecuentes en la muestra y el tiempo de aparición de las

mismas ocurrió en su mayoría a los seis y doce meses para un total de 13 recidivas en la pauta larga, menor que los 18 enfermos que recidivaron en la pauta corta.

Los bacilos vivos de la vacuna BCG tienen potencial de producir efectos secundarios tóxicos locales y sistémicos así como reacciones alérgicas, por lo que se analizó la toxicidad encontrada en las dos pautas terapéuticas prevaleciendo la cistitis en un número significativo de 52 del total de 90 casos. Otras reacciones adversas encontradas fueron febrículas, hematuria ligera y toma del estado general con síntomas infecciosos ligeros (S.I.L.). Algunos casos tuvieron alguna de las reacciones adversas ligeras por lo que se interrumpió provisionalmente el proceder y al mejorar el enfermo después de recibir el tratamiento apropiado se reinició el mismo y solo dos enfermos al final de la terapéutica no continuaron con el BCG por cistitis frecuente.

La complicación más temida, la sepsis con mortalidad elevada está ausente en la muestra. La cistitis es el efecto secundario más frecuente según describen *Lamm y Witjes* con un 91% registrado en nuestros casos y notificado por *Bjerklund* y cols. en el 2002. Pensamos que no existe diferencia significativa de toxicidad en ambas pautas.

Se analiza la supervivencia y fallecidos según las pautas de tratamientos empleados para un seguimiento de cinco años, observándose que del total de los 90 enfermos en que se aplicó el BCG solo fallecieron seis pacientes de los cuales cuatro de ellos se trataron con la pauta corta y dos casos con la larga.

De los seis casos fallecidos tratados con BCG, dos de los enfermos de los cuatro en pauta corta fallecieron de neoplasia avanzada vesical, con dos pacientes por otras causas y en la pauta larga de los dos fallecidos, uno de ellos fue por cáncer vesical avanzado y el otro de infarto del miocardio.

Analizamos la supervivencia según la técnica de Kaplan Meier en los resultados, donde apreciamos que la evolución mas desfavorable hubo de acontecer en el grupo control con una mediana de supervivencia de 3,23 años mientras que los más favorecidos fueron los tratados en el grupo pauta larga con una mediana de 4,8 años, ocupando una posición intermedia el grupo pauta corta con 4,14 años.

El estudio de la supervivencia es una parte fundamental del comportamiento biológico de una determinada neoplasia, por lo que en el acápite de los resultados, la misma se desarrolló lo suficiente para comprender de su importancia.

El mayor porcentaje de “éxitus letales” ocurre dentro de los primeros 24 meses después de la recurrencia, llevando al enfermo a la “mesa de Morgagni” por cáncer vesical metastásico, aspecto reconocido en artículos recientes revisados de la “European Society of Medical Oncology” (ESMO), aunque en general la supervivencia (80%) por tumor vesical superficial se

considera alta. El factor que agrava la supervivencia en los tumores vesicales es la presencia de infiltración tumoral en la capa muscular de la pared vesical, así como que consideramos que las diferencias de sexo no influyen de modo estadísticamente significativo en la supervivencia.

En otro aspecto de la investigación, se evalúa comparativamente el uso del BCG endovesical en las dos pautas de tratamientos con las recidivas, progresión, casos libres de enfermedad y fallecidos, sobresaliendo que el T1G2 fue el grado y estadio más frecuente en los dos grupos de estudio, con 31 recidivas, 6 fallecidos y 14 que progresaron de estadio entre los 90 enfermos de la serie (1996-2000), pero al estudiarse las tres pautas *prevaleció el T1G1*.

El grado histológico es considerado uno de los principales factores pronósticos del comportamiento tumoral aunque en ocasiones es impreciso según algunos autores, estando los T1G1 y T1G2 entre los más detectados en la investigación. Solamente tres enfermos debutaron clínicamente con CIS en la serie de los tratados con BCG, uno en pauta corta y dos en la larga, recidivando uno de la larga a los 12 meses de iniciado el tratamiento, uno libre de enfermedad a los cinco años, pero el otro caso en pauta corta falleció a los dos años. Aparecen tres casos también con CIS asociados a T1G3 en el “Grupo Control sin BCG” con mal pronóstico, dos de los mismos fallecieron poco tiempo después de la resección endoscópica del tumor y uno se encuentra libre de enfermedad.

Aunque el estadio parece influir en el comportamiento tumoral, la inconsistencia en el diagnóstico puede llegar a un 15%. En el estudio de los 90 casos con BCG, tres enfermos progresaron de estadio a T1G2, cinco casos a T2G2 y seis casos a T2G3 para un total de 14 que avanzaron en estadio, similar a los 14 que progresaron del grupo control. Los tumores T1G3 tienen un mayor riesgo de progresión que el resto de los tumores vesicales superficiales (Invasión de lámina propia con tejido muscular libre de tumor) y en ocasiones el T1G3 se asocia a CIS como ocurrió en algunos de nuestros casos, con las implicaciones pronósticas desfavorables que ello implica.

Para una serie de 90 casos (1996-2000) con 53 enfermos libres de enfermedad lo consideramos bueno para la muestra y el tener solo seis fallecidos en ambas pautas de tratamientos, refleja un buen índice de supervivencia.

Al estudiar en la pauta corta de BCG con tratamiento de seis meses las recidivas, la progresión y el estado libre de enfermedad observamos que de los 45 casos estudiados el grado y estadio que predominó al ingreso del paciente fue el T1G2 con 15 casos, la progresión en estadio de 10

enfermos, con cuatro casos progresando a T2G3, tres progresan a T1G2 y tres a T2G2 (Total 10 enfermos), con 18 recidivas.

En la pauta larga de 12 meses con BCG observamos al ingreso 13 casos con T1G2, progresando de estadio cuatro enfermos, de ellos dos a T2G2, dos a T2G3, 13 recidivaron y dos fallecieron, uno de cáncer vesical avanzado y el otro por infarto cardíaco.

Si comparamos ambos brazos de tratamientos con BCG observamos, un mejor comportamiento en la pauta larga con menos recidivas y progresión durante su seguimiento con mayor supervivencia. Según distintos autores, la tasa de recidivas oscila entre el 55% al 71% y la tasa de progresión se sitúa entre el 7% al 56%, estando nuestros índices del estudio por debajo de los citados en la literatura revisada.

En relación entre los tumores únicos, múltiples, recidivas y pauta corta de tratamiento en seis meses observamos seis tumores únicos y doce múltiples para un total de 18 recidivas, considerando mayores recurrencias en los tumores múltiples que en los únicos. La multiplicidad tumoral es un factor pronóstico desfavorable para estos enfermos.

En general el número de recidivas en los tumores únicos al diagnóstico es sensiblemente menor que en los múltiples.

Consideramos la relación entre los tumores únicos, múltiples y recidivas en la pauta larga con el tratamiento de 12 meses observando siete casos con tumores únicos y seis pacientes con tumores múltiples para un total de 13 recidivas. El tamaño del tumor y el número de tumores en el momento del diagnóstico fueron factores pronósticos importantes en el estudio, ya que los marcadores tumorales de punta no pudieron ser utilizados (NMP-22, BTA stat test, BTA stat, BTA track, gen P53) entre otros por no tenerlos a nuestra disposición.

Aunque no hemos observado ninguna relación entre multiplicidad y el riesgo de recidivas, algunos autores señalan a mayor multiplicidad mayor riesgo de recidivas y progresión, señalando Rionda y Acosta en estudios realizados en España, que en las recidivas tumorales con el uso del Thiotepa hay menos toxicidad que con el BCG.

Hay grupos de trabajos entre los que destacan *Pérez Castro*, *Veenema* y la *Fundación Puigvert*, que han comparado resultados entre BCG-Thiotepa, BCG-Interferón alfa 2B, BCG-Interleuquina 2, BCG-Bropirimina, BCG asociado a radioterapia y quimioterápicos, sobresaliendo el criterio del “Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO) al señalar que el BCG es el tratamiento adyuvante de elección para los tumores vesicales superficiales incluidos los que afectan la uretra prostática (114), existiendo el criterio de utilizar dosis bajas de BCG para disminuir las posibles reacciones adversas del producto como la “balanitis granulomatosa” referida por *Rabassa y Rivera*, después de derramar en forma accidental

parte de la preparación del BCG sobre el glande del pene, por lo que se debe tener mucho cuidado en la manipulación del producto.

En la época del BCG como tratamiento adyuvante de los T.V.S. en ocasiones es necesario realizar cistectomía radical en los casos que no hay respuesta clínica al BCG instilado, por lo tanto antes de iniciar un tratamiento conservador en los tumores de alto riesgo hay que valorar la posibilidad del infraestadiaje endoscópico.

Algunos autores utilizan la quimioterapia neoadyuvante, es decir antes de la cirugía para evitar implantaciones del tumor en otra parte del urotelio, propuesto por los Profesores *Albarrán e Imbert* en el año 1903 así como para impedir recidivas locales y micrometástasis, aunque otros como los investigadores de la Fundación Puigvert de Barcelona prefieren la quimioterapia adyuvante después de la cirugía radical por si quedara un tumor residual o micrometástasis.

Al concluir la tesis recordamos, que el cáncer vesical constituye el 9% de todos los tumores malignos del varón, el 4% de los tumores femeninos y es más frecuente en el hombre que en la mujer, con un pronóstico alto de supervivencia de cinco años en los T.V.S., así como que en el CIS existen controversias para su tratamiento según estudios del "Instituto Europeo de Cirugía Virtual" (121) aunque la mayoría de los autores inician el tratamiento con BCG intravesical con dosis bajas del medicamento.

Todos los pacientes tratados con BCG endovesical deben ser valorados estrechamente ya que la cistectomía radical debe ser reservada para aquellos enfermos con una incompleta respuesta inicial después de comenzado el tratamiento y alta posibilidad de recidivas como es en el CIS o T1G3 y que la curación definitiva de la enfermedad para el futuro será solo posible con los estudios que se realicen sobre "Biología Celular Molecular" y la "Inmunobiología" aplicada para diagnosticar y tratar precozmente a los enfermos de esta grave enfermedad como preconizan en las investigaciones realizadas de la Revisión Cochrane, para tratar la causa de la enfermedad es decir su origen genético y no su consecuencia, el tumor.

Según los estudios reportados por la "European Organization for Research and Treatment of Cáncer (EORCT)" se señala, que en pacientes con bajo e intermedio riesgo de recidivas los quimioterápicos y el BCG son igualmente efectivos para prevenir las mismas, mientras que en enfermos con alto riesgo de recidivar el BCG es superior a los quimioterápicos, así como que el CIS debe ser primariamente tratado con BCG, destacando mejor un programa de mantenimiento largo que pocas semanas del mismo. El BCG puede ser también exitoso como tratamiento de segunda línea después que la quimioterapia ha fallado para alcanzar una respuesta completa del tumor,

así como señala *Shelly*, el pronóstico de los enfermos con lesiones tumorales vesicales Ta y T1 que utilizan el BCG como terapia adyuvante es mejor que aquellos pacientes en que no lo utilizan.

Por su importancia y el haber tenido la experiencia de prestar servicios médicos recientemente e imponer tratamiento a enfermos de Tuberculosis urogenital, utilizando el BCG para los T.V.S. en un país como Namibia, Africa con alta incidencia de TB, SIDA y MALARIA durante los años 2003-2004, considero útil presentar el tratamiento de primera línea recomendado por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.). 2003 (Ministry of Health and Social Service, Namibia, Africa 2003), por si fuera necesario utilizarlo en enfermos con reacciones secundarias graves como consecuencia de la utilización del BCG.

Isoniacida 300 mg diarios por seis meses
Rifampicina 600 mg. diarios por seis meses.
Ethambutol un gramo diario por dos meses.

En nuestra casuística de los 90 enfermos que utilizamos el BCG, no fue necesario utilizar drogas antituberculosas en ninguno de los casos que presentaron toxicidad ligera a la vacuna, sin reportarse fallecidos.

CONCLUSIONES DE LA TESIS BCG-TVS, 2007

- ✚ Los resultados encontrados en la investigación, sustentados en la información de la literatura nacional e internacional, han validado el uso del BCG como tratamiento adyuvante en T.V.S.
- ✚ La pauta larga de doce meses de tratamiento, obtuvo mejores resultados que la pauta corta de seis meses, con bajas dosis de 50 mg.x ml. en cada instilación endovesical por lo que debe implementarse su utilización.
- ✚ El índice de recidivas y progresión de la enfermedad fue bajo en ambas pautas de tratamientos, a predominio de los enfermos tratados con la larga pero superior en el grupo control sin BCG, detectándose la mayoría de ellas antes de los 12 meses de iniciado el tratamiento.
- ✚ Los efectos secundarios encontrados fueron mínimos, apareciendo las cistitis en el primer lugar de los casos tratados en ambas pautas de tratamientos.
- ✚ El T1G1 se presentó como mayoría en los tres grupos estudiados mostrando que mientras aumenta el grado, mayor será la probabilidad de recidivas, ubicándose el tumor predominantemente en el *trígono* vesical.

RECOMENDACIONES DE LA TESIS:

- Proponer que el BCG como tratamiento adyuvante de los T.V.S. se utilice en los Servicios de Urología que aún no lo aplican.
- Aspirar, a que este trabajo represente una inquietud científica para futuras investigaciones de aspectos inconclusos sobre el BCG endovesical en T.V.S.
- Divulgar, la aplicación del tratamiento adyuvante con BCG en T.V.S. por medio de conferencias y cursos de postgrado, así como a las colaboraciones y misiones médicas en el extranjero.
- Incrementar, el control de los enfermos con tumores T1G3 y CIS y con grados histológicos II - III, así como a las recidivas.
- Diagnosticar precozmente a los pacientes con tumores vesicales apoyados en el Médico de la Familia.

RESULTADOS SOCIALES TESIS BCG-TVS:

- Los enfermos mejoran su calidad de vida y viven con la esperanza real de que el tratamiento mejorará o evitará las recidivas tumorales.
- La vacuna BCG cubana siempre está disponible para el tratamiento completo del enfermo, inspirándole seguridad.
- Rápida incorporación a las actividades habituales durante su programa de tratamiento ambulatorio.

RESULTADOS ECONOMICOS:

- La vacuna BCG oncológica producida en la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay desde 1988, compite con el BCG importado.
- Disminución de gastos hospitalarios, por tener los pacientes estadías cortas de dos días después de la resección del tumor vesical, en tratamiento ambulatorio con BCG.
- Al presentar el BCG reacciones adversas ligeras, disminuyen los gastos de medicamentos empleados para combatir la toxicidad del mismo.

**APORTES NOVEDOSOS AL CONOCIMIENTO ACUMULADO EN LA
TESIS PARA REUNIR EL REQUISITO DE ORIGINALIDAD**

- Se sugiere, la utilización del programa largo por 12 meses de tratamiento adyuvante endovesical con BCG en los T.V.S., avalado por los buenos resultados.
- Se propone, la aplicación de dosis bajas del BCG con 50 mg. por ml. del producto en cada instilación vesical, por producir poca toxicidad y ser efectiva.
- Se destaca, la superioridad del tratamiento adyuvante con BCG en T.V.S, sobre los enfermos en que no se utilizó la vacuna.
- Se notifica el trabajo como novedad científica al exponer pauta y dosis de tratamiento con éxito, ya que no aparece en la literatura nacional ni foránea ningún programa, ni dosis terapéutica ideal reconocida.

CAPITULO 6

CONSIDERACIONES FINALES EN EL USO DEL BCG EN TVS.

Después de las revisiones realizadas en la literatura internacional, los trabajos presentados por autores cubanos sobre el tema del uso del BCG endovesical en cáncer vesical, las 3 tesis realizadas para especialistas de 1er. grado en Urología sobre BCG-TVS, además de los resultados obtenidos en la primera y única tesis para Doctor en Ciencias Médicas sobre BCG en el tratamiento adyuvante en los tumores vesicales superficiales, podemos llegar a la conclusión de que ***el BCG endovesical es el tratamiento adyuvante de elección en los tumores vesicales superficiales.***

Los **parámetros de eficacia** en el tratamiento con BCG endovesical son:

- Índice de recidivas
- Tasa de progresión
- Tiempo libre de enfermedad
- Supervivencia

La **superioridad del BCG** con otros agentes la han descrito varios autores y entre ellos citamos a:

- BCG versus Mytomycin C por el South West Oncology Group (SWOG)
- BCG versus Epirrubicina por Oosterlinck
- BCG versus Interferón por Jimenez Cruz
- BCG versus Doxorubicina por Reitma
- BCG versus Thiotepa por Laborit
- BCG versus Quimioterapia y Radioterapia por la Fundación Puigvert

El **resultado óptimo** antitumoral con el BCG se obtiene cuando:

- El tumor es pequeño
- Hace contacto el BCG con el tumor.
- Se utiliza la dosis adecuada.
- Se aplica en los tumores superficiales, en especial CIS y T1G3.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LOS T.V.S.

Como alternativas terapéuticas novedosas podemos utilizar la **braquiterapia** en el caso de tumores pequeños solitarios de menos de 3 cms., la **fotodinamia terapia** utilizando anestesia local, administrando el ácido 5 aminolevulínico (ALA) endovenoso o el Photofrin que es un derivado hematoporfirínico como tratamiento que usa drogas fotosensibilizadoras que cuando se activan con la luz LASER unido a la presencia de oxígeno produce muerte celular local y también la **hipertermia intravesical** local más Mytomicin C que consiste en un aplicador de 915 MHZ de radiofrecuencia introducido en vejiga por sonda uretral 20 FR con una temperatura óptima de 42 grados centígrados. Se instila en la vejiga la droga MMC 20 mg. disueltos en 50 ml. de agua estéril durante 60 min, con anestesia local y ambulatorio, realizándose 10 sesiones de tratamiento. La Hipertermia produce inhibición del DNA, RNA y síntesis de las proteínas al bloquear las células en fase S.

No podemos olvidar la **terapia génica**, técnica que se está desarrollando para tratar enfermedades hereditarias y neoplásicas con el objetivo de reemplazar, manipular o suplementar los genes no funcionantes con genes funcionales.

Una de las novedades terapéuticas de la terapia génica es transferir material genético a las células de un determinado tejido, con la intención de corregir una función defectuosa, aportar una función nueva o interferir en una función nociva. El material genético se compone de genes naturales o quiméricos para lograr transferirlos a las células diana. Se emplean vectores muy diversos como virus o liposomas entre otros.

La transducción de los vectores suicidas, como el virus que produce el herpes simple, mezclados con un glucósido antiviral como el “ganciclovir” e introducidos entre las células tumorales, causan la muerte de la célula diana y de las vecinas. El mecanismo de éste efecto no ha sido determinado aún pero puede estar relacionado con los esfuerzos secundarios de las células actuando contra la muerte de las células transducidas. Otra técnica novedosa es la “**siembra**” de **células stern o células madres** en diversos tejidos tumorales, lo que se conoce como **medicina regenerativa**.

La forma de administración en la terapia génica puede ser:

- 1- Ex vivo, en el laboratorio con células extraídas de paciente que al corregirse se reintegran.
- 2- In situ, se introducen genes terapéuticos en el órgano afecto.
- 3- In vivo, se introducen genes buenos a las células defectuosas a través del torrente sanguíneo.

La **terapia génica** **ataca el origen de la enfermedad en los genes y no su consecuencia, el tumor** y se dirige específicamente a los genes alterados con **genes intactos** los cuales se introducen en la cadena del DNA siendo la base de

la terapia génica y los genes suicidas que se introducen para causar el suicidio celular o apoptosis.

Las características de las vacunas contra el cáncer del futuro deben ser:

- Seguras
- Baratas
- Poderosas
- Fáciles de elaborar, almacenar y administrar.
- Que brinden inmunidad a muchas enfermedades en una sola aplicación.

Hay varios centros productores de vacunas a nivel mundial como los laboratorios de punta Glaxo Smith Kline de Bélgica, el Instituto del cáncer John Wayne de California USA y la Bill y Belinda Gates Foundation.

Los Interferones son citocinas usadas durante un número de años en el tratamiento de ciertas hemopatías. Son familia de polipéptidos producidos por células eucarióticas en respuesta a varios agentes estimulantes. El primer ensayo clínico usando esta citosina en humanos fue realizado por H. Strander en los años de 1965-70.

Los interferones alfa 2 B tienen propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras pero sus efectos colaterales y el costo deben ser tomados en consideración.

Según Koyanagi y colaboradores, una de las principales funciones biológicas para todos los organismos vivos es el “reloj circadiano”, el cual actúa como un mecanismo regulador, multifuncional que a su vez regula el sistema homeostático incluyendo el sueño, el insomnio, las secreciones hormonales y otras funciones durante un ciclo de 24 horas. Los interferones tiene la habilidad de modular el sistema biológico durante el ciclo circadiano. El ácido aurintricarboxílico inhibe el INF y por lo tanto restaura la función normal del reloj circadiano. Estos autores sugieren la hipótesis de que el efecto mantenido del Interferón al alterar el ciclo circadiano provoca los efectos adversos del tratamiento.

Recientemente se están utilizando las Citocinas como un tratamiento bioquimioterapéutico, ya que son un grupo importante de proteínas que actúan como mediadores de la comunicación entre células vivas, pudiendo ejercer una comunicación “paracrina” (entre células próximas dentro de un mismo tejido) o una comunicación “endocrina” (entre células situadas en tejidos distintos como el hígado y cerebro). La comunicación celular se considera indispensable para la función sincrónica de las células, tanto en los tejidos como en los fluidos y en especial en la sangre del organismo.

Por definición, solo se sintetizan y liberan cantidades pequeñas de estas moléculas en cada ocasión de manera muy controlada, en respuesta a

estímulos locales muy específicos. Las citocinas ejercen su acción en las células dianas al unirse a receptores muy específicos en la superficie de estas células y esa unión desencadena una respuesta y se subdividen en linfocinas, monocinas, interleucinas y factores de crecimiento.

Las citocinas se emplean cada vez más en el tratamiento de diferentes enfermedades malignas, en especial la interleucina 2 y los interferones.

Las **Interleucinas** son reguladoras del sistema inmune y con algunas variantes han sido utilizadas en la terapia del cáncer. Presumiendo que existan antígenos en las células tumorales, varias citocinas son administradas a pacientes en un intento para iniciar, aumentar o estimular una respuesta inmune antitumoral. La IL 2 fue la primera que se descubrió y se aprobó para uso clínico, siguiéndole otras del 1 al 20. El término interleucina es utilizado para designar cualquier proteína soluble o producto glicoprotéico de leucocitos que regule la respuesta de otros leucocitos.

Barak y colaboradores en un estudio sobre el efecto de algunas yerbas sobre las interleucinas comprobaron, que el extracto de Sambucol negro, Chisukit con propóleo y Echinacea incrementan la producción de citocinas sobre todo la IL-1, la IL-6 y la IL-8.

VENTAJAS ECONOMICAS DEL BCG ONCOLOGICO CUBANO

El bulbo de BCG que se importa tiene un precio en el mercado internacional de \$150 U.S.D. la unidad y el **BCG de producción nacional desde 1988** para uso oncológico \$13.50 pesos, que utilizan gratuitamente los enfermos, adquiriéndose el producto en las Farmacias de los Hospitales que lo solicitan. El BCG que se utiliza para vacunas antituberculosas para los niños actualmente es importado. Los catéteres uretrales empleados en las instilaciones endovesicales tienen las características que no los desechamos sino que se reutilizan previa esterilización en cuatro nuevas instrumentaciones. La enfermera especializada y entrenada en consulta de Urología es la encargada los viernes de 9-12 AM en su fondo de tiempo para realizar las instrumentaciones. Cada paciente utiliza en su tratamiento de seis meses 11 bulbos de BCG con un valor aproximado de \$148 pesos y en el tratamiento de doce meses 21 bulbos con un valor estimado de \$296 pesos.

CAPITULO 7

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Academia Nacional de Medicina. Consenso Nacional Intersociedades para el diagnóstico y tratamiento del cáncer vesical. (pdf), on line, Buenos Aires, Argentina; 2005.
- Alexandroff A, Jackson A, Odonnell M. BCG Immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet*.1999; 353: 1689-1694.
- Ardelt P, Bohle A. Molecular aspects of bladder cáncer. Gene therapy of bladder cancer. *Eur. Urol.* 2002; 41(4):372-381.
- Aljada TS. Mycobacterium Bovis BCG causing vertebra osteomyelitis (Potts disease) following intravesical BCG therapy. *J. Clin Microbiol.*1999; 37 (6)2106-108.
- Autores cubanos. Texto básico de Urología. Carcinoma transicional de vejiga. 93-96; 1990.
- Alvarez Kindelán J, López Beltrán, A, Reguira Tapia MJ. Biología molecular en el cáncer vesical. *Actas Urol.*2000; 53:30.
- Aris G, Theodoros M, Anne K. y cols. NMP22 as a urinary tumors marker of bladder cancer. A comparative study with BTA stat test and voided urine. *Eur. Urol.*1999; 35 (supl 2)131:522-526.
- Albarrán J, Imbert F. Les tumors du rein. Paris, 1903:452.
- Brosman SA. The use of BCG in the therapy of bladder cancer. *J. Urol.* 1984; 132:457.
- Busto L, Sánchez J, Picallo J. y cols. Estudio de los factores pronósticos clínicos en el carcinoma vesical superficial. *Arch. Esp. Urol.* 2001; 54:131-138.
- Bressel, M. Requirements and technic of transurethral electroresection of bladder carcinoma. *Urology*, 8, 73, 1969.
- Bhole M, Fortsch H, Golda S. Tratamiento de mantenimiento con BCG en los T.V.S. Comunicación personal. Namibia, Africa; 2002.
- Brosman, SA. Experience with BCG in patients with superficial bladder cancer. *J. Urol.*1982; 28: 27-36.
- Boccon-Gibod, L. Primary carcinoma in situ (CIS) of the urinary bladder diagnosis and management. *Eur. Urol.*1999; 35:6-9.
- Brausl M, Collete L, Kurt K. y cols. Variability in the recurrence rate at first follow up Cystoscopy after T.U.R. in stage Ta-T1. *Eur. Urol.* 2002; 41(5):523-531.
- Blom BR. Interferon and the immune system. *Nature*1980; 284:593-95.
- Ba-Thike, Aye Ton. Vesico vagina tuberculosis fístula. *Int. J. Gyn. Obst.* 1991: 37:127-30.
- Bedos F, Cibert J, Tuberculosis renal: Urología terapéutica y sus bases, Barcelona, Espaxs, 1989, 552-58.
- Brenton P, Hero H, Wilmore, W. y cols. Intravesical BCG therapy for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. *J. Urol.*1989 141: 853-59.

- British Medical Association. British National Formulary, 427, UK; 2002.
- Baccini J, Lev Z, Engelten D. y cols. Penile edema and ulceration after intravesical instillation with BCG. *Urology*. 1996; 47:932-934.
- Brooders AC. *Malignancy Grades Surg*. 1922; 75, 574-576.
- Carballido GM, Alvarez Monn, M. Neoplasias uroteliales y moduladores biológicos de la respuesta inmune. Tema monográfico en Congreso nacional de Urología, Toledo; 1989.
- Casamitjana E. Informe del registro de tumores. Hospital del Mar, Barcelona, 1998.
- Chen J.L. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of the ureteroscopy retrograde, pyelography, cytology and urinalysis. *J. Urol*. 2000; 164:1901.
- Culine S. The present and future of combination chemotherapy in bladder cancer. *Semin. Urol*. 2002; 29:32-39.
- Cid F. Breve historia de las ciencias médicas. 2da. ed., Espaxs, Barcelona, 1995.
- Cohen L. Epidemiología y etiología del cáncer vesical. *Urol. Cl. North. Am*. 1992.
- Cheng L, Cheville JC, Neumann RM. y cols. Flat intraepithelial lesions of the urinary tract. *Cáncer*. 2000; 88:625-630.
- Chandhary KS, Lu QL. y cols. Expression of bcl-2 and P53 proteins in schistosomiasis associated transitional and squamous cell carcinoma of urinary bladder. *Br. Urol*. 1997; 78:79.
- Corti D, Rivera P, Aviles J. y cols. Profilaxis del cáncer vesical superficial con 1 mg. de BCG endovesical comparando con otras dosis. *Rev Med Chile*. 1998; 115: 480-485.
- Camaño F, Pink, C, Kerr D y cols. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG. *Amer. Soc. Clin. Oncol*. 1980; 21: 359-360.
- De la Concepción Gómez O, Caravia Pubillones I, Sago R. y cols. Cistectomía parcial y cáncer vesical. *Rev. Cub. Cir*. 1997; 36(1):47-52.
- Dirección Nacional de Estadística, Anuario estadístico MINSAP. Cáncer vesical, Habana, Cuba; 1998.
- De la Cruz Sánchez M. y cols. BCG en el tratamiento del cáncer vesical superficial. Trabajo presentado en Congreso Nacional de Urología en Santiago de Cuba; 2001.
- Droller MJ. Editorial. Markers in bladder cancer, issues to consider. *J. Urol*. 1998; 160: 2009-2011.
- Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ. y cols. Superficial bladder carcinoma treated with BCG: Progression free and disease. Specific survival with minimum 10 year follows up. *The Journal of Urology*, 2002; 167:494-501.
- Dukes J, Masino E. Histological Grades. *Brit. J. Urology*. 1949, 21, 273-5.
- Editorial Ciencias Médicas, MINSAP, Habana, 2003.
- El-Abbady, A.A. Repeated transurethral resection of recurrent superficial bladder tumors. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 36: 60, 2002.
- Fernando Gómez J, Rodríguez J. y cols. Significado de las biopsias al azar de mucosa sana en T.V.S. *Arch. Esp. Urol*. 2000; 53(9):785-787.

- Fernández C. Protocolo investigación clínica urológica. Arch. Esp. Urol. 2002; 10:120.
- Fundación Puigvert. BCG y Radioterapia. Compatibilidad de dos tratamientos conservadores frente al cáncer vesical. Barcelona España; 1998.
- Fundación Puigvert. Cistectomía radical en tumores vesicales superficiales en la era del BCG. Barcelona, España; 2000.
- Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba, MINSAP, 2006.
- García Gutiérrez A, Pardo Gómez G. Cirugía, selección de temas. Edit. Ciencias Médicas, Habana, 2006.
- Gómez Sampera A. Estudio diagnóstico del cáncer vesical. Acta Médica.1989; 170-176.
- Gómez Sampera A. Cáncer de vejiga. Resultados en el tratamiento. Rev. Cub. Cir. 1985; 24: 415-423.
- Goess C, Muller M, Straub B. y cols. DNA alterations in body fluids as moleculares tumor markets for urological malignancies. Eur. Urol. 2002; 41(1):668-676.
- Griffiths TRL, Charlton M, Neal D. Treatment of CIS with BCG without maintenance. The Journal of Urology 2002; 167:2408-2412.
- Gómez Sampera A, Osorio V. Recurrencia y progresión en los T.V.S. después del tratamiento inicial. Rev. Cub. Cir. 1998; 37 (1) 35
- Gutiérrez JL, Rebollo M. Suárez, F. Estudio comparativo entre el BTA stat test NMP22 y citología en el diagnóstico del cáncer vesical. Arch. Esp. Urol. 2000; 53(1):21-27.
- Grinberg AI, García CM, Xochipiltcate MJ. Dosis bajas de BCG en el tratamiento del cáncer vesical superficial de vejiga. Am. Med. Asoc. Med. Hosp. ABC. 1995; 40 (3):98-102.
- Gotre M. Hepatitis in disseminated BCG infections. Can. J. Gastroenterol. 2000; 14 (4):333-336.
- Herr HW., Jakse G, Sheinfeld J. El tumor vesical T1 en casos prácticos de Urología (ed. española). 1996; 3:1.
- Han DP. Endophthalmitis from Mycobacterium bovis after intravesical BCG injections for bladder carcinoma. Am. J. Ophthalmol.1999 Nov; 128 (5):648-650.
- Huguet Pérez J, Regalado Paresa R. y cols. Carcinoma transicional de vejiga. Comportamiento en adultos jóvenes. Arch. Esp. Urol.1996; 49:607.
- Halechmi S, Linn JF, Amiel JE. y cols. Urinary cytology tumour markers and bladder cancer. Br. J. Urol.1998; 82:647-650.
- Hassan B, Sinan S, UstunoL K. y cols. Comparison of the nuclear matrix protein NMP22 with voided urine cytology and BTA stat test in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. Eur. Urol.1999; 35: 13-18.
- Herranz Amo F. Seguimiento de los pacientes con cáncer vesical tratados mediante cistectomía radical. Actas Urol. 2000; 24:144-150.

- Hashmonai M, Bolquier M, Schramek A. Tuberculosis recto vesico cutaneus fistula. Br.J.Urol. 1982; 54:324.
- Haley J, Young D, Alexandroff A. y cols. Enhancing the immunotherapeutic potential of mycobacterium by transfection with tumor necrosis factor alfa. Immunology 1999; 96:114-121.
- Jiménez Cruz, JF, Vera Donoso CD, Leyva O. Intravesical immunoprophylaxis in recurrent superficial bladder cancer T-1 multicenter trial comparing BCG and Interferon alfa. Urology. 1997; 50: 529-532.
- Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Semin.Surg.Oncol.1997, Sept, 13(5):291-298.
- Jemni L, Hassine F. y cols. Los tumores de vessie chez le sujet de moins de 40 ans. J D Urologie. 1992:207-210.
- Janeway Charles A, Travers P, Walport M. y cols. Immunobiología. 5th. Ed. Garland Publishing. New York. London; 2001.
- Jones H, Swinney J. Thiotepa in the treatment of tumors of bladder. Lancet. 1961; 16-18.
- Jackson AM, Ivshina AV, Senko O. y cols. Prognosis of intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer by immunological urinary measurements: statistically weighted syndrome analysis. J. Urology 1998; 159, 1054-1063.
- Janeway Charles A, Travers P, Walport M. y cols. Immunobiología. 5th. Ed. Garland Publishing. New York. London; 2001.
- Jackson AM, Ivshina AV, Senko O. y cols. Prognosis of intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer by immunological urinary measurements: statistically weighted syndrome analysis. J. Urology 1998; 159, 1054-1063.
- Kamat AM, Lamm D. Immunotherapy for bladder cancer. Curr. Urol. Rep. 2001; (1):62-69.
- Krahn M. Principles of economy in surgery. World J. Surg.1999; 23(12):1242-1248.
- Konety BR, Metro MJ, Mecham F. y cols. Diagnostic value of voided urine bladder cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. Urol. Int.1999; 62:26.
- Kaasinen ES, Harju LM. Inhibition of natural interleukin 2 stimulated and BCG enhanced cytoto: JAMA 1968; 206 (12):2725-2726.
- Kavousi L, Brown E, Ritchey J. y cols. Fibronectina mediated Calmette Guerin attachment to bladder mucosa. J. Clin. Invest.1990 85:62-67.
- Kim J, Steinberg G. The limits of BCG for carcinoma in situ of the bladder. The Journal of Urology, 2001; 165: 745-756.
- López López R. Análisis clínicos, diagnósticos y analíticos del cáncer vesical. Offarm. 2001; 20:144-149.
- Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L. y cols. Complications of BCG immunotherapy. Review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complication. In Debruyne, F; Denis.L.1989; 33
- Liu MC, Gelman EP. P53 gene mutations case study of a clinical marker for solid tumors. Semin. Urol. 2002; 29:246-257.

- Lamm DL, Vandermeijden PM, Morales A. y cols. Incidence and treatment of complications of BCG therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.*1992; 147:596-599.
- Langenstroer P, See W. The role of a second T.U.R. for high grade bladder cancer. *Curr. Urol. Rep.* 2000 Sept; (3):204-207.
- Ley H, Marberger M, Conort P. y cols. Comparison of BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur. Urol.*1999; 35, 52-5
- Landman J, Chang Y, Kavalier E. y cols. Sensitivity and specificity of NMP22 telomerase and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology*, 1998; 52:398-401.
- Lattime EC, Gomella LG. Urine bladder carcinoma cell present antigen to BCG specific TCD4 cells. *Cancer Res.*1992; 52:42-44.
- Lamm D., Thor D, Harvis S. y cols. BCG immunotherapy of superficial bladder cancer. *J. Urol.*1980; 124: 3841-3846.
- Lamm D. BCG in perspective advance in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur. Urol.*1995; 27 (suppli 1): 2-8.
- Losa A, Hurler R, Lembo, A. Low doses of BCG for carcinoma in situ of the bladder: Long term results. *The Journal of Urology.* 2000; 163-168.
- Lodish H, Berk A, Zipursky S. y cols. *Molecular cell biology.* 4th. Ed. W.H. Freeman and Co. New York; 1999.
- Mungan NA, Witges JA. BCG in superficial transitional cell carcinoma. *Br J. Urol.*1998; 82:213-223.
- Morales A, Eidenger D, Bruce AW. Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol.* 1976; 116-127.
- Martínez-Piñeiro JA, Muntanola P. L. Immunomodulation específica avec vaccin B.C.G. dans les tumeurs vesicales. En: *grasset d. process verbaux, memories et discussions de l' Association Francaise d' Urologie.*1975; 69:724-728.
- Martínez Piñeiro JA. Preliminary experience with immunotherapy of bladder cancer. En *pavone macaluso m. the tumors of the genitourinary tract. Clinical, scientific, experimental, and therapeutic advances cofese edizione.* Palermo. 1976; 197-201.
- Martínez Piñeiro JA, Jiménez León J. BCG versus doxorubicin, versus Thiotepa. A randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J. Urol.* 1990; 143:502-505.
- Morales A, Curtis NJ, Wilson J. Dose response of BCG in the treatment of superficial bladder cancer. *J. Urol.*1992; 147:1256-1258.
- Martínez Piñeiro, JA, Martínez Piñeiro, L. BCG update: Intravesical therapy. *Eur. Urol.* 1997; 3:31.
- Moreno Sierra J. Biología molecular del carcinoma vesical. *Arch. Esp. Urol.*1998; 57: 855-866.
- Martínez E, Morpote J. Marcadores tumorales del cáncer vesical. *Med. Clin. (Barcelona)* 2000; 114: 378-382.
- Ministerio de Salud Pública de CUBA (MINSAP). La incidencia del cáncer en Cuba. Registro nacional de Oncología; 1998.

- Messing EM, Catalona W. Urothelial tumor of the urinary tract. In Campbell Urology. 2337. 7ma. Edition, U.S.A; 1998.
- Millan Rodríguez F, Chechile Toniolo G, Salvador Bayari J y cols. Multivariate analysis of the prognostic factor of primary superficial bladder cancer. J. Urol. 2000; 163:73-76.
- Mitchell RJ. Intravesical Thiotepa in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. J. Urol.1971; 42 (12):185-188.
- Mary S, Rosenberg H. BCG y cáncer de vejiga superficial. Consideraciones clínicas y morfológicas en serie de estudio. Rev. Chil. Urol.1990; 53:142-143.
- Martínez Piñeiro J, Jiménez J. y cols. BCG vs. Doxorubicina vs. Thiotepa. A randomized study in 202 patients with superficial bladder cancer. J. Urol. 1990; 143: 502-506.
- Ministerio de Salud Pública. Informe estadístico anual, la Habana. 2002.
- Martínez Piñeiro J A, Solsona E, Flores N. y cols. Grupo cooperativo (CUETO). Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur. Urol.1995; 27 (suppli 1) 13-18.
- Nohales Tauriner G, Cortadellas R, Arango Toro O. Resultados de un estudio prospectivo de quimioprofilaxis con Mitomicina C y BCG alternadas. Respuesta completa, recidivas, progresión. Arch. Esp. Urol.1996; 49: 689-692.
- Netto N.R, Lemus N.G. A comparison of treatment methods for prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. J Urol.1983; 129: 33.
- Ojea Calvo A, Rodríguez Alonso A, Pérez García D y cols. Tumores del T.U.S. metacrónicos subsiguientes a T.V.S. Actas Urol. Esp.2000; 24:31.
- Páez Borda A, Martín Osés E, de la Cal López M. y cols. Análisis de los factores pronósticos en los tumores vesicales superficiales. Arch. Esp. Urol. 1997; 50:121.
- Pérez Castro E, Veenema RJ. The role of Thiotepa instillation in bladder tumor. Club urológico español de tratamiento oncológico (CUETO); 2000.
- Pérez Echemendía M. Ginecología oncológica pelviana, edit, ciencias médicas, La Habana, 2006.
- Peláez Mendoza J. Ginecología Infanto Juvenil, edit. científico técnica, Inst. cubano del libro, La Habana, 1999.
- Pérez Castro E. Inmunoterapia en el carcinoma vesical superficial. Trabajo del Servicio de Urología, Hosp.Universitario la Paz, Clínica la Luz, España; 1995.
- Pycha, A. Teaching Transurethral resection of the bladder. Urology, 62: 46, 2003.
- Paniswamy R, Blanden M. Urethral fistula of tuberculosis origen. Giarga Med. J. 1984; 25, 54-60.
- Pugh A. Grades in Pathology. Br. J. Urology. 1957; 29, 222-224.
- Pergula F, Okner O. Historia de la medicina desde el origen de la humanidad hasta nuestro días. Ed. Edimet, Buenos Aires, 1986.
- Ríos González E, Martínez Piñeiro L. y cols. Inmunoterapia en el carcinoma vesical superficial. Arch. Esp. Urol. 2000; 53 (10):879-892.

- Raw WH, Lamm DL, Lowe BA. y cols. Fatal sepsis following intravesical BCG administration of bladder cancer. *J. Urol.*1990; 144: 1328.
- Rosell Costa J, García Foncillan López J, Abad Vives Pérez J. y cols. Análisis por secuencia genómica del oncogen supresor P53 en el carcinoma vesical. *Actas Urol, Esp.*1998; 22: 522-526.
- Rintala E, Jauhiainen K, Alfthan O, and the Finnbladder group. Intravesical chemotherapy versus immunotherapy (BCG) in superficial bladder cancer. *Eur. Urol.*1991; 20:19-23.
- Reyes S. *Ética Médica. Index médico, Cuba; 2002.*
- Rivas del Fresno M, Salas Bustamente A, Suárez González JA. Análisis de ploidía de ADN y fases del ciclo celular por citometría de flujo en el lavado vesical. *Arch. Esp. Urol.* 2000; 53:29-36.
- Rodríguez JJ, Escaf S, Allende M. Cuantificación del antígeno tumoral vesical BTA trak y su correlación con el grado y estadio del cáncer vesical. *Arch. Esp. Urol.* 2000; 53(1):1-6.
- Rionda Sánchez A, Acosta Mier J, Torriente Pelayo J y cols. Thiotepa y recidiva del cáncer vesical. *Arch. Esp. Urol.*1987;6:425-432.
- Rivera P, Gorena M, Hinostraza J. y cols. Tratamiento del cáncer de la vejiga con instilación de la vacuna BCG. *Rev. Med. Chile.* 1990; 118: 502-505.
- Rivera P, Orio M, Hinostraza J. y cols. Nuestra experiencia con instilaciones de 1 mg. de BCG en cáncer vesical Etapa 1. Investigación de la unidad de Urología. Universidad de la Frontera de Temuco; 1998.
- Rabassa MJ, Muñoz D, Ramos R. y cols. Balanitis granulomatosa secundaria a inmunoterapia intravesical con BCG. Servicio de Urología y de Patología, Hospital San Dureta, Comunicación personal. Palma de Mallorca, España; 2000.
- Robbins A. *Pathologic Basis of Disease. Sixth edition, Bladder cancer.* W.B. Saunders Company, U.S.A.; 1999.
- Rivera M, Bicisa J, Manterola JM. y cols. BCG injection of the gland of penis: a complication of intravesical administration of BCG. *British Journal of Dermatology.* 1995; 132.
- Stadford NJ. Cáncer vesical. *Investig. Dermat.* 2002; 119:570-575.
- Satoh E, Miyao N, Tachiki H y cols. Prediction of muscle invasion of bladder cancer by cystoscopy. *Eur. Urol.* 2002; Feb.:41(2)178-181.
- Seelic MH. Mycotic vascular infections of large arteries with mycobacterium bovis of the intravesical BCG therapy. Case report. *J Vasc .Surg.*1999 Feb 29; 377-381.
- Soloway, MS.; Urothelial susceptibility to tumor cell implantation, influenced of cauterization. *Cancer* 46: 1158, 1980.
- Sigrun Langbein, Sergio Guzmán. La influencia de la resección transuretral diferenciada en la recurrencia y progresión en cáncer vesical superficial. *Arch.Esp.Urol.* 59, 1 (25-30), 2006.
- Sarmina I, Reshick M. Intravesical bacillus Calmette Guérin therapy for in situ transitional cell carcinoma involving prostate urethra. *J. Urol.*1989; 853-857.

- Sánchez, V. Vacunas del futuro. Infomed, Cuba, Marzo 2007.
- Serreta V, Lopres TD, Vasile P. y cols. Urinary NMP22 for the detection of recurrence after TUR of transitional cell carcinoma of the bladder: Experience on 137 patients. *Urology* 1998; 52: 793-796.
- Stampfer D, Cappinoto G, Rodríguez J y cols. Evaluation of NM-P22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur. Urol.* 1999; 35: 131-42.
- Stein J.P, Grossfeld G, Finsberg D y cols. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature. *J. Urol.*1998; 160:645-651.
- Shelley H, Kynaston H., Court, TJ y cols. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs. transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU International* (2001), 88,209-216.
- Taguchi I, Gouji K, Hara I. y cols. Clinical evaluation of random biopsies of urinary bladder in patients with tumours T1. *Int. J. Urol.* 1998; 5:30-32.
- Tierney L. Current medical diagnosis and treatment. Recommended doses for the initial treatment of TB. 304-305. 4th.edition International, U.S.A; 2002.
- Vetg PD, Witges JA y cols: A randomized study of intravesical Mitomycin C, BCG treatment in pta-pt1 papillary carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.*1995; 153:929-932.
- Valls Pérez O. y cols. Atlas de ultrasonido diagnóstico, la Habana. Cuba; 1992.
- Vandermeijden A, Oosterlinck W. Brasi M. y cols. Significance of bladder biopsies in Ta-T1 bladder tumors: A report from the EORTC genitourinary tract cancer cooperative group. *Eur. Urol.*1999; 35:267-70.
- Witjes JA, Vander Poel HG, Van Balken MR y cols. Urinary NMP22 in the diagnosis and follow up of patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol.*1998; 33: 387-390.
- William, E, Leura I. y cols. A comparison of BTA stat and the BTA trak assay: Two new tests for the detection of recurrent bladder cancer in urine. *Eur. Urol.*1998; 33 (suppli1)140. Abstract 558.
- World Wide Hospital. Instituto Europeo de Medicina Virtual. Cáncer de vejiga, 2000.
- Walsh, Retik, Stamey. Campbell Urology, 6ta. Ed., Saunders, Philadelphia, 1992.
- Yamahoto T, Hagiware M, Nakasone M. y cols. Intravesical BCG in the treatment of superficial bladder cancer. Randomized study for prophylactic effect. *Nippon Hingokika Gakkai Zasshi* 1990; 81, 997-1001.
- Zudaire JJ. Clínica Universitaria de Navarra. Cáncer vesical. España; 2002.

CAPITULO 8

EPILOGO

En el año 1961 encaminé mis pasos hacia el contacto con el bacilo de Calmette y Guérin asumiendo la tarea de la producción de la vacuna B.C.G. líquida. Doce años más tarde me vi en la obligación de desarrollar una formulación especial de B.C.G. para aplicarla como tratamiento antitumoral a un familiar muy cercano, aunque de forma empírica los resultados de este tratamiento oral fueron altamente satisfactorios.

Que lejos estaba entonces de imaginar que tres años después una formulación similar (suspensión de BCG 50mg./ml) comenzaría a ser utilizada por autores extranjeros en tumores vesicales y que una formulación exactamente igual producida en la EPB “Carlos J. Finlay” comenzaría a emplearse, a partir de 1988, por especialistas cubanos en el cáncer *in situ* de la vejiga.

Debo confesar que, aunque no profundicé en el tema, dados los resultados positivos del familiar, por estar dedicado a otras tareas en aquella oportunidad, saqué mis propias conclusiones de que la terapia con BCG en los procesos tumorales vesicales podría alcanzar un potencial inimaginable.

El libro que aquí se presenta ratificaría de forma incuestionable todas esas previsiones, pero no se limita el autor a presentar resultados clínicos sino que integra de forma armónica aspectos de la poco conocida historia del Bacilo de Calmette y Guérin, de las distintas cepas que se han empleado y de los mecanismos de acción hasta ahora conocidos, todo esto relacionado, por supuesto, con el cáncer de vejiga.

En la Monografía se detallan, de forma muy clara y precisa entre otros, varios aspectos como son: selección de pacientes según el estadio y tipo de tumoración, la vía y métodos de administración con las precauciones

necesarias durante el procedimiento, los esquemas y dosis a emplear, así como las indicaciones y contraindicaciones para su administración.

No ignora el autor y señala muy acertadamente que el medicamento no está exento, en algunos casos, de moderadas reacciones de toxicidad y enfatiza, muy acertadamente, los aspectos éticos que obligadamente deben de respetarse durante su empleo.

Algo muy importante, que el autor no olvida señalar, son las perspectivas que se abren con este medicamento en la terapia oncológica en sentido general cuando, más temprano que tarde, se conozca con mayor profundidad su mecanismo de acción. Todo esto unido a los resultados propios del autor, recogidos en su Tesis de Doctorado y presentados como parte integrante de este libro nos permite asegurar que el mismo constituye un valioso aporte a la medicina actual y futura.

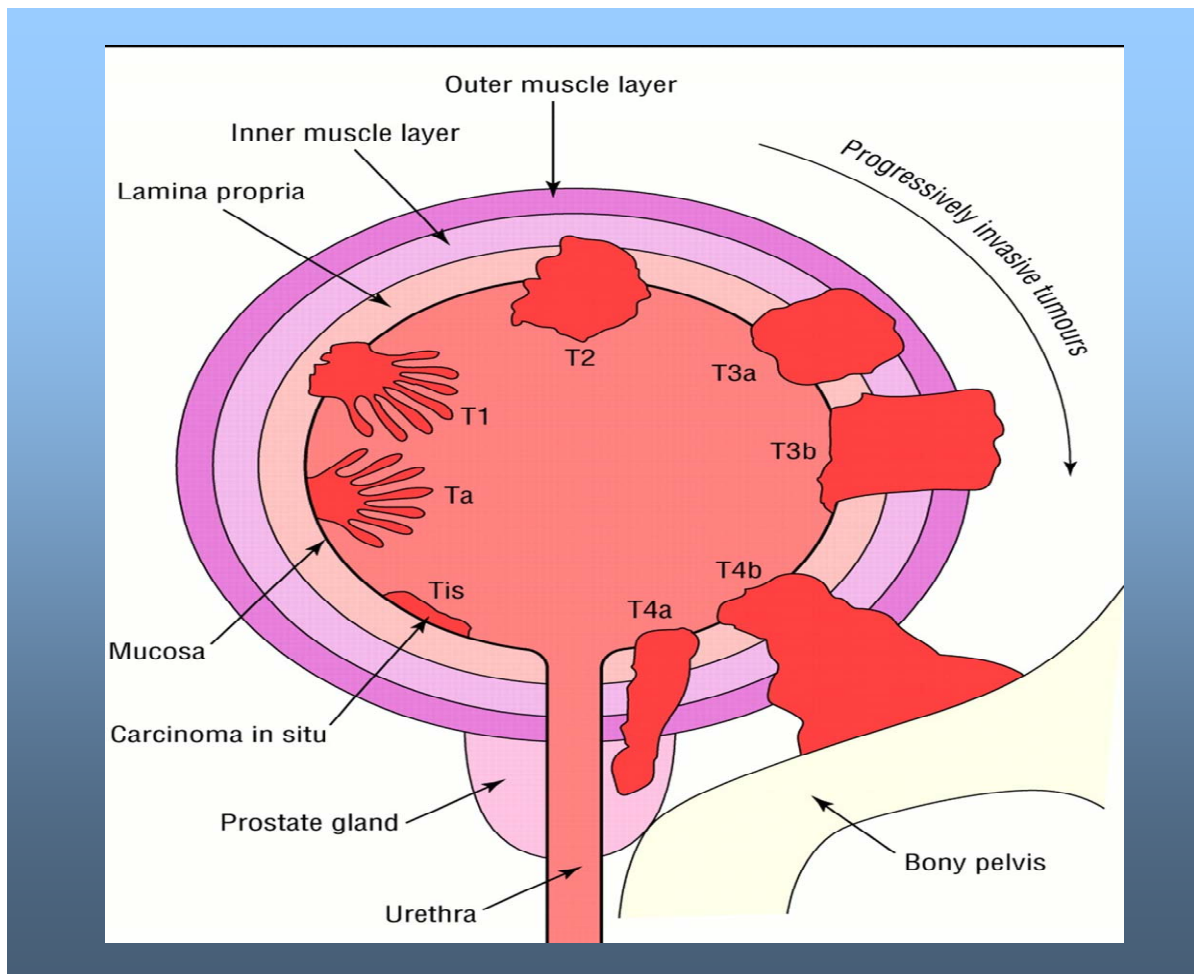
Con extrema amabilidad se nos encomendó desarrollar este epílogo e hicimos el mayor esfuerzo por cumplir esa encomienda, pero estamos seguros que el verdadero epílogo está por venir en un futuro no muy lejano y le corresponderá dejarlo escrito para la historia a las nuevas generaciones, incluyendo la del propio autor de esta monografía.

Dr.C. Mario Alvarez Marcer

Emp. Prod. Biológicos Carlos J. Finlay

Ciudad Habana, 10 de julio 2007

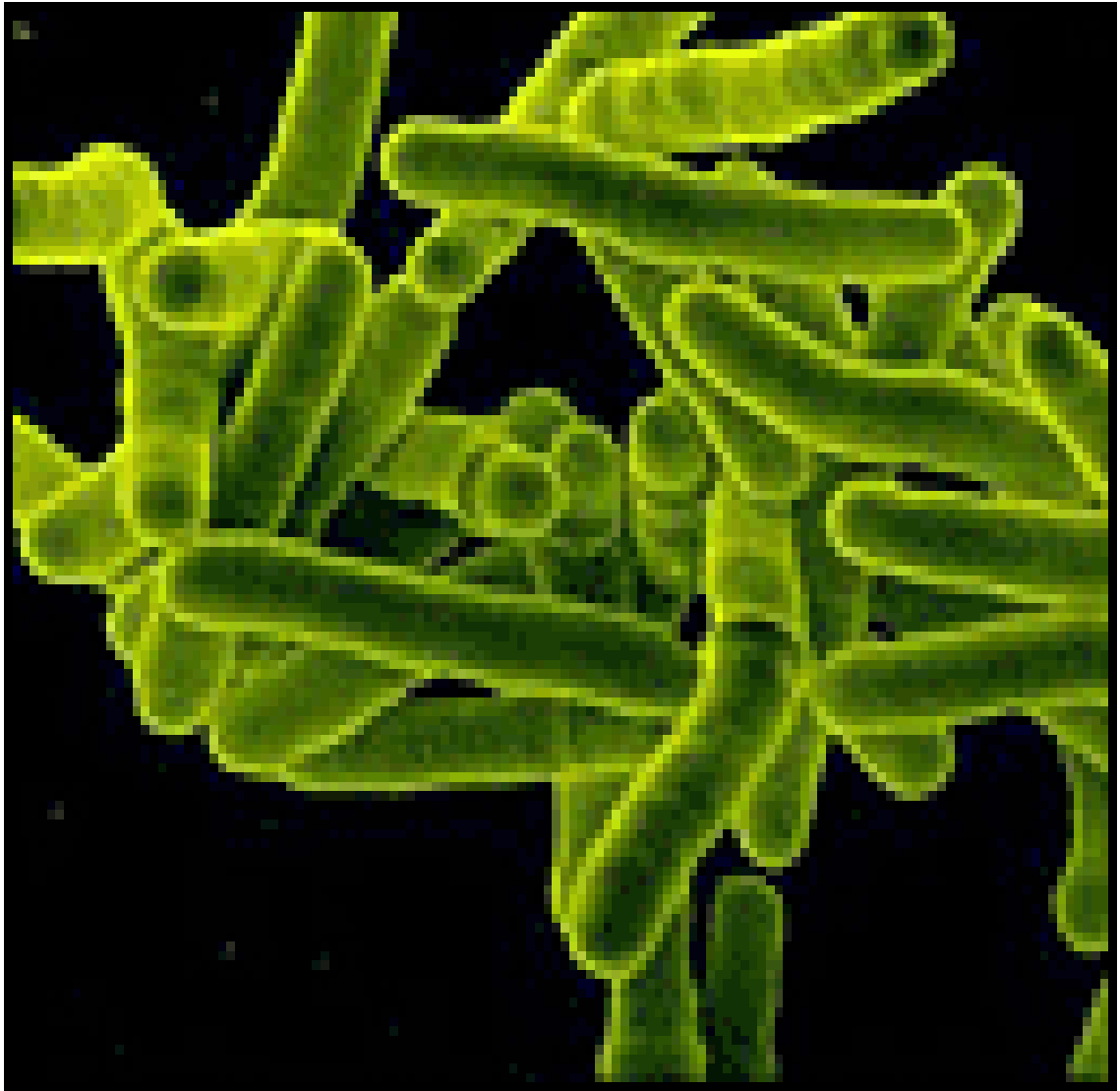
CAPITULO 9 ILUSTRACIONES



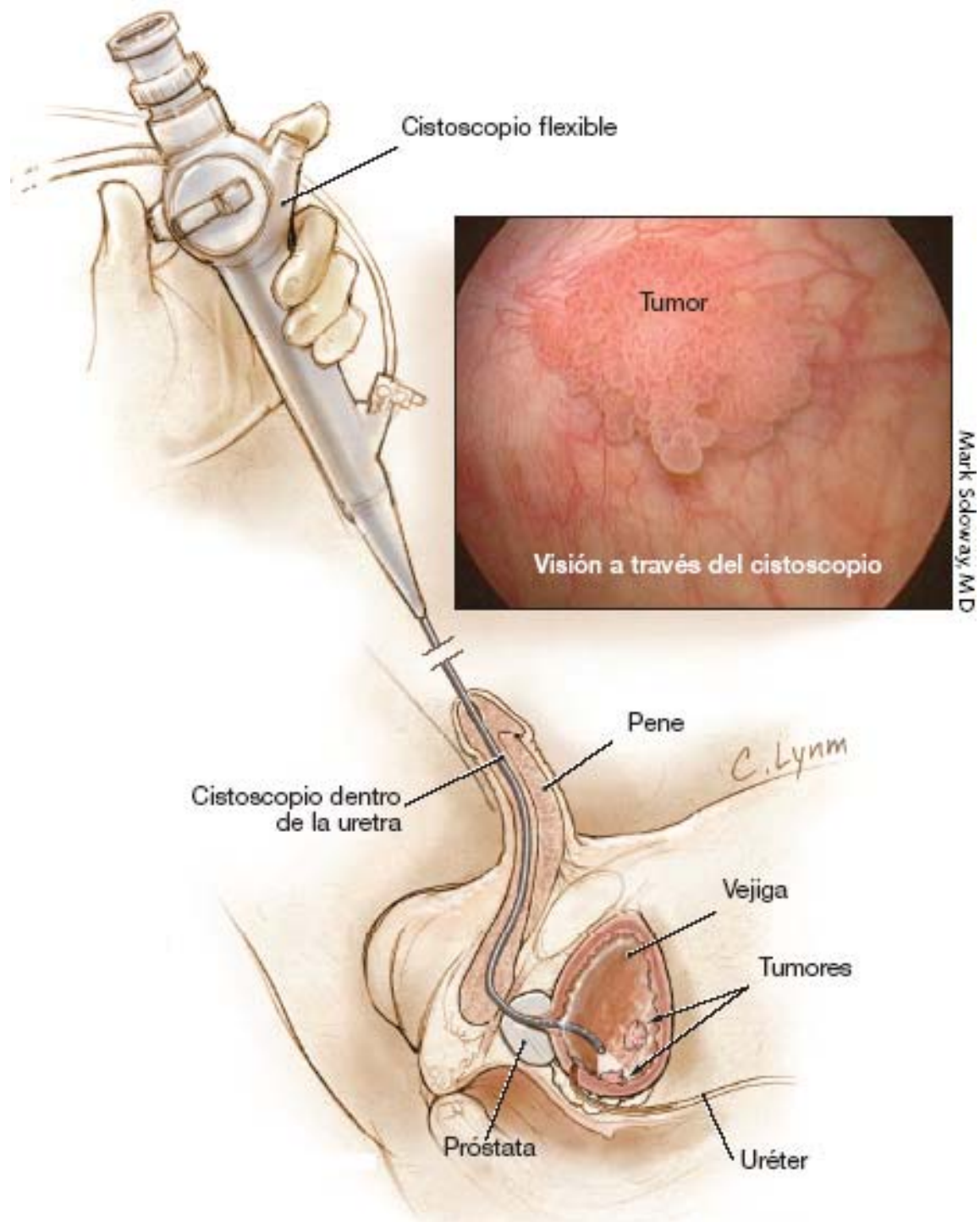
ESTADIOS TNM EN LOS TUMORES VESICALES



CALMETTE Y GUERIN



BACILOS TUBERCULOSOS



CISTOSCOPIO FLEXIBLE, OBSERVANDO TUMOR VESICAL



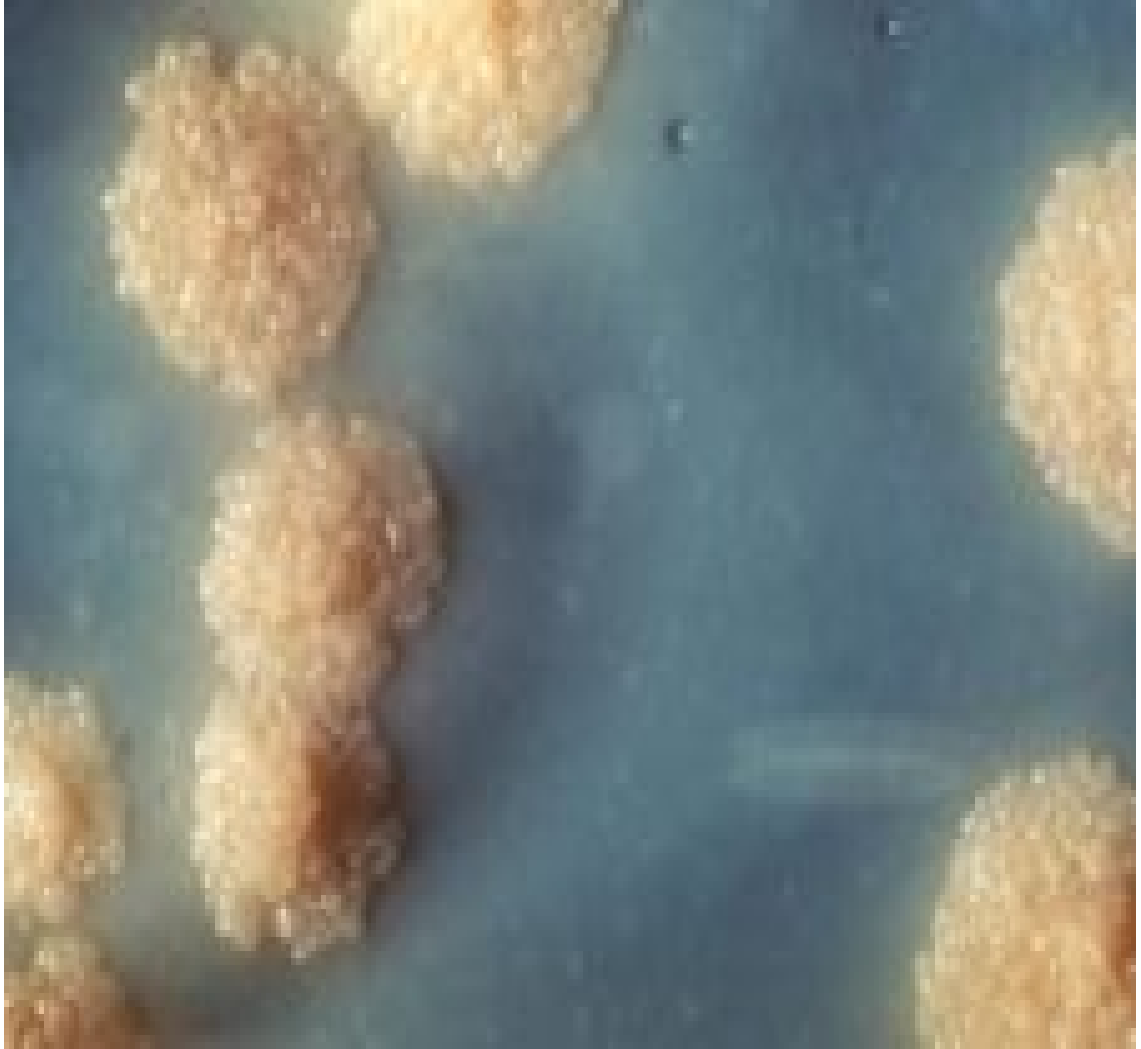
RESECCION ENDOSCOPICA DE TUMOR VESICAL (RTU)



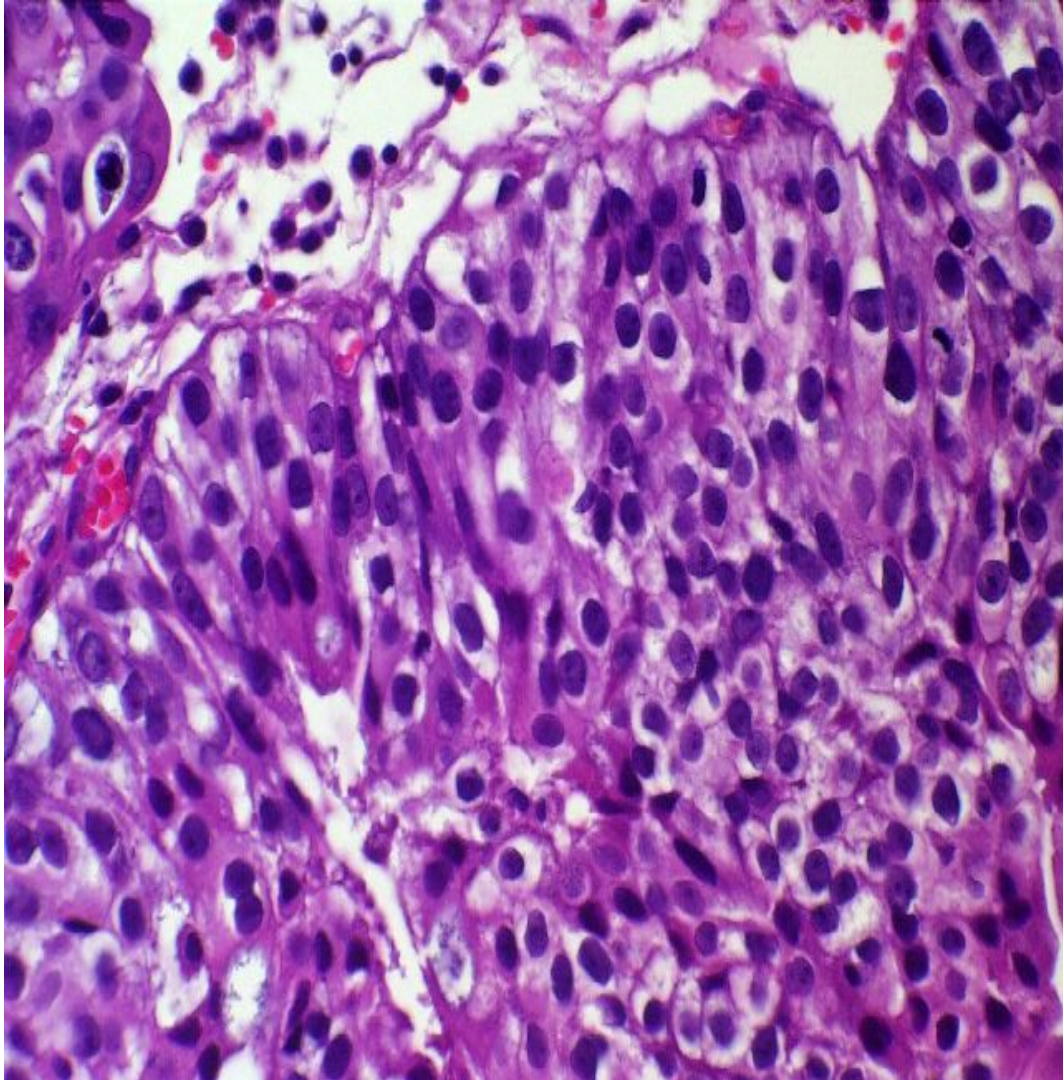
ALBERTO RECIO FORS, PIONERO DE LA VACUNACION BCG EN CUBA



HOSPITAL UNIVERSITARIO C. Q. 10 DE OCTUBRE



COLONIAS DE BACTERIAS DE LA TUBERCULOSIS



MICROSCOPIA DE TUMOR VESICAL SUPERFICIAL

