

**INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA
HOSPITAL-FACULTAD DE MEDICINA DIEZ DE OCTUBRE
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
SERVICIO UROLOGIA**

***EL BACILO DE CALMETTE - GUERIN
COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE EN TUMORES VESICALES
SUPERFICIALES UTILIZANDO DOS PAUTAS TERAPEUTICAS***



**Dr. Armando R. Iturralde Codina
Especialista 2do. Grado Urología
Profesor Titular I.S.C.M.H.**

**Tutor: Dr. Miguel de la Cruz Sánchez
Especialista 2do. Grado Urología
Profesor Titular I.S.C.M.H.
Doctor en Ciencias Médicas**

**TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR POR EL
GRADO CIENTIFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS**

Ciudad Habana, Cuba

Diciembre, 2002

Si hay un frente donde la obligación moral es muy grande y la

sensibilidad humana del revolucionario se pone a prueba, es en la

Salud.

Dr. Fidel Castro Ruz

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 este trabajo científico, punto culminante en mi profesión de Médico.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Dr. 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 transmitiendo su experiencia, conocimientos y habilidades de muchos años, que incidió de forma importante en mi formación como Urólogo.

A los Profesores Titulares Dres. Valverde, Morales, Osorio, Alonso, Larrea, Presmanes, Rivero y Gómez Sampera, de larga experiencia docente, investigativa y asistencial, que desde el año 1970 han tenido participación en mi formación urológica.

Al Profesor Titular, Doctor en Ciencias Médicas Bioestadísticas René Suárez Martínez, por su experimentada orientación y asesoría en los análisis Bioestadísticos.

Al Informático Ingeniero José Muguira, por su valiosa ayuda en la aplicación de las técnicas de computación.

A la Profesora Consultante, Licenciada Olga Iglesias, que con su vasta experiencia evaluó los aspectos metodológicos de la investigación.

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

A la Licenciada Isis García y el Dr. Mario Alvarez de la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay que me brindaron asesoría y facilidades para la obtención y utilización del BCG.

A los compañeros del Departamento de estadística, archivo e historias clínicas del Hospital Docente Clínico Quirúrgico Diez de Octubre, que ofrecieron cooperación desde el inicio del trabajo.

Al Profesor Dr. Bello Vicedecano de Investigaciones, el Profesor Dr. Díaz Mayo, Decano de la Facultad Medicina Diez de Octubre y al Profesor Dr. Ponce jefe de Cuadros del ISCMH, que me apoyaron para la terminación de esta Tesis de grado científico.

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.

Como fueron tantos los que me ayudaron, 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.

SINTESIS DEL TRABAJO

OBJETIVOS:

- Contribuir, a demostrar la importancia del BCG endovesical como tratamiento adyuvante en los tumores vesicales superficiales.
- Evaluar, la mejor pauta de tratamiento para los enfermos con esta grave enfermedad, así como la dosis efectiva.
- Detectar, las recidivas y progresión del tumor vesical superficial durante el seguimiento a los enfermos.
- Determinar, la toxicidad del proceder terapéutico con BCG endovesical en la serie estudiada.
- Conocer, el grado histológico y ubicación del tumor vesical más frecuente en la muestra estudiada.

MATERIAL Y METODO

Se realizó una investigación prospectiva, comparativa, aleatoria, en una serie de casos con el tratamiento adyuvante de BCG endovesical en los tumores vesicales superficiales (Ta, T1 y CIS) con una muestra de 90 pacientes atendidos en consultas externas desde el año 1996 al 2000 en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Diez de Octubre, para aplicar la instilación endovesical de 50 mg./ml. del BCG en dos programas, pautas o modalidades de tratamientos de seis y doce meses de duración, utilizando métodos de análisis estadísticos como el chi cuadrado de Pearson, el estadístico de Kruskal Wallis, el ANOVA no paramétrico H, la prueba no paramétrica de Wilcoxon, la curva de Kaplan Meier para la supervivencia, la prueba de la

Homogeneidad e Independencia, el test de Student entre otras, mostradas en tablas y gráficos seleccionados, utilizándose para el procesamiento de la información el paquete profesional estadístico SPSS – 11,5 para Windows. Analizamos retrospectiva, comparativa y aleatoriamente historias clínicas de 45 enfermos con T.V.S. del año 1992 al 1995 como “Grupo Control” en los cuales no se utilizó el BCG endovesical ni otro tratamiento, seleccionándose las mismas variables utilizadas en la muestra de 90 casos, comparándolos con los enfermos en que fue utilizado el BCG.

RESULTADOS

Se evalúa y revisa un proceder terapéutico en pacientes con tumores vesicales superficiales tratados con el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) post resección endoscópica (R.T.U.) o cistectomía parcial observando, que el programa de tratamiento largo de doce meses se comportó mejor que el corto de seis meses, disminuyendo recidivas y progresión del tumor, mejorando la calidad de vida, mayor tiempo libre sin enfermedad, aumento de la supervivencia, obteniéndose ahorro económico para los pacientes al utilizar el *BCG que se produce en la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay desde 1988*, con bajas dosis de 50 mg. por ml. en cada instilación, poca toxicidad, rápida incorporación de los enfermos a sus actividades habituales, lográndose difundir en Cuba y mantener este proceder en pleno período especial con resultados relevantes.

Se comparan los resultados entre el grupo control sin BCG (1992-1995) y los dos grupos en que fue utilizado (1996-2000), sobresaliendo mayores beneficios en estos últimos.

CONCLUSIONES

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es un tratamiento adyuvante eficaz en los tumores vesicales superficiales empleando dosis bajas de 50 mg. por ml. en cada instilación de la vacuna, con efectos secundarios mínimos como cistitis, observando que en la mayoría de los casos la lesión se ubicó en el trígono vesical, predominando el T1G1 observando que a mayor grado, aumenta la probabilidad de recidivas y muertes, así como que la mayoría de las recidivas se detectaron antes de los 12 meses de iniciado el tratamiento, obteniendo el programa largo de tratamiento durante doce meses mayor efectividad que el corto de seis meses, ofreciendo beneficio socioeconómico al enfermo, retardando o impidiendo las recidivas tumorales y la progresión del tumor, por lo que esta modalidad de tratamiento adyuvante debe ser parte del “arsenal terapéutico del Urólogo” en su lucha contra este grave problema de salud.

Si con la divulgación de este modesto trabajo se puede contribuir a la excelencia del sistema de salud en la patria socialista, debido a la experiencia generada por la investigación, habrá cumplido su cometido dicho estudio.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION

1.1 Fundamentación / 12

1.2 Estrategia metodológica / 15.

1.3 Objetivos / 20.

2. CAPITULO I. CONSIDERACIONES GENERALES EN EL USO DEL BCG.

2.1 Reseña histórica / 21.

2.2 Información previa:

- Tumores vesicales superficiales / 25.
- Biología molecular. Marcadores tumorales / 31.
- Factores pronósticos / 36.
- Mecanismo de acción del BCG antitumoral / 38.
- Cepas de BCG / 41.
- Programas de tratamientos y dosis / 42.
- Vías de administración del BCG / 44.
- Indicaciones para el tratamiento adyuvante con BCG en los TVS / 45.
- Contraindicaciones en el uso del BCG / 45.
- Toxicidad en el uso del BCG intracavitario / 46.
- Supervivencia / 47.

3. CAPITULO II. MATERIAL Y METODO / 50.

3.1 Característica de la cepa utilizada / 57.

3.2 Universo del estudio, diseño, criterios de inclusión, exclusión, abandono, pautas utilizadas, dosis, toxicidad, seguimiento / 59.

3.3 Ética médica. Consentimiento informado / 65.

3.4 Procedimientos para procesar la información / 68.

3.5 Antecedentes de la actual investigación. Experiencia del autor en cáncer vesical-BCG / 70.

3.6 Palabras claves / 74.

4. CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSION.

4.1 Resultados científico- técnico / 76.

4.2 Discusión / 92.

5. CAPITULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

5.1 Conclusiones / 114.

5.2 Recomendaciones / 115.

6. CAPITULO V. RESULTADOS SOCIOECONOMICOS. APORTES.

6.1 Resultados sociales / 117.

6.2 Resultados económicos / 118.

6.3 Aportes / 119.

7. CAPITULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS / 122.

8. CAPITULO VII. PROCEDERES DE REVISION. ANEXOS.

8.1 Dictamen del Consejo Científico de la Facultad de Medicina Diez de Octubre / 139

8.2 Dictamen de la Comisión de Ética Médica del Hospital Docente C.Q. Diez de Octubre / 140.

8.3 Dictamen de la Comisión Metodológica de la Facultad de Medicina Diez de Octubre / 141.

8.4 Criterio de expertos / 143.

8.5 Anexo 1. Planilla de recolección de datos / 153.

8.6 Anexo 2. Escala de bienestar de las caras visual analógicas. Calidad de vida (Z.E.W.) / 155.

8.7 Anexo 3. Modelo de consentimiento informado /158.

8.8 Anexo 4. T.N.M. / 161.

8.9 Anexo 5. *Certificado del Taller sobre BCG/cáncer vesical, 1996 / 163.*

8.10 Anexo 6. Aprobación del CITMA, Tablas y gráficos / 166.

1. INTRODUCCION

1.1 FUNDAMENTACION:

En el presente estudio, 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 la experiencia personal con el uso del BCG endovesical en un seguimiento de cinco años en los enfermos con programas de tratamientos de seis y doce meses según los grupos estudiados.

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 (Anexo 5) 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 este proceder, intentaremos validar criterios ya existentes o redefinir si fuera necesario la utilidad del tratamiento adyuvante con BCG endovesical en los tumores vesicales superficiales.

El “por qué” se desarrolla el trabajo es debido, a que 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 mejor pauta 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 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 valoraciones llevaron a planear el trabajo teniendo en consideración las siguientes interrogantes:

- ¿Demorará o se evitará la recidiva y progresión tumoral con el uso del BCG endovesical?

- ¿Cuál de las dos pautas de tratamientos y qué dosis por instilación intravesical demostrará superioridad?
- ¿Tendremos complicaciones de importancia con esta terapéutica?
- ¿Ofrecerá el proceder ventajas económicas para los enfermos y mejor calidad de vida?
- ¿Para qué se desarrolla el trabajo?

*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 a la fortaleza más preciada de la revolución: *El Hombre*.*

Aspiramos, a que con la divulgación de los resultados alcanzados en la investigación 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.

1.2 ESTRATEGIA METODOLOGICA

Nuestra estrategia metodológica debe responder al *“problema científico”* principal objeto del estudio que es el siguiente:

¿Cuál es el programa de tratamiento y dosis óptima del bacilo de Calmette-Guérin que logre producir pocos efectos secundarios y eficacia antitumoral en el tratamiento adyuvante con BCG endovesical en los tumores vesicales superficiales?

En este problema científico tenemos *“dudas ante algo que no está claro o poco estudiado, que no tiene respuesta en el marco de los conocimientos acumulados y requiere para su solución de una investigación”*, por lo tanto la estrategia metodológica del estudio para el cumplimiento de esta investigación científica contiene las siguientes etapas o momentos:

- Selección de métodos y diseños de los instrumentos que se utilizarán en el trabajo.
- Aplicar los métodos e instrumentos previstos para la ejecución de las tareas científicas.
- Recolección de los datos obtenidos, procesamiento de la información, análisis e interpretación de los mismos.
- Presentación de los resultados, conclusiones y recomendaciones finales del estudio.
- Publicación, divulgación de los resultados y aportes de la investigación.

En las etapas del “*Método Científico*” empleado, trabajamos con la siguiente secuencia:

1. Contemplación viva, al observar el objeto del conocimiento.
2. Reconocimiento del problema científico.
3. Formulación de la Hipótesis.
4. Verificación de la Hipótesis por medio de la práctica e investigación.

La solución del problema científico en estudio implicó el planteamiento de una *Hipótesis o Conjetura* para intentar explicar los hechos que no encajan en la vieja teoría o no son explicados por ésta, ya que conocemos que la principal función de la Hipótesis es “*ampliar y generalizar el material empírico conocido, pretendiendo dar una respuesta al problema científico*”.

Antes que la Hipótesis se convierta en “Verdad Científica” del estudio, está obligada a pasar por una fundamentación y comprobación que es nuestra investigación científica (Tesis), por lo tanto la Hipótesis del trabajo se sustenta en que “*para aplicar un tratamiento eficaz con BCG en T.V.S., el mismo debe basarse en dos condiciones fundamentales: Un programa largo de tratamiento de 12 meses y la dosis baja con 50 mg. por ml. en cada instilación del producto para disminuir la toxicidad, incrementar la supervivencia, disminuir las recidivas y progresiones tumorales.*”

El proceso científico en estudio se inició cuando como médico e investigador me formulé preguntas que requerían solución, analizadas con el estado de los conocimientos hasta este momento conocidos sobre el tema.

La investigación que se presenta cumplió con ser un proceso sistemático, organizado y objetivo, destinado a responder las interrogantes del estudio.

- La palabra *sistemático* significa que se aplica el método científico, en que a partir de las observaciones o de los conocimientos existentes sobre el tema se presenta una Hipótesis recolectando datos según un diseño preestablecido y una vez analizados e interpretados se obtienen conclusiones que modificarán o añadirán nuevos conocimientos a los ya existentes.
- Por *organizado* se entiende que todos los miembros del equipo investigador conocen a la perfección lo que hay que hacer durante el estudio.
- El significado de *objetivo* es que las conclusiones que se obtienen, no se basan en impresiones subjetivas, sino en hechos que se han observado, medido y analizado.

El requisito fundamental que siempre debe preceder a la realización de cualquier trabajo científico es: pensar, planificar el estudio y escribirse en el “Protocolo”, documento básico que permite la planificación y la realización de la investigación ya que facilita pasar de la concepción de un problema de investigación a su puesta en marcha. *El Protocolo o Proyecto* (1) realizado por el autor al inicio del estudio en 1996 se estructuró con las siguientes etapas: Introducción, objetivos, utilidad de los resultados, diseño, material, método, cronograma del estudio, problemas éticos, plan de ejecución, organización del estudio, presupuesto y bibliografía.

El desarrollo de la Salud Pública en Cuba fundamentada en la concepción científica del mundo, posibilita la aplicación conjunta y sistemática de los métodos propuestos y descritos en el presente trabajo, lo cual puede disminuir la frecuencia de recidivas y progresión en los T.V.S. de los pacientes tratados con BCG en relación a aquellos en quienes se han utilizado otras terapéuticas adyuvantes, mejorando la calidad de vida y la supervivencia de los enfermos afectados con esta enfermedad, posibilitando introducir en nuestro sistema de salud el programa terapéutico propuesto.

Para la investigación actual contribuyen fundamentalmente a la actualización y tratamiento adyuvante con BCG lo siguiente:

- El sistema de conocimientos y habilidades acumulados sobre este proceder.
- La experiencia de tratamiento con el BCG endovesical.
- La menor dosis del medicamento que debe corresponder a menor toxicidad, manteniendo su eficaz acción antitumoral.

Todo lo anterior deberá ser verificado con la práctica, para obtener la verdad científica, a través de la investigación (*Tesis*).

METODOS TEORICOS SELECCIONADOS:

- a)** Análisis de los documentos en la revisión bibliográfica realizada nacional e internacional (Marco conceptual).
- b)** Orientaciones metodológicas normativas del MINSAP, del I.S.C.M.H., del Código de Etica Médica y del CITMA.
- c)** Análisis de los productos de la práctica (Resultados anteriores) que se realiza mediante el procedimiento y estudio de los resultados previos.

METODOS EMPIRICOS O PRACTICOS SELECCIONADOS:

- a)** Recolección de datos del enfermo (Anexo 1).
- b)** Criterios de expertos sobre el tema (8.4).
- c)** Observación directa al paciente (Método clínico). Escala ZEW (Anexo 2)
- d)** Experimentación preclínica con BCG líquido y liofilizado (Animales).
- e)** La escala visual analógica de las caras psicológicas (Anexo 2).
- f)** El consentimiento informado del paciente (Anexo 3).

1.3 OBJETIVOS

➤ **GENERAL:**

- ✚ Contribuir, a demostrar la importancia del tratamiento adyuvante endovesical del BCG en los enfermos con tumores vesicales superficiales (Ta, T1 y CIS).

➤ **ESPECIFICOS:**

- ✚ Evaluar, la mejor pauta de tratamiento del BCG endovesical en los enfermos con esta grave enfermedad, así como la dosis efectiva.
- ✚ Detectar, el índice de recidivas y progresión del tumor vesical superficial durante el seguimiento de los enfermos.
- ✚ Determinar, la toxicidad del proceder terapéutico con BCG en la serie estudiada.
- ✚ Conocer, el grado histológico y ubicación del tumor vesical más frecuente en la muestra estudiada.

2. CAPITULO I. CONSIDERACIONES GENERALES EN EL USO DEL BCG ENDOVESICAL.

2.1 RESEÑA HISTORICA:

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 estos 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 ocupan un alto lugar de incidencia en el mundo y 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 este 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 un amplio estudio de 20 años publicado sobre cáncer vesical por el Profesor *Dr. Ricardo Portilla Sánchez* en Cuba de 1940 al 1960 en 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 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 *Dr. Machado* del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba.

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.

El BCG se comenzó a utilizar en 1921 como vacuna contra la Tuberculosis observando *Coley* que de los enfermos con "Tisis" pocos padecían de cáncer.

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 (2).

Durante la década de los años 70 del pasado siglo, *Alvaro Morales* (3) y *Martínez Piñeiro* en 1976 (4) 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.

En 1906 *Albert Calmette* y *Camille Guérin* iniciaron sus estudios con una cepa de *Mycobacterium Bovis* para intentar obtener una vacuna eficaz frente a la Tuberculosis, por lo que después de 230 siembras consecutivas a lo largo de 13 años consiguieron la mutación de la cepa original que dejó de ser patógena a pesar de seguir siendo una cepa viva que se conocería con las siglas de "B.C.G." y se comenzó a utilizar como vacunación experimental de niños en 1919. Después de varios años de vacunaciones masivas comenzaron a describir que la respuesta inmunitaria producida por el BCG podía tener su aplicación en la terapéutica (5) 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* (6), *Morales* y *Emilio Ríos González* (7) 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 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 *Dr. Miguel de la Cruz Sánchez* del Hospital Universitario General Calixto García, el Profesor *Dr. Vicente Osorio* del Hospital C.Q. Hermanos Ameijeiras y el Profesor *Dr. Antonio Rivero Alvisa* del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), ostentando en los trabajos presentados, buenos resultados y experiencia en esta modalidad terapéutica.

2.2 INFORMACION PREVIA:

TUMORES VESICALES SUPERFICIALES

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 (8-9). 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 (10-12). 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% (13). La recidiva tumoral se sitúa entre un 50% a un 69% (14) 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 (15-16) radiosensibles, de peor pronóstico.

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 objeto de nuestro estudio.

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 estadio, resultando ser superior al Thiotepa según Martínez Piñeiro (17-21) y al Interferón utilizado por Rintala y cols. pero el gran problema del BCG es su toxicidad (22) intentándose reducir la dosis administrada para disminuir los efectos secundarios sin perder eficiencia con resultados dispares según algunos autores (23-24). *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.

También se acepta según *LAMM* uno de los más estudiosos del tema, que la inmunoprofilaxis con instilaciones endovesicales de BCG en estos 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 (25), comparándolo con Mitomicina C (26) y Thiotepa siendo este 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 (27) o radical en la actualidad consiguen controlar la enfermedad solo en el 50% de los casos.

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.

Existe el denominado *cáncer vesical superficial de alto grado (CVSAG)* que se presenta en dos formas: El *CIS* 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 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.).

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 (28-29).

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% (29-31).

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 estos pacientes con recidivas presentan tumor que infiltra el músculo empeorando el pronóstico (31).

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 examen 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 (32). 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 antituberculosos 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 (33). 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.

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.

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 este 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 estos enfermos el "*Papanicolau en orina*" utilizado en varios de los casos, pero debido a dificultades técnico-materiales no pudimos utilizarlo en toda la muestra estudiada.

BIOLOGIA MOLECULAR. MARCADORES TUMORALES.

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 esta afección, a pesar de no haber podido utilizarlos por diversas causas en el trabajo (34).

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 oncogenes (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*” o suicidio celular, 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 positivos 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”.

Las líneas de investigaciones principales para obtener marcadores pronósticos en tumores vesicales son: Utilización de antígenos relacionados con los

grupos sanguíneos, el estudio de oncogenes, 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. (34-37).

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

estadío 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.
- *Estadíaje tumoral*, pues algunos de los marcadores mantienen una correlación de su concentración con el estadío 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 oncogenes, 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.

FACTORES PRONOSTICOS:

En 1946 *Jewett y Strong* (38) 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 (39). Las biopsias en zonas sospechosas son obligadas, no randomizadas (40). 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 (41-44).

MECANISMO DE ACCION ANTITUMORAL DEL BCG:

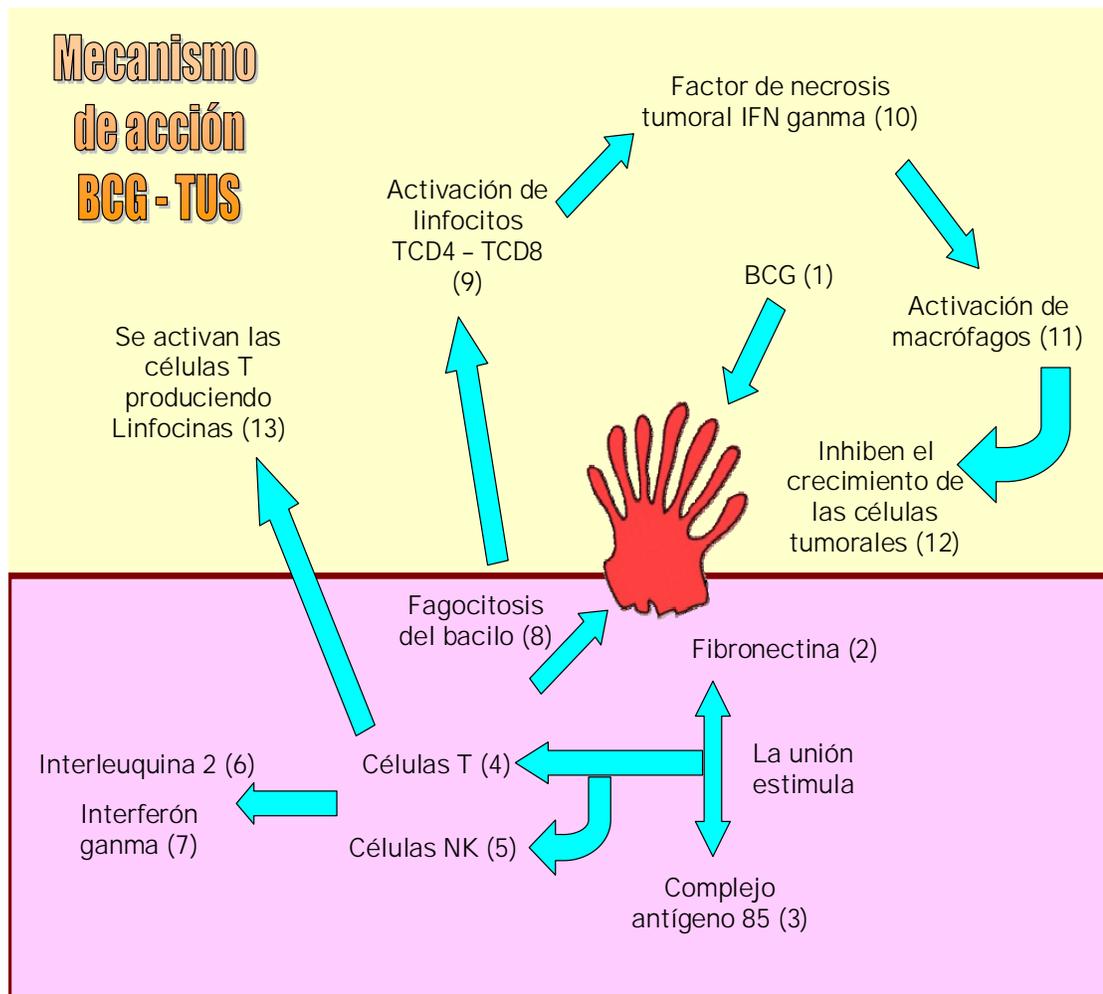
El mecanismo de acción del BCG según *Mungan y cols.*, no es bien comprendido, no obstante son premisas fundamentales el contacto directo del producto con las células tumorales, la presencia de linfocitos TCD4 y TCD8, la acción de los macrófagos, células NK y monocitos.

El efecto antitumoral del BCG comienza con su unión a la pared vesical por medio de fibronectina, antígeno de superficie expresado por las células uroteliales. 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.*

Probable mecanismo de acción del bacilo de Calmette-Guérin sobre los tumores vesicales superficiales



ACCION DEL BCG SOBRE EL TUMOR VESICAL

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 varios estudios con el fin de investigar la eficiencia y toxicidad en dosis útiles reducidas con BCG y es por ello que estamos interesados en el estudio.

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 (45) con infiltrados de células T y macrófagos en la vejiga de pacientes que reciben regularmente una instilación cada tres meses. *Brossman* (46) 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 Mytomicin 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 Doxorubicina.

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 (47).
- 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. (48) 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.

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.).
- Complicaciones: Fiebre mayor de 38 grados centígrados, shock séptico, hematuria, orquitis, retracción vesical, infección a grandes arterias (49), osteomielitis (50), endoftalmitis (51), hepatitis severa (52).

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.

SUPERVIVENCIA EN CANCER VESICAL:

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 (53) 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 (54), 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 mayoría de los “éxitus letalis” suceden en los primeros 24 meses de su diagnóstico.

La sobre expresión del marcador tumoral P53 es pronóstica de progresión de la enfermedad y de supervivencia (55).

MATERIAL Y METODO

3. CAPITULO II. MATERIAL Y METODO

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 Diez 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.

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”*.

El *diseño investigativo* se basó en un estudio del tipo serie de casos, en pacientes con diagnóstico de T.V.S. en que todos los enfermos cumplieron con los *“criterios de inclusión”*.

En la *estrategia de búsqueda sobre el tema*, se realizaron las mismas en el registro Cochrane Ibero Americano digital de ensayos controlados, en MEDLINE, INFOMED, revistas especializadas como Archivos Españoles de Urología, Urology, Rev. Cubana de Cirugía, Immunology, Revista Habanera

del I.S.C.M.H., Tesis para especialistas en Urología de 1er. grado, Universidad Virtual de Salud (U.V.S.), revistas online de Internet entre otras.

¿Cómo se estudiaron los datos?

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)*.

¿Cómo medir el estudio?

El método de recolección de la información al identificar las historias clínicas de los 90 enfermos objeto de estudio con el BCG que cumplieron los criterios de inclusión planificados fue, el diseñar una *“planilla de recolección de datos”* según los objetivos y variables definidos, incluido el Grupo Control de 45 casos sin BCG.

Se inició el trabajo en 1995 con el “Grupo Control” de enfermos en que no se utilizaba BCG post R.T.U. del tumor vesical, pero en análisis colectivo se decidió suspenderlo por consideraciones éticas y humanas, ya que provocaríamos a este grupo de pacientes un pronóstico desfavorable, conoedores por las estadísticas mundiales y nacionales de la utilidad del BCG después de la R.T.U. del tumor vesical. Debido a lo anterior,

consideramos necesario comparar, analizar, evaluar aleatoria y retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes afectos con T.V.S. de nuestro Hospital en los años anteriores al inicio del tratamiento con BCG (1992-95) período en que se realizaba la R.T.U. del tumor *sin tratamientos adyuvantes asociados (Grupo control sin BCG)* obteniendo resultados inferiores a los grupos en que se trataron los pacientes con la vacuna.

Se identificaron en las historias clínicas de los enfermos seleccionados, aquellos datos que pudieran ser de importancia en el posterior análisis de los resultados con la planilla confeccionada para ese objetivo. (Anexo1).

La instilación endovesical del BCG se inició *siempre* dos semanas después de realizada la R.T.U. o la cistectomía parcial del tumor vesical 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., diluido 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 revista toda la mucosa vesical, debiendo el enfermo 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 volumen 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.

Los *datos bioestadísticos* obtenidos fueron analizados y evaluados con la asesoría del *Profesor Titular, Dr. en Ciencias Bioestadísticas René Suárez Martínez* y comparados los mismos con los recogidos en la literatura nacional e internacional, confeccionando tablas y gráficas al respecto.

Se exponen los fundamentos, estrategias metodológicas y científicas aplicadas para la ejecución del trabajo investigativo presentado, detallándose las tareas científicas y su correspondencia con los objetivos propuestos para el tratamiento y solución del problema de la investigación.

DATOS ECONÓMICOS: 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.

3.1 CARACTERISTICAS DE LA CEPA UTILIZADA EN LA SERIE:

Según referencias obtenidas en el *laboratorio de producción del BCG* por la gentil colaboración de la *Licenciada Isis García* en la Empresa de Productos Biológicos del Instituto Finlay de La Habana, la cepa (dos importadas cada año en ampulas de 5 mg.), administrada a los pacientes es la *MOREAU* proveniente de Dinamarca llamada internamente Morocopenhague 78 (Mco78) envasada en bulbos, líquida no liofilizada de 2,2 ml. con 50 mg. de BCG por mililitro, cuyo tiempo de viabilidad es de 51 días pues en Cuba se produce el *BCG líquido*, no el *liofilizado* con poder de almacenarse mayor tiempo. *La Empresa de Productos Biológicos distribuye sistemáticamente a los Hospitales que lo solicitan el BCG producido en Cuba que se está utilizando en T.V.S. desde 1988* por los Urólogos con buenos resultados y sin complicaciones de importancia.

Se han realizado ensayos preclínicos con animales (Curiel) en dicho Instituto comparando el BCG liofilizado con el líquido obteniendo excelentes resultados, por lo tanto considero que los trabajos presentados en jornadas y congresos nacionales e internacionales por autores cubanos de reconocido prestigio con el BCG producido en Cuba para tratamiento adyuvante del cáncer vesical superficial con buenos resultados durante más de *20 años en nuestros enfermos, avalan el desarrollo de esta investigación como un "remedo de ensayo clínico"* en la práctica hospitalaria cubana, ya que ha demostrado su eficiencia y utilidad en los enfermos con T.V.S.

¿Por qué se utiliza la *cepa Moreau* en el país y en el trabajo?

- ✓ Porque con bajas dosis, se obtiene buena efectividad.
- ✓ Por la facilidad de adquisición en la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay en Ciudad de La Habana. (Ver Anexo 5)
- ✓ Por la poca toxicidad reportada en la casuística nacional.

3.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO. DISEÑO. INCLUSION, EXCLUSION, ABANDONO, PROGRAMA UTILIZADO, TOXICIDAD, SEGUIMIENTO.

El Servicio de Urología del Hospital Docente Clínico Quirúrgico Diez de Octubre en Ciudad Habana, Cuba, ofrece cobertura sanitaria a la población del Municipio Diez de Octubre atendiendo en consulta externa de la especialidad a un promedio de 203 casos mensualmente en tres consultas programadas con turnos ilimitados a la semana, atendidas por tres especialistas en cada una de ellas junto a estudiantes de Medicina cubanos y latinoamericanos, con un promedio de enfermos atendidos en consulta externa de 16,9 por cada médico según datos obtenidos del departamento de archivo, historias clínicas y estadísticas de nuestro Hospital en el 2002.

Desde *1996 al 2000*, se seleccionó el universo de pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de carcinoma transicional de vejiga, sobre los cuales se realizaron 360 intervenciones quirúrgicas de R.T.U. en tumores vesicales y 80 cistectomías parciales con o sin reimplantación del uréter, seleccionándose aleatoriamente una muestra de 90 enfermos con el diagnóstico de T.V.S. para incluir en dos programas de tratamientos:

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.*

Se resalta en la investigación, cual de los dos programas tiene menos recidivas, mayor tiempo libre de enfermedad (T.L.E.), poca toxicidad, mayor supervivencia, incrementando la calidad de vida de los enfermos, con ahorro económico para el paciente, al administrar el BCG producido en Cuba.

El seguimiento de los enfermos comenzó a partir del año 1996, inicio del trabajo con los primeros casos diagnosticados y tratados para un *seguimiento de cinco años* hasta el año 2000, lo que se justifica por conocer que las *recidivas generalmente se producen antes de los dos primeros años* después de haber sido intervenido quirúrgicamente el enfermo, por lo que es significativa, la buena evolución de los casos estudiados con T.V.S. del tipo Ta, T1 y CIS. con la muestra en que se instiló el BCG endovesical.

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)

Los *criterios de inclusión* fueron los siguientes:

- Todos los grupos étnicos adultos fueron incluidos, así como ambos sexos y cualquier color de la piel.
- Aceptación por parte del paciente del programa de tratamiento seleccionado (Consentimiento informado).
- Enfermos con tumores vesicales superficiales Ta, T1 y CIS.

Los *criterios de exclusión* fueron:

- Antecedentes de Tuberculosis o con la enfermedad activa por el peligro de exacerbación o de una reacción sistémica BCG concomitante.
- Senectud avanzada.
- Estrechez uretral.
- Uretritis crónica. Urosepsis.
- Trastornos psiquiátricos severos.
- Tumores vesicales infiltrantes.
- Pacientes con otra neoplasia.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes inmunocomprometidos (HIV) ya que pueden ser incapaces de presentar una respuesta inflamatoria local y de controlar la diseminación sistémica de los microorganismos vivos.
- Estar bajo tratamiento con anticoagulantes.

- Enfermos con T.V.S. en que se utilizó Cobaltoterapia, Quimioterapia endovenosa o endovesical de otro tipo como Thiotepa, Interferón o Doxorubicina.
- Pacientes con síndrome febril de causa no determinada.

Entre los *critérios de abandono* en que los enfermos no pudieron continuar el tratamiento solo lo observamos en los pacientes que fallecieron y algunos de ellos que abandonaron transitoriamente el tratamiento pocos días, debido a ligeros síntomas de irritación vesical por efectos secundarios al BCG.

El impacto del tumor vesical sobre la *“calidad de vida”* del enfermo se analizó en la *escala 0 – 5 de la clasificación de Z.E.W.* en todas las consultas utilizando el *método clínico, psicosocial y la escala visual analógica de las caras* como evaluación de bienestar por el tratamiento empleado, desde puntuaciones de mayor grado de satisfacción (A) al estado (G) de insatisfacción (Anexo 2).

Tanto al iniciar la inmunoprofilaxis, en su seguimiento, como al final de la terapéutica y antes de evaluar los resultados, todos los pacientes fueron sometidos a estudios evolutivos hematológicos, citología urinaria, rayos X de tórax, electrocardiogramas cistoscopías, ultrasonido renal, vesical, prostático o ginecológico por el método suprapúbico, al no tener disponible transductor de ultrasonido rectal ni vaginal.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se le administró Sulfaprin que contiene (Trimetropin 80 mg. y Sulfametoxazol 400mg), se absorbe por vía oral con niveles altos en sangre una hora después de ingerido, a dosis de dos tabletas cada 12 horas por cinco días después de instilado el BCG para evitar o disminuir la urosepsis.

El **programa de tratamiento** utilizado 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 seis 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 doce meses con veinte y una instilaciones *(21 bulbos de BCG)*

La *toxicidad* de la vacuna se basó en los “*criterios de Lamm*” que los divide en efectos secundarios y complicaciones.

La *clasificación de Witjes* los divide en efectos locales, reacciones alérgicas y efectos sistémicos.

En el “mapeo vesical” realizado después de la R.T.U. del tumor, durante su seguimiento se detectaron solo dos CIS asociados a T1G3 del total de la muestra.

La generalidad de los tumores se localizó en el *trígono vesical*, observando tumores únicos y múltiples, con mayoría del tipo *T1G1* seguidos por los T1G2.

El *control y seguimiento* de los enfermos se realizó básicamente con cistoscopías trimestrales el primer año, cada seis meses al segundo, tercero, cuarto y anual al quinto año de iniciado el tratamiento.

El ultrasonido renal, vesical y prostático o ginecológico se practicó cada cuatro meses al primero y segundo año, siendo cada seis meses al tercero, cuarto y quinto año. La citología urinaria y la analítica se realizaron cada seis meses.

Para *valorar los resultados* se analizó el porcentaje de recidivas, la progresión del tumor, el tiempo libre de enfermedad, toxicidad, supervivencia, la pauta de tratamiento utilizado y la calidad de vida según la *escala de Z.E.W.* (Anexo 2).

Se aplicaron los requisitos técnicos para la redacción de trabajos científicos según el comité internacional de directores de revistas médicas (1978) conocido también como las “*Normas de Vancouver*” (2002) y adecuado al “*Proyecto CITMA*” de Cuba.

3.3 ETICA MEDICA. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Desde el punto de vista ético, se informó (56) y explicó a todos los pacientes el método de tratamiento que se emplearía en el estudio, obteniéndose el consentimiento de ellos para realizar el proceder con los dos ciclos de BCG, el corto de seis meses y el largo de doce meses de duración.

En el estudio no se afectó la integridad de los pacientes, ya que el tratamiento se realizó 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*.

Todos los pacientes fueron informados de los objetivos, relevancia y reacciones posibles del estudio antes del inicio de la investigación, así como de la posibilidad de abandono del tratamiento sin necesidad de precisar justificaciones, utilizando un *“modelo de consentimiento informado”* (Anexo 3), que por su interés y buena confección decidimos incluir en el trabajo. 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 estudio también se realizó 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 (56-57), 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.

Considerando los *principios éticos aplicados* en el estudio resaltamos que:

- a- Ningún paciente fue obligado a participar en la investigación.
- b- El abandono no necesitó explicaciones, sin afectarlo desde el punto de vista médico.
- c- Los datos personales se mantuvieron y mantienen en secreto, pues en el trabajo respetamos 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”*, en el trabajo se recoge 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.

3.4 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 étnicos, 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.

En las intenciones estadísticas y del estudio, el estadio fue categorizado en Ta, T1, CIS y los grados en I, II, III. según Mostoki y la World Health Organization 1993.

Todos los procedimientos bioestadísticos (58) fueron analizados, discutidos y asesorados con el *Profesor Consultante y Titular del I.S.C.M.H. Dr. René Suárez Martínez, Dr. en Ciencias Médicas en Bioestadísticas.*

Se revisó el texto de la investigación con un corrector de estilo y la computadora.

3.5 ANTECEDENTES DEL ACTUAL TRABAJO CIENTIFICO.

EXPERIENCIA DEL AUTOR SOBRE TUMORES VESICALES-BCG:

- a)** Experiencia personal del autor de más de 30 años atendiendo enfermos con cáncer vesical en Cuba y en el extranjero (Yemen, Checoslovaquia, Hungría, Namibia). Graduado de Médico en 1969, de Especialista 1er. grado en Urología 1974 y de 2do. grado Urología en 1985.
- b)** Cursos recibidos sobre el tema:
1. Inmunología en cáncer vesical, por la Dra. Blanca Blanco, 1987.
 2. Curso pre-congreso de tumores vesicales y endourología, en el XIV Congreso de la Sociedad Cubana de Urología, 1989.
 3. Taller sobre cáncer vesical e inmunoterapia, en Budapest, Hungría 1990.
 4. Curso pre-congreso sobre endourología y tumores del urotelio, en el XV Congreso Nacional de Urología, 1993.
 5. *Certificado del Taller: "Uso del BCG en el tratamiento del carcinoma vesical". Industria Médico Farmacéutica (IMEFA), Habana 5 de Julio 1996. Tomo V Folio 44, Número 863.*
- c)** Trabajos presentados en eventos científicos sobre cáncer vesical:
1. Neoplasia vesical y tratamiento de cinco años, en el Hospital Docente C.Q. Diez de Octubre en la Jornada Científica Hospitalaria, 1978.

2. Valor del Papanicolau en orina, en la XII Jornada Científica de la Facultad Medicina Diez de Octubre, 1984.
3. Inmunoprofilaxis en el tratamiento del cáncer vesical, en la II Jornada Científica Provincial de Urología en Pinar del Río, 1985.
4. Tratamiento del cáncer vesical por vía endoscópica, en el XIII Congreso Nacional de Urología, Cienfuegos, 1985.
5. Uso del BCG en el cáncer vesical, en el Congreso Uro-Ginecológico, Praga, Checoslovaquia, 1985.
6. Tratamiento del cáncer vesical por vía endoscópica, en la V Jornada Científica del Hospital C.Q. Diez de Octubre, 1987.
7. Cáncer vesical y BCG, en la VI Jornada Científica Hospital C.Q. Diez de Octubre, 1987.
8. Uso del BCG en las neoplasias vesicales, presentado en la XIV Jornada Científica Facultad Medicina Diez de Octubre, 1998.
9. Carcinoma escamoso vesical, presentado en la Facultad de Medicina, Adén, Yemen del Sur, 1980.
10. Neoplasia de uréter (Urotelio) en la VII Jornada Científica en la Facultad de Medicina Diez de Octubre, 1991.
11. Tumores malignos del urotelio, en la XL Jornada Científica Hospital C.Q. Diez de Octubre, 2000.
12. BCG en los T.V.S. en la Jornada científica del Hospital Héroes del Baire (Isla de la Juventud) Abril, 2002.

13. BCG en los T.V.S., en el VII Forum científico de Windhoek, Namibia, Africa, Julio, 2003.

14. Bacilo de Calmette y Guérin como terapéutica adyuvante en los T.V.S., durante el VIII Forum científico de Windhoek, Namibia, Africa, Julio 2004.

d) Asesorías de Tesis sobre cáncer vesical para especialistas en Urología:

1. Cáncer vesical, del Dr. Hussein Alkaff en Yemen, 1979.

2. Tratamiento del cáncer vesical del Dr. Abdulla Karama en Yemen, 1980.

3. Neoplasia vesical: Tratamiento, del Dr. Celestino Laborí. Hosp. C.Q. Diez de Octubre, 1995.

e) Publicaciones sobre tumores del urotelio, vejiga y uréter.

1. BCG versus Thiotepa en tumores vesicales superficiales. Rev. Yemeni Med. Asoc. 46-50, 1980 (En la Misión de Yemen).

2. Tumor maligno primario del uréter (Urotelio). Arch. Esp Urol. 45, 480-482,1992. (España)

3. Comentario editorial sobre endoscopía en tumores vesicales. Revista El Hospital, 49,1994, (USA).

4. BCG como proceder adyuvante en cáncer vesical superficial. Vol. Med. Nam. Namibia, 2003 (En la Misión de Africa).

5. El bacilo de Calmette-Guérin como tratamiento adyuvante en tumores vesicales superficiales utilizando dos pautas terapéuticas. Arch. Esp. Urol., 57, 6 (606-618), 2004. (España) y en MEDLINE, On line 2005.
6. BCG en el tratamiento de los T.V.S. Material docente en la Intranet de la Facultad de Medicina Diez de Octubre, 2004 (Cuba).
7. El BCG como tratamiento adyuvante el T.V.S. Nuestra experiencia. Revista ilustrados.com y Revista ciencias.com (On line) ppt, Dic 2005 (Internet).

3.6 PALABRAS CLAVES

- ✓ TUMOR VESICAL SUPERFICIAL (T.V.S.)
- ✓ CARCINOMA IN SITU (CIS), MUCOSA (Ta) , SUBMUCOSA (T1)
- ✓ CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL DE ALTO GRADO (CVSAG)
- ✓ BACILO DE CALMETTE Y GUERIN (BCG)
- ✓ RECIDIVAS.
- ✓ PROGRESIÓN.
- ✓ GRADO HISTOLÓGICO. ESTADÍO.
- ✓ MARCADORES TUMORALES.
- ✓ MAPEO VESICAL.
- ✓ SUPERVIVENCIA.
- ✓ TNM
- ✓ RESECCIÓN TRANSURETRAL (R.T.U.). CISTECTOMÍA PARCIAL.
- ✓ TOXICIDAD
- ✓ PAUTAS, MODALIDADES, PROGRAMAS DE TRATAMIENTOS.

RESULTADOS Y DISCUSION

4 CAPITULO III. RESULTADOS Y DISCUSION:

4.1 Resultados científicos- técnicos. (Tablas y gráficos en Anexo 6).

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 Diez 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 *dócima 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 éxitus 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. Considero, que no resulta necesario justificar el por qué he seleccionado al *método de Kaplan Meier en el análisis de la supervivencia* que guarda muchas semejanzas con el *Actuarial*, pero disfruta de cuatro singularidades que fueron las que me alentaron a utilizarlo: *1ra.* Puede prescindir de la ubicación del desenlace en un lugar arbitrario, ya que la información acopiada le permite utilizar la fecha exacta, que fue nuestro caso, *2do.* En lugar de calcular la función de supervivencia en un momento fijo, se hace justamente cuando se alcanza el objetivo propuesto (Fallecimiento-Sobrevida), *3ro.* La curva de supervivencia

que se obtiene por ello cambia cuando se produce cada evento, a diferencia de la *actuarial* que lo hace al final del intervalo, por ello debemos estar alertas ya que en esta curva las divisiones de la escala que son iguales son las del eje Y que representa la *probabilidad de supervivencia*, pero tiene este método el inconveniente de que cuando los grupos a comparar son mayores de 50 puede traer aparejado, pérdidas o abandonos y traería inconvenientes ya que serían ignoradas, aspecto que no fue necesario considerar debido a lo mínimo de su presencia con el notable control y seguimiento obtenido para todos los grupos. Deberíamos al mismo tiempo, encontrar un procedimiento que permitiera comparar esas diferentes curvas en cuanto a: Desenlace censado o no, factor involucrado como programas control, corto y largo, así como el tiempo de supervivencia para cada tratamiento, con las proporciones de los que quedaban vivos, (cortados o censados), así como para aquellos en los cuales el tratamiento impuesto no lograba detener la marcha del proceso morboso y fallecían. 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 (2006)*. 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 *trígono 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 diagnósticas (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 ($H=1,847$; $p=0,1741$).

4.2 DISCUSION:

Al analizar en las tablas y gráficos los resultados del estudio e iniciar la actual discusión de la investigación, 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 (6)*.

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 (59-60) 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 (61) 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 (62) 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 humorales y celulares, 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* (63), 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 (Anexo 4, TNM).

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 (64) 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 (65) 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.

En la actualidad, la mayoría de los autores establecen que el comportamiento de los tumores vesicales en pacientes jóvenes (66-68) es similar al de los adultos y por tanto su tratamiento depende principalmente de las características anatomopatológicas del mismo.

El grupo etéreo 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 trígono 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 (69-71) 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 (72-73) 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 (74-92) 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 (93).

Hay grupos de trabajos entre los que destacan *Pérez Castro, Veenema y la Fundación Puigvert*, que han comparado resultados entre BCG-Thiotepa (93), 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 (94-100) al señalar *que el BCG es el tratamiento adyuvante de elección para los tumores vesicales superficiales* (101-113) 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 (115-117), 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 (118) 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 (119) 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 (120) por si quedara un tumor residual o micrometástasis.

Al concluir 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 (122-124).

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 (125-126) 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” (127-130) 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 (131).

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. (132-133) 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.). *en el 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.

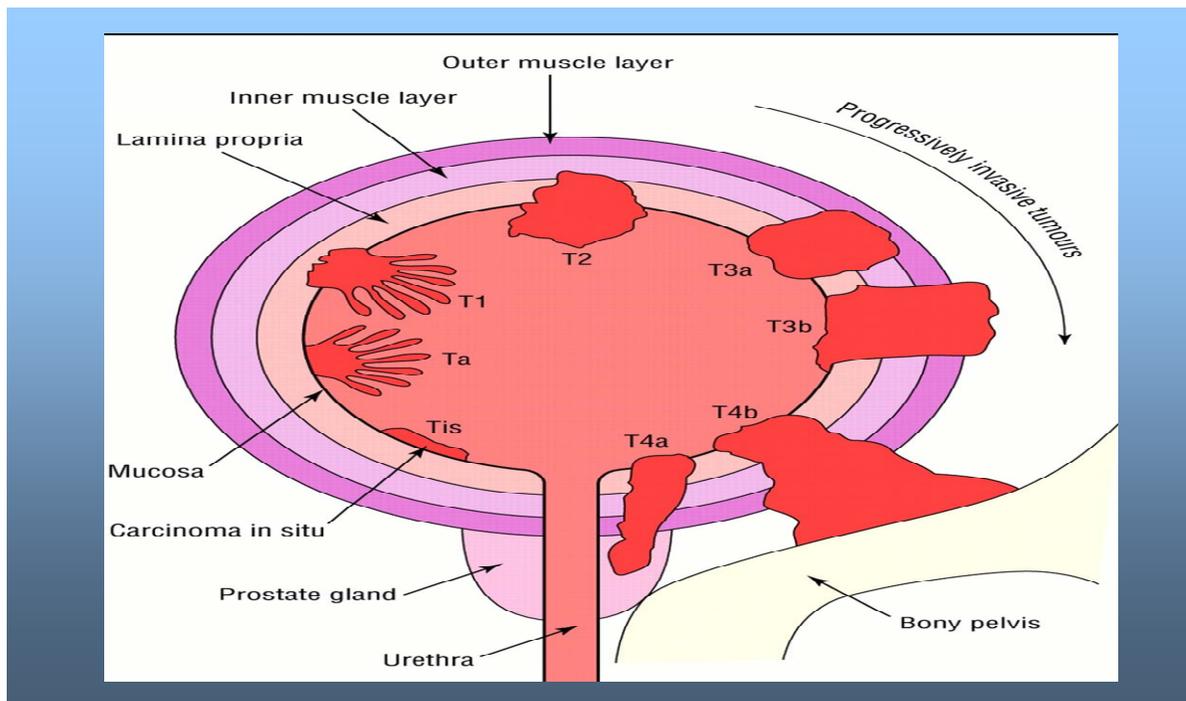
Por su interés, se exponen *clasificaciones* sobre cáncer vesical, siempre vigentes aplicadas en el estudio como la de grados histológicos de la “*World Health Organization (W.H.O)*” 1998 y *estadiamiento patológico* de la “*International Society of Urological Pathology (I.S.U.P)*” 1998:

- ❖ W.H.O.: Carcinoma de células transicionales grados 1, 2 y 3.
- ❖ I.S.U.P.: Papiloma urotelial, tumor urotelial de bajo potencial maligno y de alto grado.

Sobre la “*profundidad de invasión*” consultamos en el desarrollo del trabajo la “*American Join Comission on Cáncer*” (A.J.C.C.), la “*Union Internationale Controle Cáncer*” (U.I.C.C) y la *clasificación según Robbins* (134) en:

- *Papilar no invasivo (Ta)*
- *Plano no invasivo (Tis) o (CIS)*
- *Lámina propia (T1)*

- Superficial a músculo (T2)
- Profundo a músculo T3a
- Grasa perivesical (T3b)
- Estructuras adjuntas (T4)
- Nódulo linfático metastásico (N1 menor de 2 cm.)
- Nódulo linfático metastásico (N2 de 2 - 5 cm.)
- Nódulo linfático metastásico (N3 mayor de 5 cm.)
- Metástasis a distancia (M1).



ESTADIAMIENTO EN LOS TUMORES VESICALES

Al revisar el texto de Symmers sobre System Pathology 1998, *recomendamos utilizar la clasificación de “Broders” (135) sobre grados histológicos (I,II,III,IV)* que refleja actividad mitótica y grado de anaplasia, pero a la vez estudiamos la clasificación de *“Dukes y Masina” (136)* que los clasifica en bajo, medio y alto grado, así como la clasificación de *“Puch” (137)* de solo dos grados, alto y bajo, siendo las características de los de *bajo grado* el estar bien diferenciados, presentar formación celular limitada, uniformidad en el tamaño, coloración celular normal, presencia de pocas figuras mitóticas, con discreta multiplicidad celular y en la de *alto grado* se puede observar todo lo inverso, es decir células bien indiferenciadas para sugerir un mal pronóstico al paciente.

CONCLUSIONES

Y

RECOMENDACIONES

5. CAPITULO IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES :

- ✚ 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*.

5.2 RECOMENDACIONES:

- 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
SOCIOECONOMICOS
Y
APORTES

6. CAPITULO V. RESULTADOS SOCIO- ECONOMICOS. APORTES

6.1 RESULTADOS SOCIALES:

- 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*.

6.2 RESULTADOS ECONOMICOS:

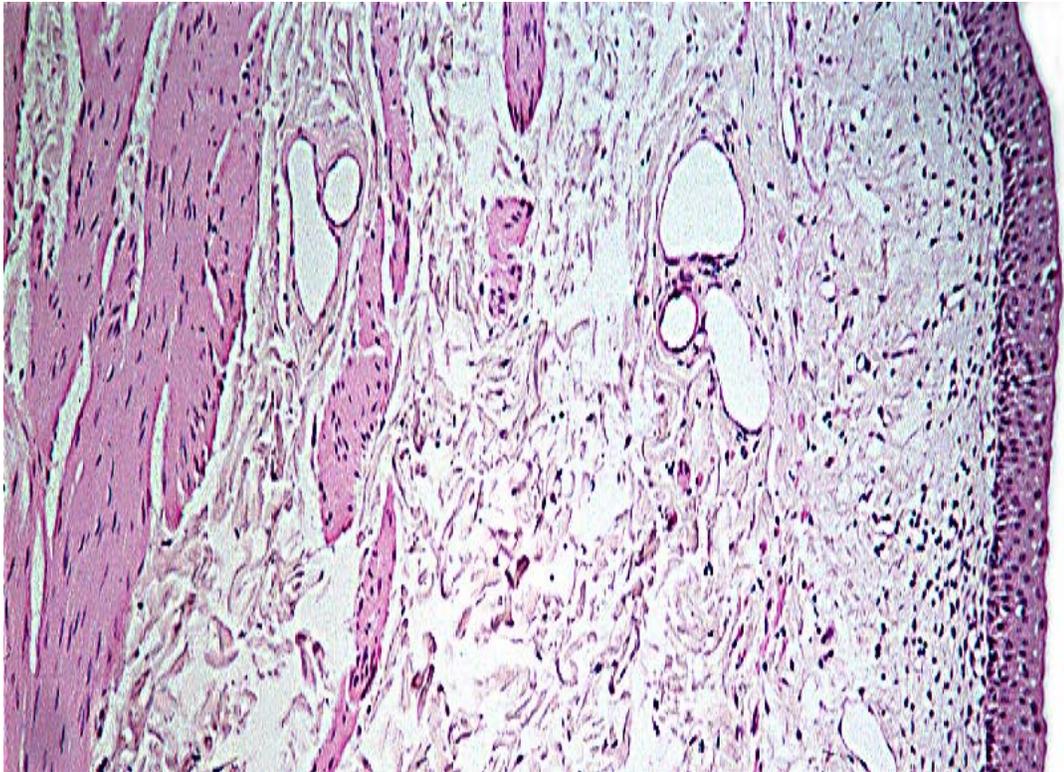
- La *vacuna BCG oncológica* producida en la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay desde 1988, compete con el BCG importado.
- Disminución de gastos hospitalarios, por tener los pacientes *estadías cortas de dos días* después de la resección del tumor vesical, en tratamiento ambulatorio con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

6.3 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.*

RESULTADO FINAL DESEADO EN TVS-BCG

MANTENER LA VEJIGA EN SU ESTADO NORMAL



Epitelio Transicional Vesical Normal

REFERENCIAS

BIBLIOGRAFICAS

7. CAPÍTULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fernández C. Protocolo investigación clínica urológica. Arch Esp Urol. 2002; 10:120.
2. Mungan NA, Witges JA. BCG in superficial transitional cell carcinoma. Br J Urol.1998; 82:213-223.
3. Morales A, Eidenger D, Bruce AW. Intracavitary BCG in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol. 1976; 116-127.
4. Martínez-Piñeiro JA, Muntanola P. L immunomodulation especifique 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.
5. Stadford NJ. Cáncer vesical. Investig Dermat. 2002; 119:570-575.
6. 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.
7. Ríos González E, Martínez Piñeiro L. y cols. Inmunoterapia en el carcinoma vesical superficial. Arch Esp Urol. 2000; 53 (10):879-892.
8. López López R. Análisis clínicos, diagnósticos y analíticos del cáncer vesical. Offarm. 2001; 20:144-149.

9. Academia Nacional de Medicina. Consenso Nacional Intersociedades para el diagnóstico y tratamiento del cáncer vesical., (pdf), on line, Buenos Aires, Argentina; 2005.
10. Brosman SA. The use of BCG in the therapy of bladder cancer. *J Urol.* 1984; 132:457.
11. 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; 335-355.
12. Raw WH, Lamm DL, Lowe BA. y cols. Fatal sepsis following intravesical BCG administration of bladder cáncer. *J Urol.*1990; 144: 1328.
13. Herr HW., Jakse G, Sheinfeld J. El tumor vesical T1 en casos prácticos de Urología (ed. española). 1996; 3:1.
14. Páez Borda A, Martin 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.
15. Gómez Sampera A. Estudio diagnóstico del cáncer vesical. *Acta Médica.*1989; 170-176.
16. Gómez Sampera A. Cáncer de vejiga. Resultados de el tratamiento. *Rev Cub Cir.* 1985; 24:415-423.
17. 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.

- 18.** Herr HW, Landone VP, Withmore WF. An overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *J Urol.*1987; 138:1363-1365.
- 19.** 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.
- 20.** 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.
- 21.** 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.
- 22.** 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.
- 23.** Morales A, Curtis NJ, Wilson J. Dose response of BCG in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol.*1992; 147:1256-1258.
- 24.** Martínez Piñeiro, JA, Martínez Piñeiro, L. BCG update: Intravesical therapy. *Eur Urol.* 1997; 3:31.
- 25.** Carballido GM, Alvarez Monn, M. Neoplasias uroteliales y moduladores biológicos de la respuesta inmune. Tema monográfico en Congreso nacional de Urología, Toledo; 1989.
- 26.** Nohales Tauriner G, Cortadellas R, Arango Toro O. Resultados de un estudio prospectivo de quimioprolifaxis con Mitomicina C y BCG

- alternadas. Respuesta completa, recidivas, progresión. Arch Esp Urol.1996; 49: 689-692.
- 27.** De La Concepción Gómez O, Caravia González I, Sago R. y cols. Cistectomía parcial y cáncer vesical. Rev Cub Cir.1997; 36(1):47-52.
 - 28.** Ojea Calvo A, Rodríguez Alonso A, Pérez García D y cols. Tumores del TUS. metacrónicos subsiguientes a T.V.S. Actas Urol. Esp. 2000; 24:31.
 - 29.** 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.
 - 30.** Alexandroff A, Jackson A, Odonnell M. BCG Immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. Lancet.1999; 353: 1689-1694.
 - 31.** Gómez Sampera A, Osorio V. Recurrencia y progresión en los T.V.S. después del tratamiento inicial. Rev Cub Cir. 1998; 37 (1) 35-40.
 - 32.** 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.
 - 33.** Huguet Pérez J, Regalado Paresa R. y cols. Carcinoma transicional de vejiga. Comportamiento en adultos jóvenes. Arch Esp Urol.1996; 49:607.
 - 34.** Ardelt P, Bohle A. Molecular aspects of bladder cáncer. Gene therapy of bladder cancer. Eur Urol. 2002; 41(4):372-381.
 - 35.** Goess C, Muller M, Straub B. y cols. DNA alterations in body fluids as molecular tumor markers for urological malignancies. Eur Urol. 2002; 41(1):668-676.

36. 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.
37. Moreno Sierra J. Biología molecular del carcinoma vesical. *Arch Esp Urol.*1998; 57: 855-866.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Lattime EC, Gomella LG. Urine bladder carcinoma cell present antigen to BCG specific TCD4 cells. *Cancer Res.*1992; 52:42-44.
42. Kamat AM, Lamm D. Inmunotherapy for bladder cancer. *Curr Urol. Rep.* 2001; (1):62-69.
43. Martínez E, Morpote J. Marcadores tumorales del cáncer vesical. *Med. Clin. (Barcelona)* 2000; 114: 378-382.
44. Fellows GJ, Parmar MKB, Gricor K. y cols. Marker tumors response to Evans and Pasteur BCG in multiples recurrent pta and pt1 bladder tumors. Report from medical council subgroup in superficial bladder cancer. *Br J Urol.*1998; 69:147.

45. Bhole M, Fortsch H, Golda S. Tratamiento de mantenimiento con BCG en los T.V.S. Comunicación personal. Namibia, Africa; 2002.
46. Brossman, SA. Experience with BCG in patients with superficial bladder cancer. J Urol.1982; 28: 27-36.
47. Netto N.R, Lemus N.G. A comparison of treatment methods for prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors.J Urol.1983; 129: 33.
48. Boccon-Gibod, L. Primary carcinoma in situ (CIS) of the urinary bladder diagnosis and management. Eur Urol.1999; 35:6-9.
49. 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.
50. Aljada TS. Mycobacterium Bovis BCG causing vertebra osteomyelitis (Potts disease) following intravesical BCG therapy. J Clin Microbiol.1999; 37 (6)2106-108.
51. Han DP. Endophthalmitis from Mycobacterium bovis after intravesical BCG injections for bladder carcinoma. Am J Ophthalmol.1999 Nov; 128 (5):648-650.
52. Gotre M. Hepatitis in disseminated BCG infections. Can J Gastroenterol. 2000; 14 (4):333-336.
53. 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.

- 54.** Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin.Surg.Oncol.*1997, Sept, 13(5):291-298.
- 55.** Takashi M, Wakai K, Hattori T. y cols. Multivariate evolutions of factors affecting recurrence, progression and survival in patients with superficial bladder cancer treated with BCG (Tokyo 172 strain) significance of concomitant CIS. *Int Urol Nephrol.*2002; 33: 41-47.
- 56.** Reyes S. *Etica Médica. Index médico, Cuba; 2002.*
- 57.** Chen J.L. Surveillance of upper urinary tract transicional cell carcinoma: The role of the ureteroscopy retrograde, pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol.* 2000; 164:1901.
- 58.** Dirección Nacional de Estadística, Anuario estadístico MINSAP. Cáncer vesical, Habana, Cuba; 1998.
- 59.** Brausl M, Collete L, Kurt K. y cols. Variability in the recurrence rate at first follow up Cystoscopy after TUR in stage Ta-T1. *Eur Urol.* 2002; 41(5):523-531.
- 60.** Autores cubanos. Texto básico de Urología. Carcinoma transicional de vejiga. 93-96; 1990.
- 61.** Valls Pérez O. y cols. Atlas de ultrasonido diagnóstico, La Habana. Cuba; 1992.
- 62.** Krahn M. Principles of economy in surgery. *World J Surg.*1999; 23(12):1242-1248.
- 63.** Ministerio de Salud Pública de CUBA (MINSAP). La incidencia del cáncer en Cuba. Registro nacional de Oncología; 1998.

- 64.** Messing EM, Catalona W. Urothelial tumor of the urinary tract. In Campbell Urology. 2337. 7ma. Edition, U.S.A; 1998.
- 65.** 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.
- 66.** Alcaraz A, Talbot R y cols. Vesical tumors in patients under 25 years of age. Eur Urol.1991; 20:133-136.
- 67.** Jemni L, Hassine F. y cols. Los tumeurs de vessie chez le sujet de moins de 40 ans. J D Urologie. 1992:207-210.
- 68.** Madrid García FJ, Parra Muntelier L, Rivas Escudero JA. Carcinoma vesical de células transicionales en pacientes menores de 40 años. Arch Esp Urol.1998 ; 51(10):991-994.
- 69.** Culine S. The present and future of combination chemotherapy in bladder cancer. Semin Urol 2002; 29:32-39.
- 70.** 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.
- 71.** 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.
- 72.** Cheng L, Cheville JC, Neumann RM. y cols. Flat intraepithelial lesions of the urinary tract. Cáncer. 2000; 88:625-630.

- 73.** Sarmina I, Reshick M. Intravesical bacillus Calmette Guérin therapy for in situ transicional cell carcinoma involving prostate urethra. *J Urol.*1989; 853-857.
- 74.** Chandhary KS, Lu QL. y cols. Expression of bcl-2 and P53 proteins in schistosomiasis associated transicional and squamous call carcinoma of urinary bladder *Br Urol.*1997; 78:79.
- 75.** Alvarez Kindelán J, López Beltrán, A, Reguira Tapia MJ. Biología molecular en el cáncer vesical. *Actas Urol.*2000; 53:30.
- 76.** Rivas del Fresno M, Salas Bustamente A, Suárez González JA. Análisis de ploidía de ADN y fases del ciclo celular por cistometría de flujo en el lavado vesical. *Arch Esp Urol.*2000; 53:29-36.
- 77.** Halechml S, Linn JF, Amiel JE. y cols. Urinary cytology tumour markers and bladder cancer. *Br J Urol.*1998; 82:647-650.
- 78.** Stein J.P, Grossfeld G, Finsberg D y cols. Prognostic markers in bladder cancer: a comtemporary review of the literature. *J Urol.*1998; 160:645-651.
- 79.** Droller MJ. Editorial Markers in bladder cancer, issues to consider. *J Urol.*1998; 160: 2009-2011.
- 80.** Serreta V, Lopres TD, Vasile P. y cols. Urinary NMP22 for the detection of recurrence after TUR of transicional cell carcinoma of the bladder: Experience on 137 patients. *Urology* 1998; 52: 793-796.
- 81.** 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.

- 82.** 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.
- 83.** 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.
- 84.** Del Nero A, Expósito N, Curro A. y cols. Evaluation of urinary level of NMP22 as a diagnostic marker for stage Pta-Ptl bladder cancer comparison with urinary cytology and BTA test. *Eur Urol.*1999; 35:93-6.
- 85.** Stampfer D, Cappinoto G, Rodríguez J y cols. Evaluation of NM-P22 in the detection of transicional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 1999; 35: 131-42.
- 86.** 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 transicional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.*1999; 35: 13-18.
- 87.** 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.
- 88.** Liu MC, Gelman EP. P53 gene mutations case study of a clinical marker for solid tumors. *Semin Urol.*2002; 29:246-257.

89. 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, 52-55.
90. Iravi J, Desgranchamps F, Millet C. y cols. BTA stat and BTA trak: A comparative evaluation of urine testing for the diagnosis of transicional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol.1999; 35: 89-91.
91. 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.
92. Gutiérrez JL, Rebollo M. Suárez, F. Estudio comparativo entre el BTA stat test NMP22 y citología en el diagnóstico del cáncer vesical. Arch. Esp de Urol.2000; 53(1):21-27.
93. Rionda Sánchez A, Acosta Mier J, Torriente Pelayo J y cols. Thiotepa y recidiva del cáncer vesical. Arch Esp Urol.1987;6:425-432.
94. Kaasinen ES, Harju LM. Inhibition of natural interleukin 2 stimulated and BCG enhanced cytoto: JAMA 1968; 206 (12):2725-2726.
95. Pérez Castro E, Veenema RJ. The role of Thiotepa instilation in bladder tumor. Club urológico español de tratamiento oncológico (CUETO); 2000.
96. Mitchell RJ. Intravesical Thiotepa in the treatment of transicional cell bladder carcinoma J Urol.1971; 42 (12):185-188.
97. Blom BR. Interferon and the inmune system.Nature1980; 2841:593-95.
98. Jones H, Swinney J. Thiotepa in the treatment of tumors of bladder. Lancet. 1961; 16-18.

- 99.** Pérez Castro E. Inmunoterapia en el carcinoma vesical superficial. Trabajo del Servicio de Urología, Hosp.Universitario La Paz, Clínica la Luz, España; 1995.
- 100.** Fundación Puigvert. BCG y Radioterapia. Compatibilidad de dos tratamientos conservadores frente al cáncer vesical. Barcelona España; 1998.
- 101.** Lamm D, Thor D, Harris S. y cols. BCG in the treatment of superficial bladder cancer. J. Urol.1980; 124:38-41.
- 102.** 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.
- 103.** 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.
- 104.** 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.
- 105.** 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.
- 106.** Lamm D. BCG in perspective advance in the treatment of superficial bladder cancer. Eur Urol.1995; 27 (suppli 1): 2-8.

- 107.** Corti D, Rivera P, Aviles J. y cols. Profilaxis del cáncer vesical superficial con un mg. de BCG endovesical comparando con otras dosis. Rev Med Chile.1998; 115: 480-485.
- 108.** Grinberg AI, García CM, Xochipiltecate MJ. Dosis bajas de BCG en el tratamiento del cáncer vesical superficial de vejiga. An Med Asoc Med. Hosp. ABC. 1995; 40 (3):98-102.
- 109.** Rivera P, Orio M, Hinostroza J. y cols. Nuestra experiencia con instilaciones de un mg. de BCG en cáncer vesical Etapa 1. Investigación de la unidad de Urología. Universidad de la Frontera de Temuco; 1998.
- 110.** Lamm D., Thor D, Harvis S. y cols. BCG immunotherapy of superficial bladder cancer. J. Urol.1980; 124: 3841-3846.
- 111.** Camano F, Pink, C, Kerr D y cols. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical BCG. Amer Soc Clin Oncol.1980: 21: 359-360.
- 112.** 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
- 113.** Kavousi L, Brown E, Ritchey J. y cols. Fibronectina mediated Calmette Guerin attachment to bladder mucosa. J Clin Invest.1990 85:62-67.
- 114.** 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.
- 115.** 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.

116. Baccini J, Lev Z, Engelten D. y cols. Penile edema and ulceration after intravesical instillation with BCG. *Urology*. 1996; 47:932-934.
117. 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.
118. Herranz Amo F. Seguimiento de los pacientes con cáncer vesical tratados mediante cistectomía radical. *Actas Urol*. 2000; 24:144-150.
119. Albarrán J, Imbert F. Les tumors du rein. Paris, 1903:452.
120. Fundación Puigvert. Cistectomía radical en tumores vesicales superficiales en la era del BCG. Barcelona, España; 2000.
121. World Wide Hospital. Instituto Europeo de Medicina Virtual. Cáncer de Vejiga, 2000.
122. Zudaire JJ. Clínica Universitaria de Navarra. Cáncer vesical. España; 2002.
123. Kim J, Steinberg G. The limits of BCG for carcinoma in situ of the bladder. *The Journal of Urology*, 2001; 165: 745-756.
124. Losa A, Hurlé R, Lembo, A. Low doses of BCG for carcinoma in situ of the bladder: Long term results. *The Journal of Urology*. 2000; 163-168.
125. Griffiths TRL, Charlton M, Neal D. Treatment of CIS with BCG without maintenance. *The Journal of Urology* 2002; 167:2408-2412.

- 126.** 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.
- 127.** Lodish H, Berk A, Zipursky S. y cols. *Molecular cell biology*. 4th. Ed. W.H. Freeman and Co. New York; 1999.
- 128.** Janeway Charles A, Travers P, Walport M. y cols. *Inmunobiología*. 5th. Ed. Garland Publishing. New York. London; 2001.
- 129.** Haley J, Young D, Alexandroff A. y cols. Enhancing the immunotherapeutic potential of mycobacterium by transfection with tumor necrosis factor alfa. *Inmunology* 1999; 96:114-121.
- 130.** 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.
- 131.** 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.
- 132.** Tierney L. *Current medical diagnosis and treatment*. Recommended doses for the initial treatment of TB. 304-305. 4th.edition International, U.S.A; 2002.
- 133.** British Medical Association. *British National Formulary*, 427, UK; 2002.

- 134.** Robbins A. Pathologic Basis of Disease. Sixth edition, Bladder cancer. W.B. Saunders Company, U.S.A.; 1999.
- 135.** Broders AC. Malignancy Grades Surg. 1922; 75, 574-576.
- 136.** Dukes J, Masino E. Histological Grades. Brit J Urology. 1949, 21, 273-5
- 137.** Pugh A. Grades in Pathology. Br J Urology. 1957; 29, 222-224.

PROCEDERES DE REVISION

8. CAPITULO VII. PROCEDERES DE REVISION

8.1 DICTAMEN DEL CONSEJO CIENTIFICO DE LA FACULTAD DE MEDICINA 10 DE OCTUBRE (Presidente Profesor Dr. Alonso Chill)

A: COMISION DE GRADOS CIENTIFICOS

8 Sept. 2002

DE: CONSEJO CIENTIFICO FAC. MED. 10 OCTUBRE

ASUNTO: GRADO CIENTIFICO

Compañero:

El Consejo Científico de la Facultad de Medicina 10 de Octubre en su sesión ordinaria de Septiembre 2002, se reunió para analizar y revisar desde el punto de vista científico metodológico, el trabajo de Tesis para optar por el Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas del Profesor Titular Dr. Armando Iturralde Codina con el título de “El bacilo de Calmette y Guérin como tratamiento adyuvante en tumores vesicales superficiales utilizando dos pautas terapéuticas”, llegando a la conclusión que dicho trabajo investigativo, reúne los requisitos exigidos para optar por el Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. O. Alonso Chill

Doctor en Ciencias Médicas

Presidente Consejo Científico

Facultad de Medicina 10 de Octubre.

**8.2 DICTAMEN DE LA COMISION DE ETICA MEDICA DEL HOSPITAL
DOCENTE CLINICO QUIRURGICO 10 DE OCTUBRE. (Presidente Profesor
Dr. Durades)**

DICTAMEN # 1 del 12 Sept. 2002 Hora 11 a.m.

COMISION DE ETICA MEDICA

Basados en la resolución ministerial 110 en el resuelvo 5to. de esta Resolución de 1997 del MINSAP, la Comisión de Etica Médica del Hosp. Docente C. Q. Diez de Octubre, reunidos en sesión ordinaria, analiza y somete a la consideración de sus miembros el trabajo de Tesis para optar por el Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas titulado “El bacilo de Calmette y Guerin como tratamiento adyuvante en tumores vesicales superficiales utilizando dos pautas terapéuticas” del Profesor Titular Dr. Armando Iturralde Codina, Especialista de 2do. Grado en Urología y jefe del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina 10 de Octubre.

Después del análisis realizado llegamos a la siguiente conclusión:

Que el trabajo científico señalado ha sido llevado de acuerdo con los principios éticos y bioéticos que se exigen, por lo que consideramos el Dictamen Aprobatorio para constancia en su Investigación Médica.

Dr. Ismael Durades Guillot

Presidente de la Comisión de Etica

Hosp. Docente C.Q. 10 de Octubre.

C/C. Consejo Científico

**8.3 DICTAMEN DE LA COMISION METODOLOGICA DE LA FACULTAD DE
MEDICINA 10 DE OCTUBRE. (Presidente Master Pedagogía Lic. G. Prieto)**

A COMISION DE GRADOS CIENTIFICOS

DE COMISION METODOLOGICA FAC. MEDICINA 10 DE OCTUBRE

ASUNTO: Tesis de Grado para Doctor en Ciencias Médicas

Se recibe en nuestra Comisión el trabajo científico titulado “El bacilo de Calmette Guerin como tratamiento adyuvante en tumores vesicales superficiales utilizando dos pautas terapéuticas” del Profesor Titular Dr. Armando Iturralde Codina, Jefe del Departamento de Cirugía de la Fac. Medicina Diez de Octubre para ser analizado al optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Desde el punto de vista metodológico, el trabajo está acorde con las líneas de metodología de la investigación y los lineamientos aplicados del proyecto CITMA sobre los estudios y materiales científicos, por lo que consideramos que la investigación esta apta para ser valorada para el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Fraternalmente,

Lic. Gerardo Angel Prieto

Master en Pedagogía Oct 2/2004

CRITERIO DE EXPERTOS

8.4 CRITERIO DE EXPERTOS

Profesor Dr. en C. Médicas C. Muñiz, Anatomía Patológica

Profesor Dr. en C. Médicas O. Olivera, Cirugía General

Profesor Dr. en C. Médicas V. Osorio, Urología

Profesora Consultante Dra. Blanca Blanco, Laboratorio Clínico

Profesora Dra. Ana María Torres Lima, Inmunología

Servicio Uro-oncológico (Hospital Oncológico)

CARACTERIZACION DE LOS EXPERTOS: (Requisitos exigidos)

- a) Ostentar el grado científico de Dr. en Ciencias Médicas.
- b) Tener categoría docente de Profesor Titular, Auxiliar o Consultante
- c) Ser especialista de 2do. Grado
- d) Haber trabajado más de 15 años en la Docencia o la Investigación

PREGUNTAS FUNDAMENTALES FORMULADAS A LOS EXPERTOS:

1. Valoración del uso del BCG en los enfermos con TVS.
2. Opinión de la confección y valor científico-metodológico del trabajo.
3. Experiencia cubana con la utilización del BCG endovesical producido en Cuba desde 1988. (Ver Profesor Dr. Vicente Osorio, Pág. 148)

**OPINION DE EXPERTO AL TRABAJO DE TESIS PARA ASPIRAR
AL GRADO CIENTIFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS
“EL BACILO DE CALMETTE GUERIN COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE
EN TUMORES VESICALES SUPERFICIALES’.**

AUTOR: DR. ARMANDO ITURRALDE CODINA

Opino que el trabajo presentado por el autor cumple con los objetivos que se trazaron al planear la investigación y reúne los requisitos para alcanzar el grado científico que se propone el aspirante, ya que nos encontramos frente a los resultados de un trabajo investigativo en el que se evalúa una tecnología, para el tratamiento de un grupo de pacientes, empleando el método científico y los principios éticos recomendados según las normas internacionales empleadas con estos fines. La bibliografía consultada es amplia y tiene un nivel adecuado de actualización. Las Tablas y Gráficos son ilustrativos, así como los Anexos, que recogen informaciones adicionales de gran utilidad para la comprensión del trabajo.

Por todo lo anterior, considero que el documento puesto a mi consideración, reúne los requisitos exigidos para cumplir las formalidades necesarias en el ejercicio de Aspirantura al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Dra. Ana María Torres Lima

Especialista de 2do.Grado en Inmunología

Hosp. Clínico Quirúrgico 10 de Octubre

12 Septiembre 2002

CRITERIO DE EXPERTOS

Se analiza el trabajo científico del Profesor Titular Dr. Armando Iturralde Codina sobre el Tema del BCG como tratamiento adyuvante en los tumores vesicales superficiales para optar por el Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Es nuestro criterio que se trata de un excelente trabajo científico desarrollado con una depurada rigurosidad metodológica.

En él se plantean cinco objetivos fundamentales para demostrar el uso del BCG en TVS, el cual utiliza un material y método basados en el estudio de 90 pacientes aplicando el tratamiento endovesical con BCG en dos programas de tratamientos de 6 y 12 meses de duración y para ello usa métodos estadísticos variados como el Chi Cuadrado, la Prueba de la Homogeneidad y la Prueba de la Independencia, Kaplan Meier, t de Student en las tablas seleccionadas.

Los Resultados y Conclusiones obtenidos son demostrados en forma clara y concluyente con resultados positivos, no solo desde el punto de vista científico sino también del económico.

El autor a través de una larga y minuciosa revisión de la bibliografía y de haber utilizado múltiples tratamientos, adopta en esta entidad el uso del BCG con el cual logra demostrar en forma convincente los objetivos de su trabajo.

En este minucioso estudio, él señala las contraindicaciones en el uso del BCG, así como su toxicidad.

Luego de exponer los resultados en forma exhaustiva a través de descripciones, tablas y gráficos además de fotos histológicas y macroscópicas concluye en ocho acápite su trabajo, no sin antes señalar un grupo de recomendaciones muy atinadas y provechosas con el objetivo de enriquecer el trabajo sobre una patología frecuente y grave.

Es nuestra opinión que estamos ante un trabajo científico investigativo basado en un tratamiento en el cual el autor ha demostrado su eficacia en los casos tratados, por lo que considero que este trabajo esta apto para optar por el grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas

Dr. César R. Muñíz Ruiz

Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Consultante ISCMH

Espec. 2do. grado A. Patológica

A COMISION DE GRADOS CIENTIFICOS:

ASUNTO: CRITERIO DE EXPERTOS

El trabajo de tesis del Dr. Armando Iturralde Codina, expresa un alto grado de desarrollo de nuestro sistema de salud. Analizamos los resultados de esta investigación y por su alto nivel científico comparado a reportes de otros países opinamos, que es un gran aporte a la prolongación de la sobrevivencia de los pacientes portadores de tumores vesicales superficiales. La muestra de 90 pacientes tratados en el último quinquenio con un programa de tratamiento de pautas largas y cortas con respuesta de pocas recidivas en la larga con la administración del BCG endovesical, permite arribar a las conclusiones que responden a los objetivos trazados.

El ahorro económico es muy importante en esta etapa del período especial y el consentimiento informado muy útil en este estudio garantizado por amplia experiencia internacional en la literatura revisada, además *de la producción en nuestro país del BCG oncológico*, por lo que es nuestro criterio por todo lo expresado que el trabajo puede optar por el grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas

Dr. Osvaldo Olivera Sandoval

Doctor en Ciencias Médicas

Profesor Titular. ISCMH

Espec. 2do. grado Cirugía General

2 de Sept. 2002

Pregunta: CRITERIO DE EXPERTOS

Estimado Profesor: Desearía conocer la experiencia de los Urólogos en el tratamiento adyuvante con BCG en tumores vesicales superficiales. Gracias por su atención

Respuesta:

El empleo del BCG en forma de instilaciones vesicales en los tumores superficiales de la vejiga, se usa internacionalmente desde hace muchos años, pero algunas reacciones secundarias y el empleo de algunos citostáticos hicieron que se abandonara. Haces uno 15 a 20 años, con el empleo de formulas mucho más eficaces y sin las reacciones secundarias volvió a utilizarse de nuevo. **En Cuba, con la colaboración del Dr. Mario Álvarez, del Instituto Finlay, se logró hacer una solución con una Cepa de BCG** mucho menos tóxica y ha sido la que hemos empleado hasta hace poco a las dosis de 160 mg. semanal, durante 6 semanas y después instilaciones mensuales hasta 12 meses Hemos obtenido buenos resultados. El Prof. Cavdevila y el Dr. Adolfo García han trabajado y publicado sobre este tema. Adolfo hizo su tesis de grado sobre el. Pero recientemente han salido trabajos en donde sugieren que una disminución de la dilución del BCG es superior a las dosis antiguas y no tienen las complicaciones anteriores, por lo que desde hace 1 año más o menos se está empleando la mitad de la dosis, es decir 80 ml. semanales durante 6 semanas y después 80 mg. mensuales durante 12 meses y nos ha ido bastante bien. **El BCG para instilación vesical se produce en Cuba, en el Instituto Finlay y lo único que hay que hacer es solicitarlo oficialmente.** Te agradezco mucho la pregunta.

Saludos, Osorio.

2002-08-09 Vicente Osorio Acosta

A COMISION DE GRADOS CIENTIFICOS I.S.C.M.H.

CRITERIO DE EXPERTOS

Se analiza el presente trabajo sobre el BCG como tratamiento adyuvante en los tumores vesicales superficiales del Profesor Dr. Armando Iturralde Codina de la Facultad de Medicina 10 de Octubre para optar por el grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas.

En este tratamiento se intenta estimular los fenómenos autoinmunes y combatir así a las células tumorales, evitar la aparición de metástasis y mantener una vida útil en este tipo de enfermos.

Se postula que el BCG actúa primordialmente sobre el SER activando las células T produciendo Linfocinas, por lo que pueden retardar la aparición de células tumorales y disminución del tamaño del tumor.

Su principal acción en general es, estimular los Linfocitos T, las células asesinas naturales (NK) y de esa forma destruir las células neoplásicas de forma inespecífica. Además el BCG puede activar la acción destructiva de los macrófagos, la formación de granulomas y estímulos enzimáticos que actúan sobre las células tumorales.

Basado en estos elementos el autor del trabajo ha desarrollado su investigación y ha obtenido buenos resultados demostrando una vía alternativa eficaz en el tratamiento de esta entidad, por lo que pensamos que esta investigación es de utilidad con el tratamiento largo de 12 meses aplicado, por lo que recomendamos se analice para aplicar en otros servicios de

Urología a nivel nacional donde aún, por diferentes causas no se esta utilizando.

El trabajo analizado considero por su importancia, en una enfermedad frecuente de evolución imprecisa, debe ser considerado como bueno para optar por el grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Dra. Blanca Blanco

Profesora Principal y Consultante

Hematología-Inmunología

Fac. Medicina 10 de Octubre

A COMISION DE GRADOS CIENTIFICOS

24 Sept.02

DE GRUPO UROONCOLOGICO (HOSP. ONCOLOGICO)

ASUNTO: CRITERIO DE EXPERTOS

A solicitud del Profesor Dr. Armando Iturralde Codina del Hospital Docente Clínico Quirúrgico Diez de Octubre se realiza en nuestro colectivo la revisión y valoración del trabajo científico titulado “BCG como tratamiento adyuvante en los tumores vesicales utilizando dos pautas terapéuticas” para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Consideramos el trabajo de gran utilidad y beneficio para los pacientes afectos de esta entidad, lo cual se demostró en los 90 casos del estudio con resultados satisfactorios en la muestra estudiada, además avalamos con nuestra experiencia uro-oncológica la efectividad del medicamento utilizado en este trabajo.

La revisión bibliográfica es extensa y actualizada sobre el tema tratado, comparando sus casos con los de la bibliografía internacional.

Por todo lo anterior, es criterio de nuestro colectivo que el trabajo analizado esta apto para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas.

Dr. Jorge González

Jefe Serv. Uro-Oncología

Espec. 1er. Grado Urología

Dr. Celestino Laborit

Espec. 1er. Grado Urología

Dr. Antonio Bouzó

Espec. 1er. Grado Urología

ANEXOS

8.5 ANEXO 1. RECOLECCION DE DATOS (Planilla)

FORMULARIO DE ENCUESTA AL PACIENTE

NOMBRE DEL ENFERMO

EDAD

SEXO

COLOR DE LA PIEL

INICIO DEL TRATAMIENTO

PROGRAMA CORTO

PROGRAMA LARGO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TAMANO DEL TUMOR

TUMOR ÚNICO

TUMOR MÚLTIPLE

UBICACIÓN DEL TUMOR

GRADO HISTOLÓGICO

ESTADÍO

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS ANTES DEL BCG

TOXICIDAD

CISTOSCOPIÁS

ULTRASONIDOS

RECIDIVAS

PROGRESIÓN

PACIENTE VIVO. SUPERVIVENCIA

PACIENTE FALLECIDO. CAUSAS

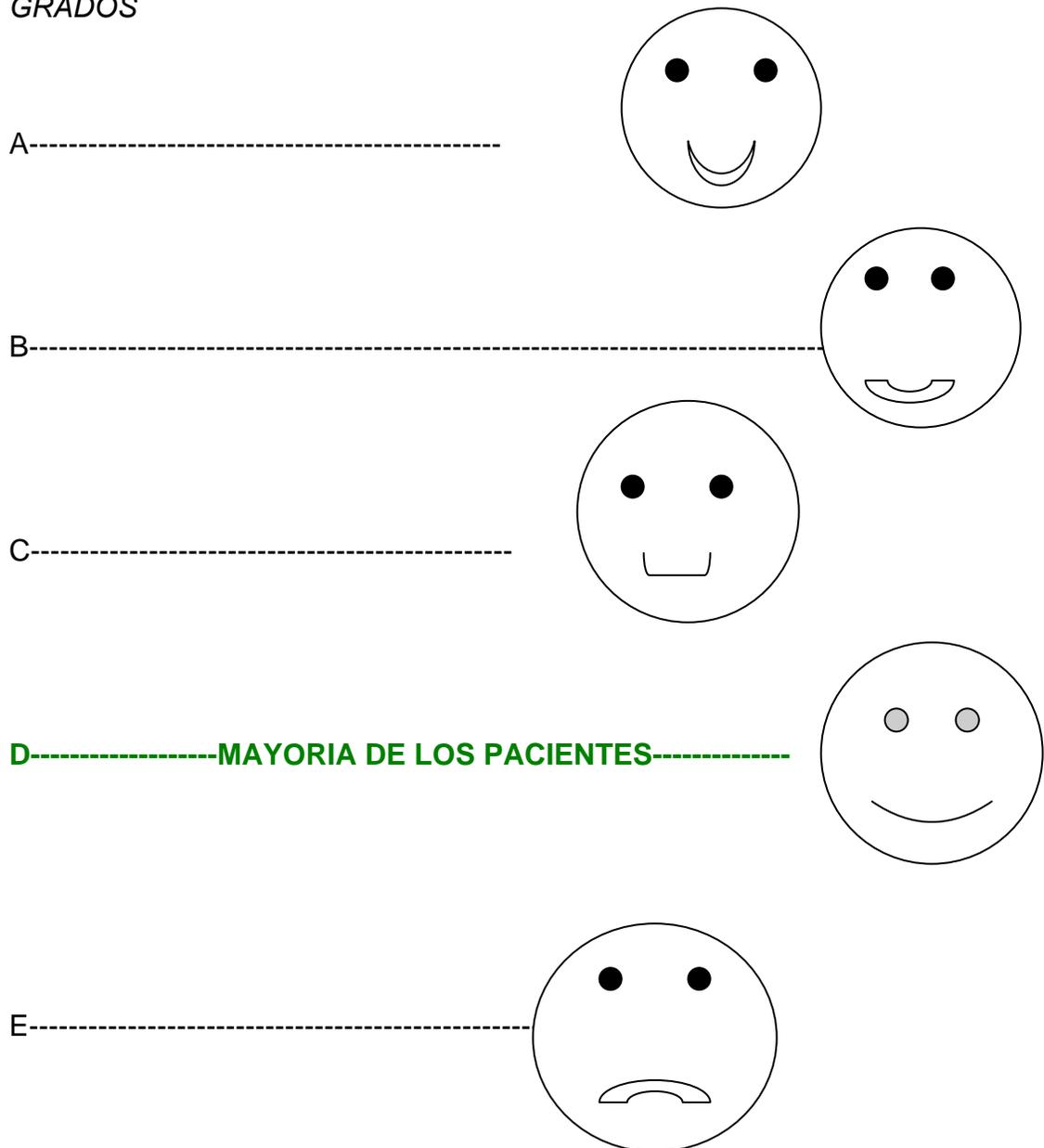
ABANDONO DEL TRATAMIENTO

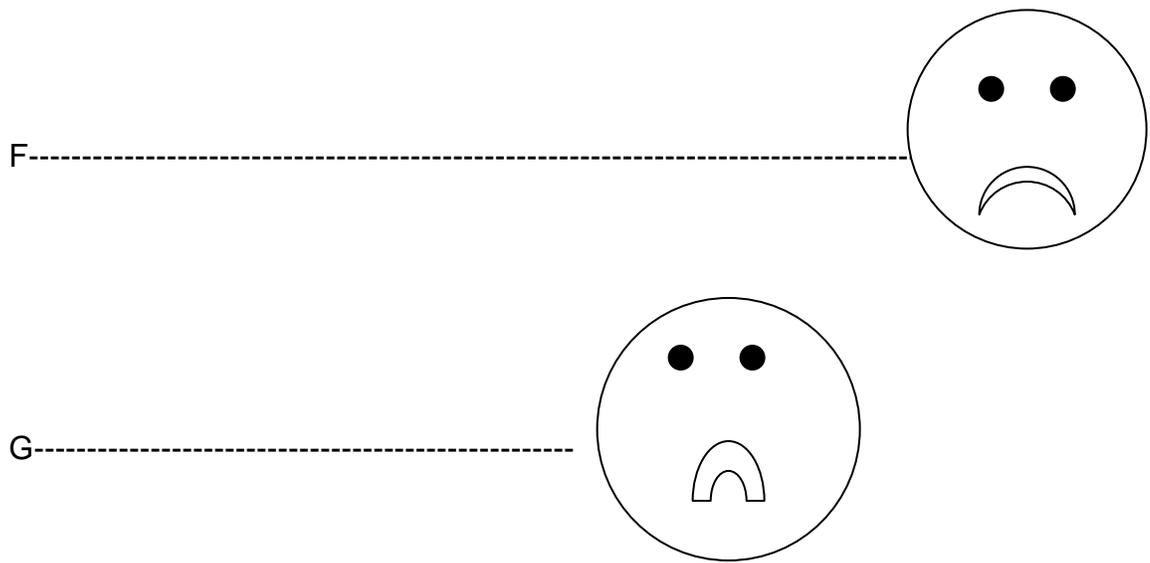
FINAL DEL TRATAMIENTO

8.6 ANEXO 2. ESCALA DE BIENESTAR DE LAS CARAS VISUAL
ANALOGICAS. ESCALA DE Z.E.W. SOBRE CALIDAD DE VIDA.

ESCALA DE BIENESTAR DE LAS CARAS VISUAL - ANALÓGICAS:

GRADOS





Como método psicológico para valorar la aceptación del método de tratamiento empleado *al mes de iniciado* el tratamiento utilizamos la “**Escala Visual de Bienestar**” donde constatamos que la mayoría de los enfermos incluidos en los dos programas de tratamientos, al solicitar su opinión sobre las molestias que ocasionan las instilaciones del BCG obtenían la *calificación de D*, ya que la mayoría de los entrevistados no manifestaban disgustos por las molestias propias de esta terapéutica y prefieren el tratamiento ambulatorio

La “*Calidad de Vida*” se evaluó por la *escala de Z.E.W.* que la clasifica en:

0: Actividad normal, **1:** Síntomas ligeros (Mayoría de los casos estudiados), **2:**

Síntomas tolerables 50% en cama, **3:** Síntomas intolerables con más del 50%

en cama, **4:** Muy enfermos con 100% en cama, **5:** Muerte. *La mayoría de*

nuestros enfermos clasificaron entre 0 y 1, lo cual refleja una aceptable calidad

de vida durante los meses bajo tratamiento con BCG.

8.7 ANEXO 3. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INMUNOTERAPIA CON BCG MEDIANTE INSTILACIONES ENDOVESICALES

Declaración del paciente: -----

O su representante-----

Carné de identidad -----

He autorizado al médico para que me ofrezca toda la información necesaria en relación con el proceso de mi enfermedad, al entender éste que me encuentro capacitado para comprenderla.

Se me ha explicado satisfactoriamente la naturaleza y propósitos de este tratamiento. También se me ha dicho los posibles riesgos, complicaciones y soy consciente de que no existen garantías absolutas de que el resultado del mismo sea el más satisfactorio.

He comprendido que en determinados enfermos diagnosticados de tumoración de vejiga que ha sido extirpada previamente mediante cirugía transuretral para intentar evitar la aparición de nuevos tumores, necesitan un tratamiento complementario consistente en la introducción en la vejiga a través de un sonda de un preparado especial elaborado con gérmenes atenuados de *Mycobacterium bovis* (Bacilo de la Tuberculosis). Con esto se desarrolla una reacción inflamatoria local que según los estudios realizados se asocia con una disminución de presentación de nuevas lesiones tumorales en la vejiga. El mecanismo exacto de ésta acción y las dosis más adecuadas no se conocen aún.

De igual forma se me ha informado y he comprendido que los RIESGOS Y COMPLICACIONES más importantes son:

Síntomas de vejiga irritativa como dificultad para orinar, micciones con mayor frecuencia que lo normal, aparición de sangre con la orina en general transitorios pero que a veces obliga a retrasar el tratamiento y a la administración de medicación tuberculostática.

Fiebre por lo regular transitoria que se suele controlar bien con antitérmicos.

Infección bacteriana asociada del tractus urinario que obliga a retrasar el tratamiento hasta su resolución (Cultivo de orina negativo).

Prostatitis granulomatosa, orquiepididimitis, obstrucción ureteral y absceso renal son complicaciones más serias que obligan a suspender el tratamiento y a tomar medicación para la Tuberculosis.

Erupción cutánea y o dolores articulares que si no ceden con antihistamínicos o antiinflamatorios obligarán a suspender el tratamiento y a tomar medicación para la tuberculosis.

Raramente se ha producido una reacción sistémica BCG consistente en una enfermedad granulomatosa generalizada que puede manifestarse mediante fiebre elevada, neumonitis, hepatitis u otras alteraciones orgánicas independiente del aparato urinario.

Este tipo de reacción puede ser grave y obliga a suspender el tratamiento de inmediato e iniciar medicación específica.

Igualmente comprendo que algunas complicaciones pueden requerir nuevas intervenciones para solucionarlas y la posibilidad de que cualquier complicación no controlable puede inducir a la muerte.

También he sido informado de que al tratarse de una medicación biocontaminante, la orina eliminada durante las 6 horas siguientes a la instilación deberá ser desinfectada con un volumen igual de una solución de hipoclorito sódico al 5% (Lejía doméstica sin diluir) manteniendo la mezcla durante 15 minutos antes de eliminarla.

Declaro SENTIRME SATISFECHO con la información recibida, que he entendido, se me ha permitido preguntar y se me han aclarado las dudas surgidas al leer el documento.

DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE EL TRATAMIENTO DESCRITO ANTERIORMENTE y las actuaciones complementarias que sean necesarias o convenientes durante la práctica del mismo a juicio de los profesionales que lo lleven a cabo.

FIRMA DEL PACIENTE

DECLARACIÓN DEL MÉDICO DR-----

He informado a éste paciente del propósito y naturaleza del tratamiento descrito arriba, de sus alternativas, de sus riesgos, consecuencias posibles y de los resultados que se esperan, así como de los cuidados posteriores normales.

Fecha y Firma del Médico

8.8 ANEXO 4. T. N. M.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CÁNCER (AJCC) 1999.

Comité estadounidense conjunto sobre el cáncer

To= No tumor primario evidente

Mo: No metástasis distancia

Tm=Tumores múltiples.

M1: Metástasis a distancia

Tx=No tumor visible ni precisable

Mx: ¿Metástasis a distancia?

Ta=Tumor limitado a la mucosa----- (TVS)

T1=Tumor hasta submucosa------(TVS) menor 2 cm.-----A ,

Tis=Carcinoma in situ o Flat tumor (CIS)---(TVS)-----O

T2a=Tumor hasta capa muscular superficial-----B-1

T2b=Tumor hasta capa muscular profunda de 2- 5 cm.

T3=Tumor invade tejido perivesical mayor de 5 cm.-----B2-C

T3a=Tumor microscópico.

T3b=Tumor macroscópico (Masa extravesical)

T4=Tumor hasta tejido vecino cualquiera-----D

T4a=Tumor invade próstata, útero y vagina.

T4b=Tumor invade pared pélvica y abdominal.

No=No ganglios regionales.

N1=Ganglios menores de 2 cm.

N2=Ganglios de 2 a 5 cm.

N3=Ganglios mayores de 5 cm.

Nx=Ganglios no confirmados.

ESTADÍO: Indica la extensión en que se ha diseminado el cáncer.

GRADO HISTOLÓGICO: Diferencia las células del tejido normal y calcula la velocidad de crecimiento del cáncer.

8.9 ANEXO 5. CERTIFICADO DEL TALLER SOBRE BCG 1996

8.10 ANEXO 6. APROBACION DEL CITMA, TABLAS Y GRAFICOS:

Se recibe en el Vicedecanato de Investigaciones de la Facultad Diez de Octubre la *aprobación del CITMA* para realizar la investigación sobre BCG como tratamiento adyuvante en los tumores vesicales superficiales en *Julio del año 2003*, la cual se me comunica en Octubre del mismo año a través del Decano *Profesor Dr. Ponce por E. Mail en Namibia, Africa ya que estaba cumpliendo misión internacionalista por el “Programa Integral de Salud” (PIS) en los años 2003 – 2004.*

TABLAS Y GRAFICOS

TABLA I

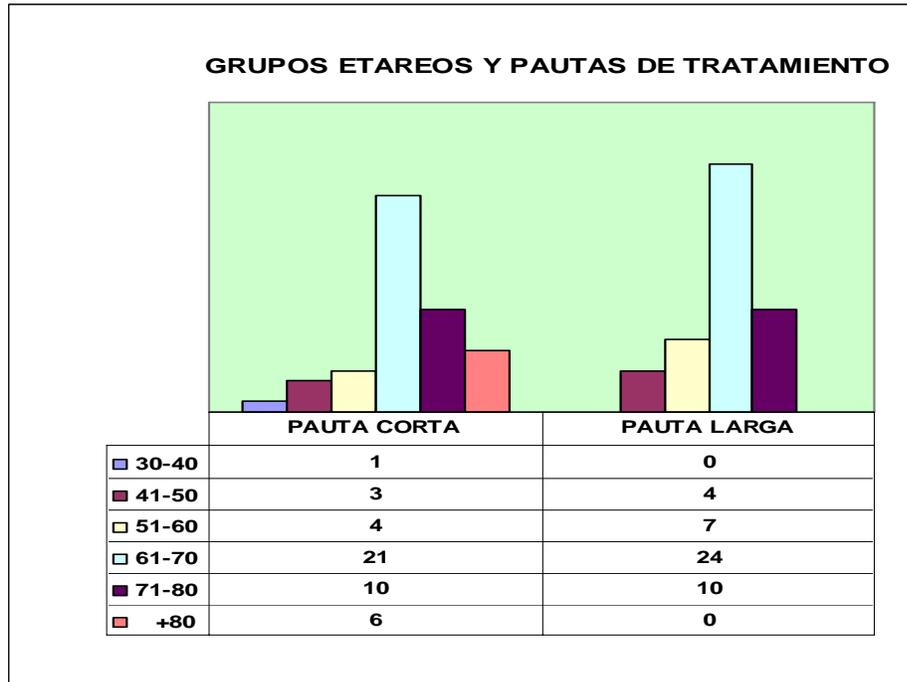
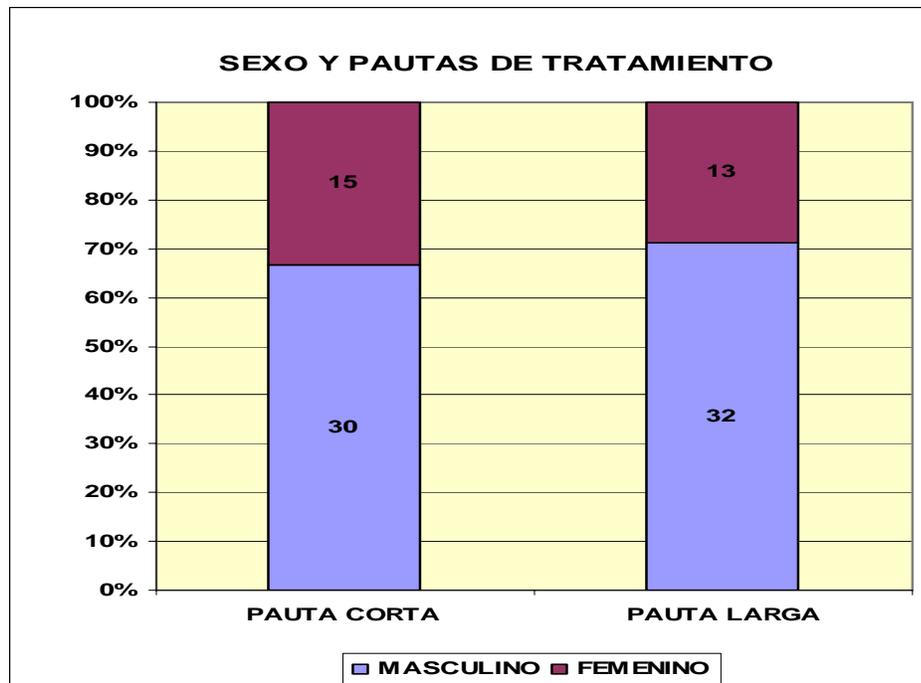


TABLA II



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

DISTRIBUCION Y COMPARABILIDAD SEGUN EDAD, SEXO Y GRUPO
Hospital C.Q. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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

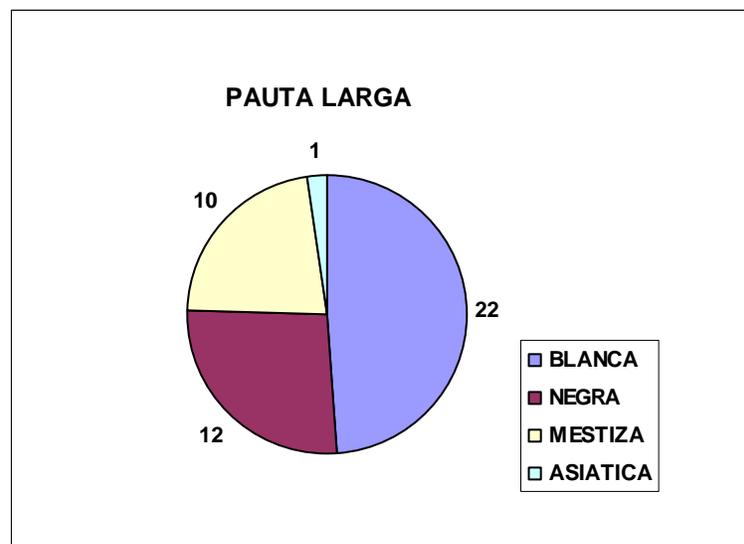
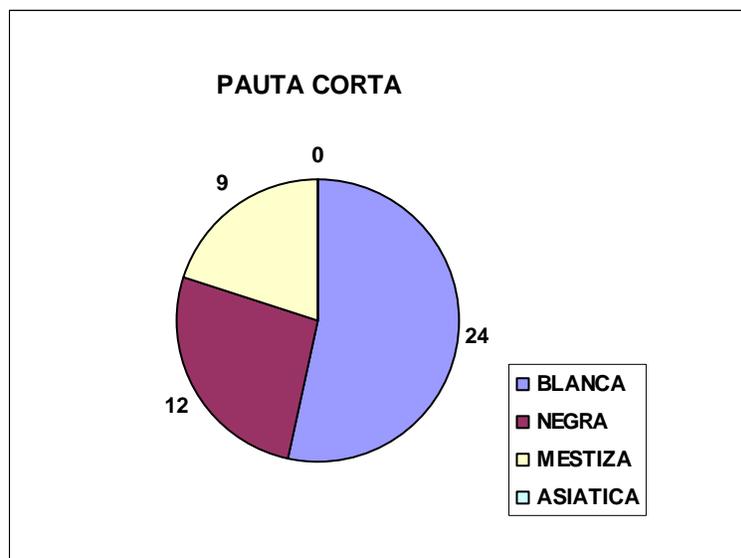
Criterio de la razón F modelo fijo una vía para una décima de medias entre grupos

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. DIEZ DE OCTUBRE

COMPARABILIDAD: COLOR DE LA PIEL CON GRUPO CONTROL, CORTA Y LARGA
Hospital C.Q. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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

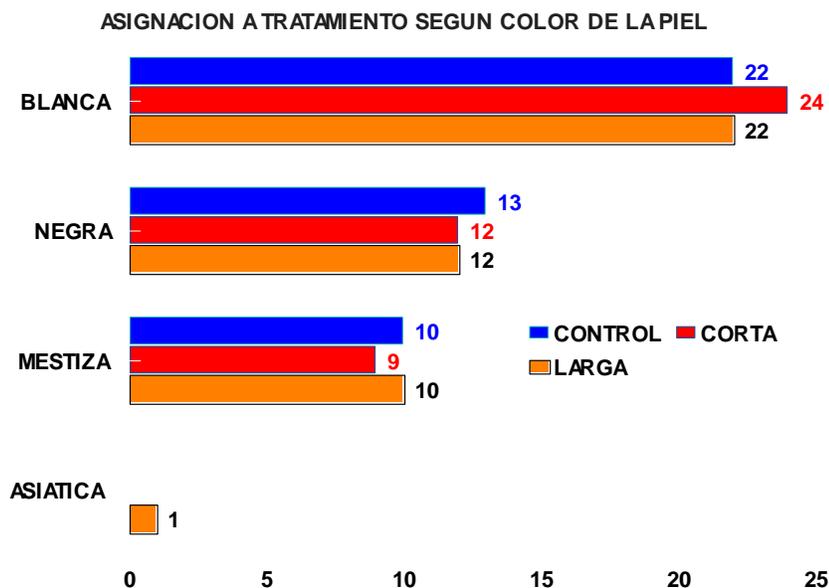
$\chi^2= 2,24$; $p= 0,8962$

TRATAMIENTOS SEGÚN COLOR DE LA PIEL

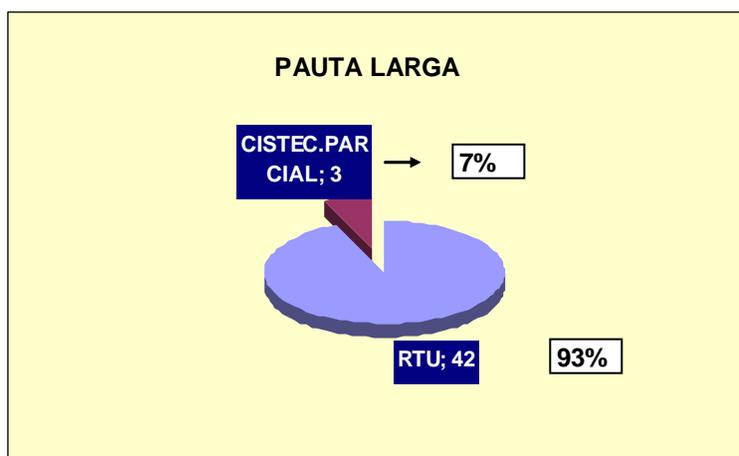
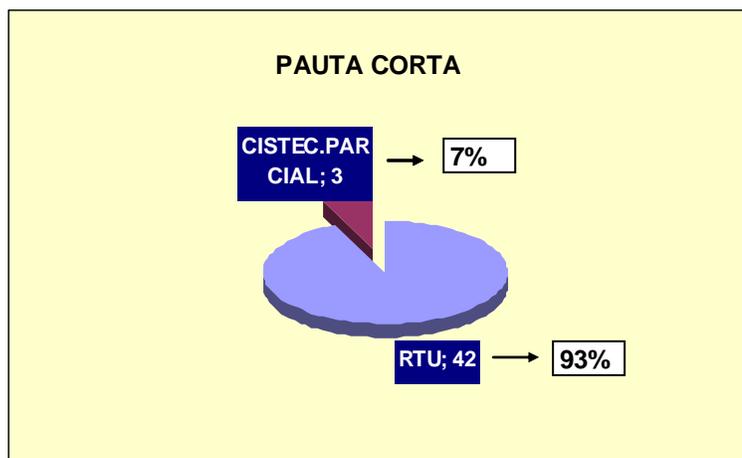
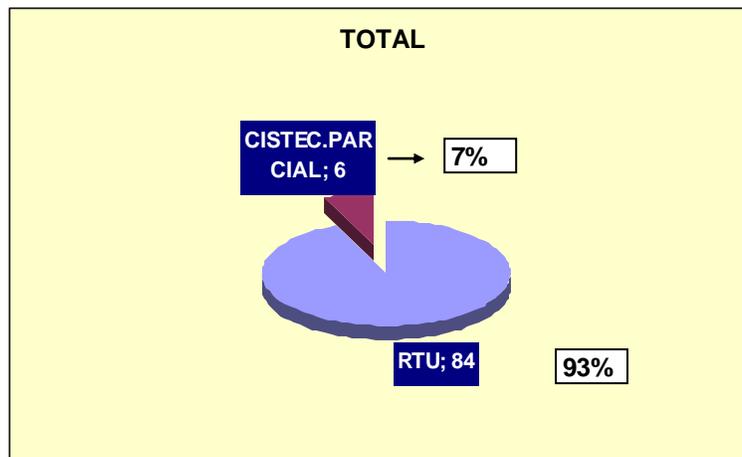
Hospital C.Q. Diez de Octubre

Ciudad Habana 2000

GRAFICO I



INTERVENCIONES QUIRURGICAS Y PAUTAS DE TRATAMIENTOS
TABLA IV



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

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS EFECTUADAS EN LOS 3 GRUPOS

Hospital C.Q. Diez de Octubre

Ciudad Habana 2000

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

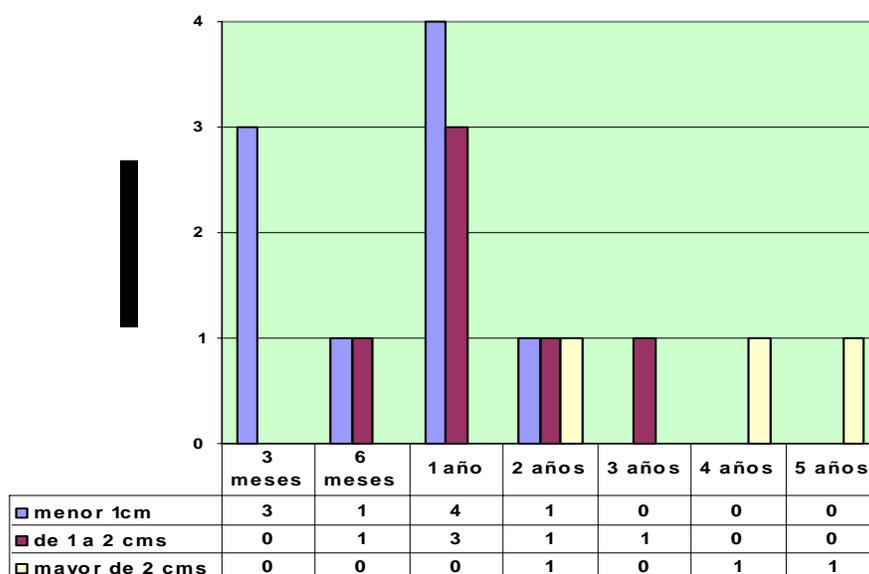
NOTA: % sobre el total de cada grupo

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

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

TABLA-V

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



18 RECIDIVAS

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

**TAMAÑO DEL TUMOR EN PACIENTES CON RECIDIVAS, SEGÚN PAUTA DE
TRATAMIENTO CORTA O LARGA.**

Hospital C.Q. "10 de Octubre"
Ciudad Habana 2000

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		////////	

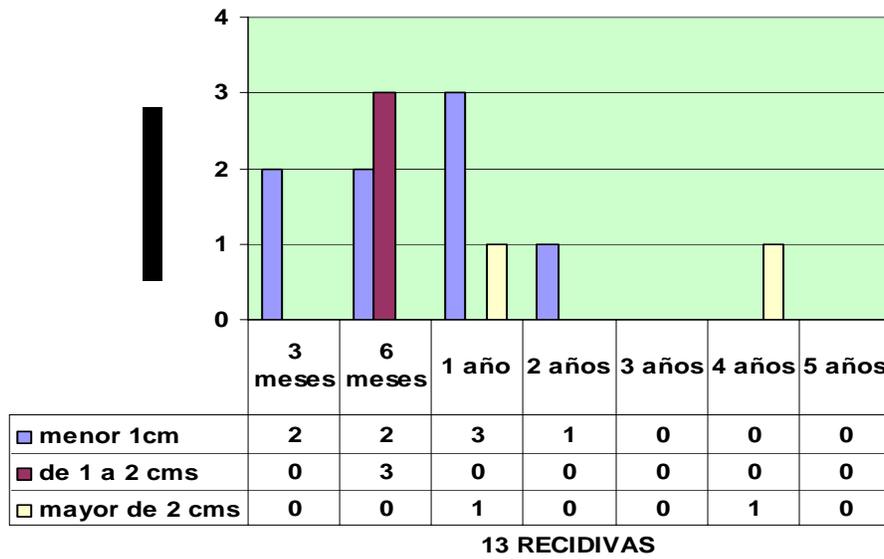
FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

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. Diez de Octubre

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

Hospital C.Q. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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	

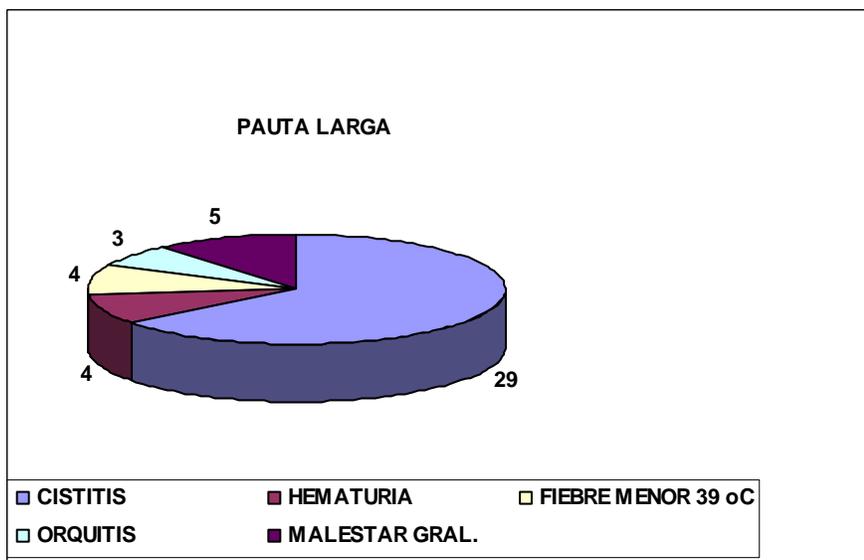
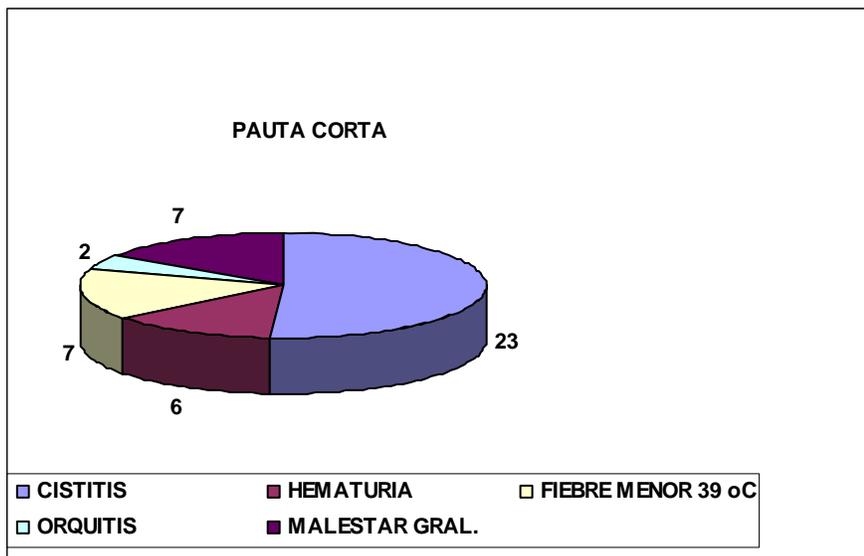
H (Kruskal Wallis) = 0,433; p=0, 4944; T=0, 7068

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. DIEZ DE OCTUBRE

TOXICIDAD SEGÚN PAUTA DE TRATAMIENTO CORTA O LARGA.
Hospital C.Q. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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	

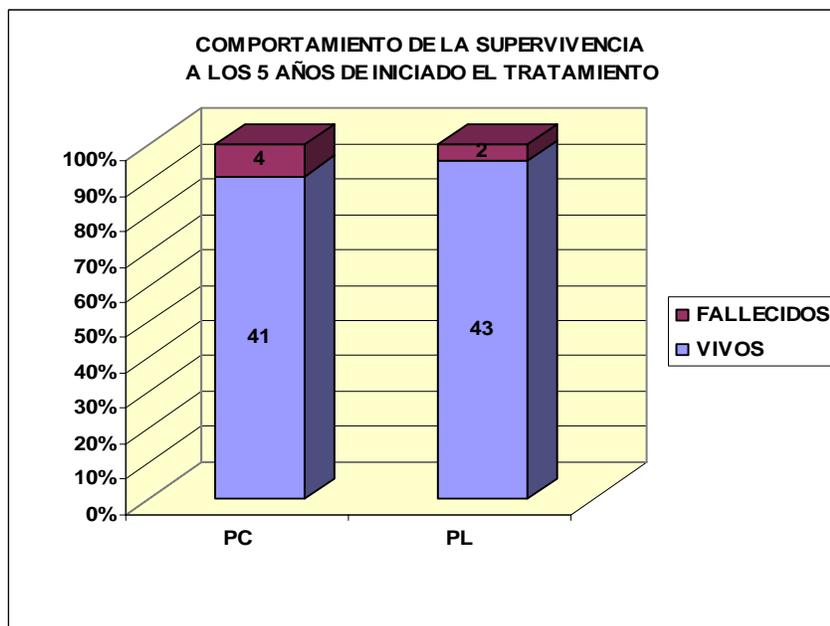
SINTOMAS TOXICIDAD	PAUTA BCG LARGA				TOTAL	
	MASCULINO		FEMENINO		No.	%
	No.	%	No.	%		
CISTITIS	19	59,4	10	76,9	29	64,4
M. GENERAL	3	9,4	2	15,4	5	11,1
FIEBRE	3	9,4	1	7,7	4	8,9
HEMATURÍA	4	12,5	-	0,0	4	8,9
ORQUITIS	3	9,4	-	0,0	3	6,7
TOTAL	32	100,0	15	100,0	45	100,0
% de la serie	71,1		28,9		100,0	

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. DIEZ 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. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

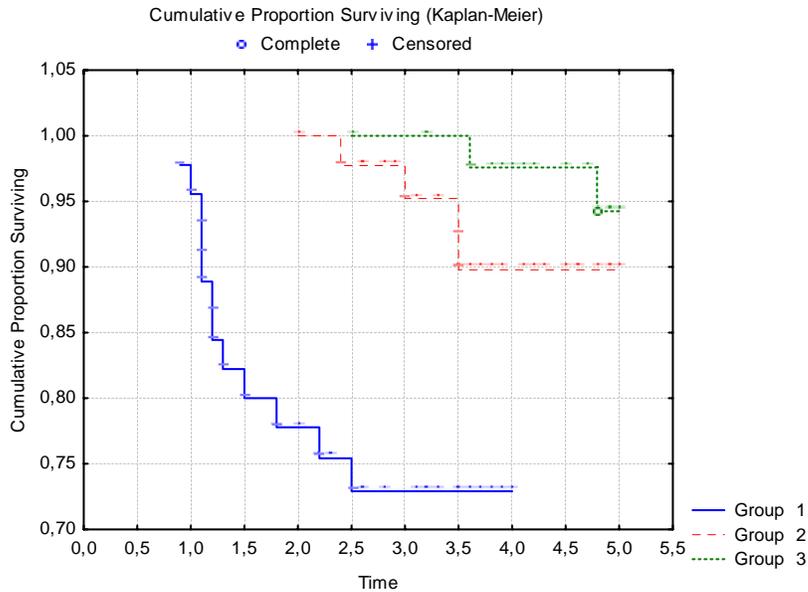
TABLA VIII-B

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. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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 TIME	CONTROL	CORTA	LARGA
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		,9556	,0307	2	43
1, 1				3	42
1, 1				4	41
1, 1		,8889	,0468	5	40
1, 2				6	39
1, 2		,8444	,0540	7	38
1, 3		,8222	,0570	8	37
1, 5		,8000	,0596	9	36
1, 8		,7778	,0620	10	35
1, 8	1			10	34
2, 0	1			10	33
2, 2		,7542	,0644	11	32
2, 2	1			11	31
2, 3	1			11	30
2, 5		,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. DIEZ 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. DIEZ DE OCTUBRE

PROGRESION DEL TUMOR SEGÚN PAUTA DE TRATAMIENTO GRUPO CONTROL,
CORTA, LARGA Y SEXO.

Hospital C.Q. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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)

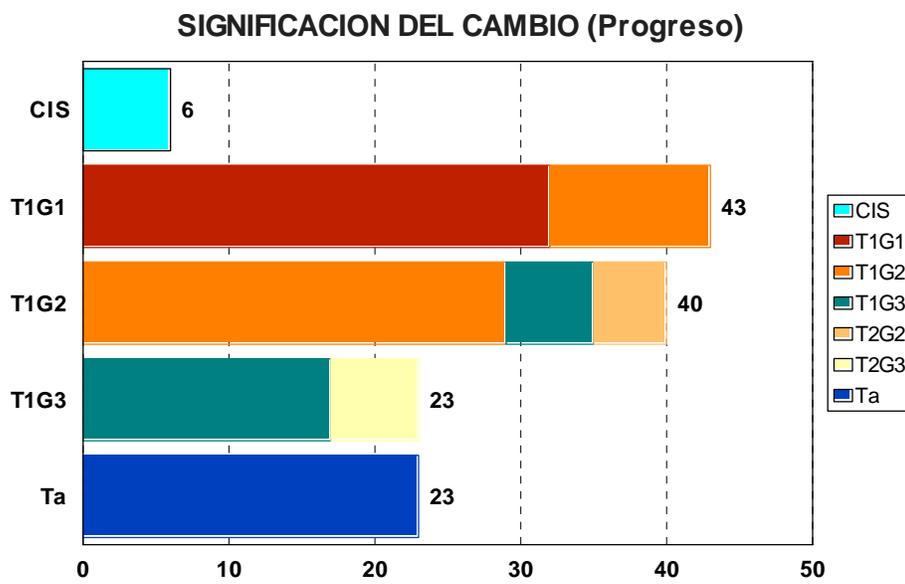
SIGNIFICACIÓN DEL PROGRESO TUMORAL			
GRUPOS	Z *	Sig. (bilateral)	n
CONTROL	-3,742	0,000	45
CORTA	-2,919	0,004	45
LARGA	- 2,000	0,046	45
TOTAL	-4,786	0,000	135

FUENTE: INVESTIGACIÓN BCG-TVS

*Análisis pareado Wilcoxon

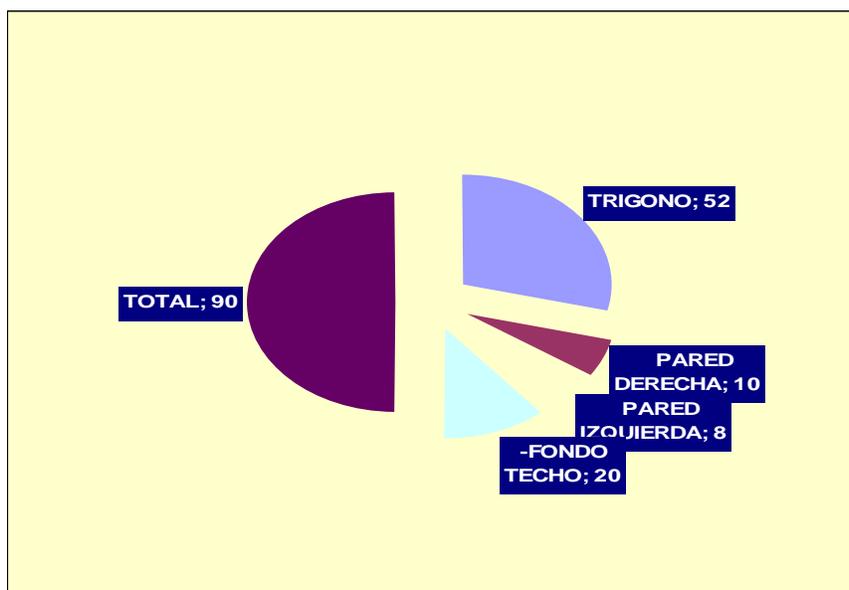
SIGNIFICACIÓN DEL CAMBIO- PROGRESION SEGÚN ESTADIOS Y GRADOS
ESTADÍO INICIAL Y FINAL
Hospital C.Q. 10 de Octubre
Ciudad Habana 2000

GRAFICO III



UBICACION Y TAMAÑO DEL TUMOR AL INICIO DEL DIAGNOSTICO

TABLA XII



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

ESTADÍO INICIAL Y ASIGNACIÓN A TRATAMIENTOS

Hospital C.Q. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

GRAFICO IV

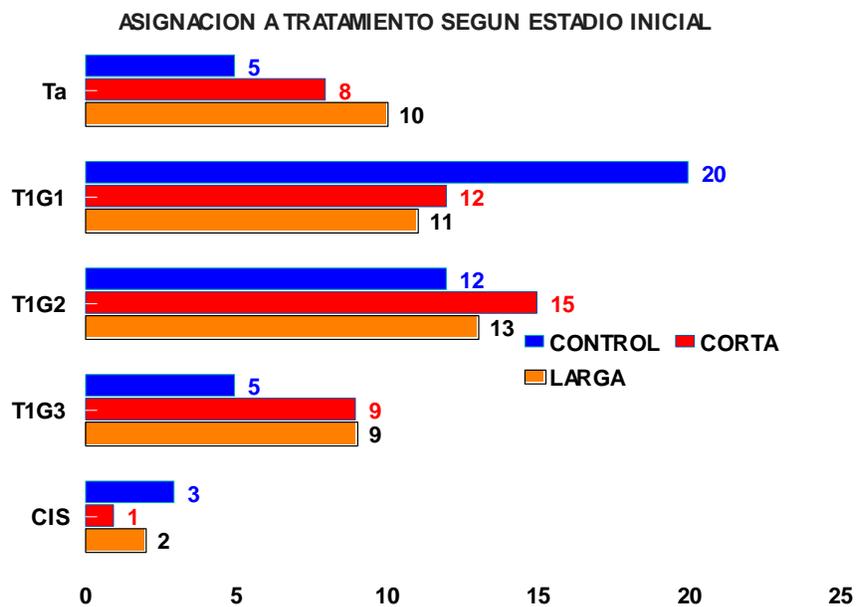


TABLA XIII

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. Diez de Octubre

PRESENCIA DE RECIDIVAS SEGÚN GRUPOS
Hospital C.Q. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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. Diez de Octubre
Ciudad Habana 2000

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; $p= 0, 1741$