

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CIEGO DE ÁVILA**



**INMUNOTERAPIA EN EL CARCINOMA VESICAL SUPERFICIAL  
CON EL BACILO DE CALMETTE GUÉRIN.**

**“Tesis en opción al título de Especialista de Primer Grado en Urología”**

**Autor: Dr. Osvaldo Pérez Garriz.**

**Institución de procedencia: Hospital General Docente Roberto  
Rodríguez Fernández. Morón.**

**Año 2015**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CIEGO DE ÁVILA**



**INMUNOTERAPIA EN EL CARCINOMA VESICAL SUPERFICIAL  
CON EL BACILO DE CALMETTE GUÉRIN.**

**“Tesis en opción al título de Especialista de Primer Grado en Urología”**

**Autor: Dr. Osvaldo Pérez Garriz.**

**Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral**

**Residente de Urología.**

**Institución de procedencia: Hospital General Docente Roberto Rodríguez  
Fernández. Morón.**

**Tutor: Dr. José Domínguez Pérez.**

**Especialista de Primer Grado en Urología.**

**Profesor Instructor.**

**Institución de procedencia: Hospital General Docente Roberto Rodríguez  
Fernández. Morón.**

**Año 2015**

... Para ser médico se requiere una sensibilidad exquisita, una gran calidad humana, gran capacidad intelectual y una moral a toda prueba”.

**DEDICATORIA**

A mis padres, en especial a mi madre por estar siempre presente en los momentos cruciales de mi vida, por ser tan comprensiva e inculcarme los principios por los que hoy me rijo.

A Mongo y Aleida que tanto esfuerzo han empleado en mi crianza y por el amor que me han transmitido durante estos treinta años de vida.

A mi familia, por darme su apoyo incondicional, motivarme a seguir adelante y sobre todo por depositar su confianza en mí.



## **AGRADECIMIENTOS**

A todos los profesores que contribuyeron en la formación del profesional que hoy soy, por ser ellos los principales guías y precursores de mi formación como especialista.

A la doctora Olga Liz Fernández García por su ayuda incondicional en el momento preciso y a todos aquellos que hicieron posible la terminación de este trabajo.

A mis compañeros de residencia, amigos, personal de enfermería y todo el equipo de trabajo del Hospital General Docente de Morón.

En fin, gracias a todos los que han contribuido a mi formación.

Muchas gracias:

Oswaldo.

**RESUMEN:**

El carcinoma vesical suscita gran interés por su alta incidencia mundialmente. El uso de fármacos y agentes inmunomoduladores como el Bacilo de Calmette y Guérin (BCG) supone un gran avance en el tratamiento adyuvante de estos tumores mostrando superioridad ante otros tratamientos, no obstante en el Hospital General Provincial Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández” de Morón, no se cuenta con la experiencia clínica de uso del mismo, por lo que se realizó un estudio experimental para evaluar la eficacia del tratamiento con BCG endovesical posterior a la cistectomía parcial en los pacientes con carcinomas vesicales superficiales en estadio Ta, Tis y T1 atendidos en dicho centro hospitalario entre el 1º de enero del 2008 al 28 de febrero del 2014. La muestra quedó conformada por 30 pacientes distribuidos en dos grupos según los criterios preestablecidos, encontrándose mayor afectación de la población de 60 años y más, el sexo masculino y la piel blanca. Fue frecuente la presencia de hematuria y síntomas irritativos en el momento del diagnóstico, los grados histológicos T1 y TIS, y de diferenciación moderada así como las lesiones en la pared lateral derecha e izquierda. Los niveles de respuesta en cuanto a residiva tumoral, tiempo de recurrencia, y progresión fueron mejores en el Grupo A donde se aplicó el BCG después de la cistectomía encontrándose diferencias estadísticamente significativas que hablan a favor de la aplicación del BCG como tratamiento adyuvante eficaz en el control de los carcinomas vesicales superficiales.

**Palabras clave:** Bacilo de Calmette y Guérin (BCG) / Carcinomas vesicales superficiales.

**ÍNDICE**

	Páginas
I – INTRODUCCIÓN	1
II – MARCO TEÓRICO	4
III – MATERIALES Y MÉTODO	14
IV – RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
V – CONCLUSIONES	36
VI – RECOMENDACIONES	37
VII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
VIII – ANEXOS	

## I-INTRODUCCIÓN

El cáncer vesical suscita un gran interés por su alta incidencia, la cual va en aumento mundialmente, ocupando el segundo lugar en frecuencia entre los tumores que afectan el tracto urinario y predominando en el sexo masculino. En los Estados Unidos de Norteamérica ocupa el cuarto lugar después del cáncer de próstata, pulmón y colon y la décima causa de cáncer en la mujer. En Cuba el cáncer de vejiga ocupa el segundo lugar entre los tumores urinarios, la mayoría se presenta después de los 50 años de edad, más frecuente en el sexo masculino con una incidencia de 7.6 por cada 100 000 habitantes. Las curvas de incidencia muestran un aumento progresivo y constante durante la vida adulta, pero si bien es cierto que es una afección por lo general de la edad avanzada, cada día se ven más casos de personas relativamente jóvenes, menores de 40 años (1,8).

Las mayores tasas de incidencia del cáncer de vejiga se encuentran en América del Norte y Noreste de Europa, mientras que las más bajas se sitúan en China y Japón. Sin embargo, las variaciones geográficas en la frecuencia de esta patología son menores que las observadas en otros tumores. Es más frecuente en los varones de la raza blanca en áreas urbanas, con edad media del diagnóstico de 65 años (4,5).

El uso de fármacos y agentes inmunomoduladores ha supuesto un gran avance en el tratamiento adyuvante de los tumores vesicales superficiales, mostrando ser superior a la quimioterapia intravesical y a otros inmunomoduladores, por tener menos efectos secundarios, y ser de fácil adquisición en el mercado (2,9,10).

El Bacilo de Calmette y Guérin, más conocida por su sigla BCG, es la vacuna contra la tuberculosis. Esta vacuna se prepara a partir de extracto atenuado de *Mycobacterium bovis* que ha perdido su virulencia en cultivos artificiales, manteniendo su poder antigénico. El BCG se comenzó a utilizar en 1921, observándose que de los pacientes con la enfermedad pocos padecían de cáncer, no obstante no fue hasta 1935 cuando se publicó su efecto beneficioso sobre el cáncer en humanos. Actualmente forma parte de protocolos de tratamiento de los tumores vesicales superficiales como inmunoterapia después de la cirugía por Resección Transuretral (R.T.U.) del tumor, tanto mediante instilaciones vesicales y en inyecciones intradérmicas. (2,4, 10,12).

El BCG es empleado como tratamiento inmunoterápico contra el cáncer pues actúa como modificante de la respuesta biológica, es decir es una sustancia que no tiene ningún efecto antitumoral directo, pero puede accionar el sistema inmune para atacar los

tumores. El Bacilo Calmette-Guérin (BCG) estimula una inmunorespuesta y causa la inflamación de la pared de la vejiga que, alternadamente, destruye las células de cáncer dentro de la vejiga (12-15).

En Cuba desde 1978 se ha tratado esta patología con múltiples procedimientos, entre las que se encuentran: la cirugía abierta, la endoscópica, los citostáticos endovenosos, la cobaltoterapia, las instilaciones endovesicales utilizando: Interferón, Doxorubicina y Thiotepa; observándose en los enfermos con tumores vesicales superficiales resultados poco satisfactorios, comenzando así a partir de 1988 en diferentes hospitales el uso del BCG endovesical producido en Cuba, observándose en los trabajos presentados resultados alentadores: disminución de las recidivas y progresión del tumor, mejor calidad de vida, mayor tiempo libre sin enfermedad, aumento de la supervivencia, poca toxicidad, rápida incorporación de los enfermos a sus actividades habituales así como un ahorro económico apreciable al utilizar un medicamento de producción nacional elaborado en la Empresa de Productos Biológicos Carlos J. Finlay (8,15-17).

La provincia de Ciego de Ávila no queda exenta de esta problemática, reportándose 165 casos en el período del 2008 al 2014 y una tasa de supervivencia de la enfermedad en las etapas O, I y II, entre un 90, 88 y 63% respectivamente (18,19). En igual período de tiempo (2008 -2014) según datos del Registro Estadístico se diagnosticaron 77 casos nuevos de la enfermedad, en el Hospital General Roberto Rodríguez Fernández de Morón (20), entidad esta donde no se cuenta con los recursos endoscópicos necesarios para la realización de la RTU de los carcinomas vesicales superficiales, ni con la experiencia clínica de uso del BCG en el tratamiento de esta patología a pesar de contar con el producto en el Servicio de Urología de este centro. Por lo que motivados por los excelentes resultados descritos por la bibliografía consultada del uso de este medicamento en el tratamiento de los carcinomas vesicales y las grandes posibilidades de reducción de recidivas, progresión tumoral y por tanto necesidad de nuevas reintervenciones se decide realizar esta investigación para evaluar la eficacia del uso del Bacilo de Calmette y Guérin posterior a la cistectomía parcial en pacientes con carcinoma vesical superficial en estadio Ta, Tis y T1 atendidos en el Hospital General Roberto Rodríguez Fernández de Morón en el período comprendido entre 1º de septiembre del 2010 al 28 de febrero del 2014

**Pregunta de investigación:**

¿Será efectivo el uso del BCG endovesical posterior a la cistectomía parcial en pacientes con carcinoma vesical superficial en estadio Ta, T1 y T1S en el Hospital General Provincial Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández” de Morón en el período comprendido del 1º de septiembre del 2010 al 28 de febrero del 2014?

**Objetivos:**

General: Evaluar la efectividad del tratamiento con BCG endovesical posterior a la cistectomía parcial en los pacientes con carcinomas vesicales superficiales en estadio Ta, T1 y T1S atendidos en el Hospital General Provincial Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández” de Morón en el período comprendido del 1º de septiembre del 2010 al 28 de febrero del 2014.

Específicos:

1- Caracterizar la población estudiada según:

- Características socio demográficas.
- Síntomas y signos en el momento del diagnóstico.
- Localización del tumor vesical y estadio de la lesión.
- Grado de diferenciación y estadio de la lesión.

2- Determinar en ambos grupos de tratamiento la presencia de recidivas y/o progresión del tumor después de la aplicación del mismo.

**II MARCO TEÓRICO.**

El cáncer de la vejiga es una de las enfermedades más comúnmente tratadas por el urólogo, observándose en la práctica 2 formas principales de manifestarse: como tumor superficial y de bajo grado, o como neoplasia invasora de alto grado (21).

Las enfermedades malignas se ubican entre las principales causas de muerte en los países desarrollados. En Cuba, ocupan el tercer lugar en la mortalidad general. Todo ello, unido a las grandes limitaciones que origina en el paciente, su familia y la sociedad, hacen de esta enfermedad un serio problema de salud en los países desarrollados y en el nuestro (22).

El cáncer de vejiga supone, aproximadamente, el 2% de todos los tumores malignos y el segundo tumor en frecuencia del tracto genitourinario. En el varón este tumor se sitúa en

el cuarto lugar después del cáncer de pulmón, de la próstata y del intestino grueso; mientras que en la mujer ocupa el décimo lugar en frecuencia, y la relación estimada entre ambos sexos se sitúa entre 2 y 3 varones por cada mujer afectada. La incidencia del cáncer vesical aumenta con la edad, siendo más frecuente en la población de más de 65 años de edad, además de registrarse entre 18 y 30 casos nuevos por cada 100000 habitantes. Las tasas máximas de incidencias ocurren en la población de raza blanca en Norteamérica y en el norte y este de Europa; mientras que las tasas más bajas se presentan en la población de raza negra, china y Japón. En Cuba, actualmente, los tumores vesicales representa una tasa de 7 por cada 100 000 hombres y 1.8 por cada 100 000 mujeres (4,5, 21-23).

Más del 90% de los carcinomas de la vejiga son carcinomas de células de transición derivadas del epitelio de la vejiga. Cerca del 6%-8% son carcinomas de células escamosas y 2% son adenocarcinomas. Hay un consenso creciente a que los tumores pueden ser de dos formas: uroteliales de bajo grado de malignidad, no infiltrantes y carcinoma urotelial de alto grado de malignidad. Estos últimos pueden ser papilares, nodulares o mixtos. El uraco puede permanecer parcial o totalmente permeable (uraco persistente). A veces se mantiene permeable el extremo umbilical o el extremo vesical, mientras la parte central está ocluida. Otras veces persiste la región central del uraco, dando lugar a quistes revestidos por epitelio metaplásico o de transición. En estos quistes se desarrollan los adenocarcinomas. El grado patológico, el cual se basa en atipia celular, anomalías nucleares y el número de figuras mitóticas, es de gran importancia pronóstica (24-26).

Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son: la exposición a anilinas (colorantes) y aminas aromáticas, los parásitos (*Schistosoma haematobium*), las infecciones urinarias repetidas y el tabaco. El hecho de que los fumadores desarrollen con mayor frecuencia un cáncer de vejiga urinaria que los no fumadores se debe probablemente a la eliminación de metabolitos contenidos en el tabaco. La mayoría de los casos se presentan en pacientes mayores de 50 años, afectando más a la raza blanca que a la negra y tres veces más a los hombres que a las mujeres (23,26).

La hematuria es el síntoma más frecuente en el cáncer superficial de vejiga. El grado de hematuria no se correlaciona con la extensión de la enfermedad. Puede ser una hematuria macroscópica, franca o visible por el propio paciente o detectada en un análisis de orina. Cualquier grado de hematuria, sin embargo, requiere descartar un cáncer de

vejiga, incluso si existen otras posibles causas de hematuria, como: los cálculos urinarios, cistitis bacterianas, etc. También los pacientes pueden quejarse de urgencia miccional, disuria y aumento de la frecuencia miccional (polaquiuria). Aunque estos síntomas son más indicativos de cistitis bacteriana, los cultivos bacterianos negativos con una persistencia de los síntomas, con o sin hematuria, deben investigarse con rapidez para descartar la posible presencia de un cáncer de vejiga, incluido un carcinoma in situ (CIS). La búsqueda sistemática de hematuria microscópica asintomática no es una prueba clara, excepto en pacientes de más de 50 años que deben ser examinados por un urólogo. La incidencia de tumores ocultos en pacientes de más de 50 años con hematuria microscópica asintomática es del 5% aproximadamente, cuando la incidencia es de alrededor del 10% si se detecta una hematuria microscópica sintomática. (4, 5,7).

La clasificación clínica del carcinoma de la vejiga se determina según la profundidad de invasión del tumor en la pared vesical. Esto se determina por medio de un examen cistoscópico, el cual incluye una biopsia y un examen bajo anestesia, para evaluar el tamaño y movilidad de masas palpables, el grado de induración de la pared vesical y la presencia de extensión extravesical o invasión de los órganos adyacentes. La clasificación clínica, inclusive cuando se utilizan rastreos por tomografía computarizada o de imágenes por resonancia magnética y otras modalidades de rastreo por imágenes, a menudo subestima el grado tumoral, particularmente en cánceres menos diferenciados y de mayor profundidad invasiva (24, 27,28).

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) ha designado los estadios mediante clasificación TNM para definir el cáncer de la vejiga (29).

Aproximadamente del 75 al 85% de los pacientes presentan el carcinoma confinado en la mucosa (estadio Ta-Tis) o submucosa (estadio T1). El otro 15-25% de los pacientes presentan invasión de la capa muscular o afectación de los ganglios linfáticos pélvicos (estadio T2-T4, N+). El manejo del cáncer superficial de vejiga tiende a ser más complejo debido a diferentes opiniones entre los urólogos. El reconocimiento precoz de estos tumores de vejiga está asociado a un mejor pronóstico (7).

Datos brindados por las Clínicas Mayo reportan cada año aproximadamente 53,000 casos nuevos de cáncer de vejiga 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. El cáncer de la vejiga es la 7ma muerte más común del cáncer de hombres y 10-12ma muerte más común del cáncer de mujeres, observándose un aumento del 50% en incidencia sobre los últimos 40 años. En Cuba, esta neoplasia maligna representa una tasa de 7 por 100 ,000 para los hombres y 1,8 por 100,000 para las mujeres, según datos reportados recientemente por el Instituto Nacional de Oncología y Radiología (7,30, 31).

Muchos pacientes de cáncer de vejiga no se mueren de su enfermedad, pero experimentan repeticiones múltiples de las lesiones. Siendo una consecuencia, que exista un número relativamente grande de las personas vivas con una historia de cáncer de cáncer de vejiga superficial. De aquí que el tratamiento del cáncer de vejiga superficial se desarrolla a partir de la necesidad de prevenir la recurrencia del tumor después de una exitosa cirugía de resección local para erradicar residuos. Por años, varios agentes quimioterapéuticos tales como: Thiotepa, Doxorubicina y Mitomicina fueron las terapias fundamentales, pero aunque estas logran remisiones cortas, el beneficio durable neto fue solo aparente de un 7 a un 14% de los pacientes. Los resultados desalentadores con quimioterapéuticos y también con radioterapia sentaron las bases para la introducción de formas menos convencionales de tratamiento, tales como: la inmunoterapia (32,33).

El bacilo de Calmette y Guérin es el que mayor relevancia clínica tiene en el tratamiento de los carcinomas superficiales de vejiga. Entre todas las disciplinas médicas, únicamente en la Urología, la inmunoterapia para el cáncer con el BCG ha tenido un papel preponderante, por lo que merece una especial atención. Múltiples estudios 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.

El tratamiento del carcinoma vesical con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) se basa en la instilación periódica, mediante un catéter uretral, de preparaciones de BCG obtenidas a partir de la cepa original obtenida del *Microbacterium Bobis*, que estimula al sistema inmune del paciente para luchar contra el cáncer. Junto al tratamiento con BCG, pero sin alcanzar similares resultados o desarrollo, se han utilizado otros agentes inmunomoduladores, igualmente aplicados por vía intravesical, por ejemplo: Interferón alfa (INF $\alpha$ ), Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH), interleucina 2 recombinante (IL2r) y Rubratín.

En la actualidad la indicación de tratamiento con BCG se realiza en el carcinoma transicional in situ, en los tumores residuales post RTU y en la profilaxis de las recidivas,

siendo ocasionalmente la progresión de los tumores superficiales en pacientes de alto riesgo. Una vez establecida una correcta indicación, se debe iniciar el tratamiento en un plazo aproximado de 7-14 días tras la RTU, con el fin de disminuir el porcentaje de absorción sistémica y con ello los efectos indeseados (7). Las evidencias actuales permiten establecer que la inmunoprofilaxis es superior a la quimioprofilaxis en términos de eficacia terapéutica referida a la disminución del número de progresiones con disminución estimada del riesgo del 27% (más/menos 9 en los esquemas que contemplan su mantenimiento prolongado). Los mecanismos de acción intrínsecos de la BCG intravesical se caracterizan por desempeñar un papel modulador del sistema inmune y más concretamente de sus mecanismos efectores antitumorales. Estos mecanismos incluyen tanto elementos moleculares como celulares. A nivel molecular es conocida la participación de IL2, IL1 e INF gamma, aunque parece que pueden considerarse más que como el inicio del proceso inmunológico antitumoral, como la consecuencia, es decir, el reflejo de los eventos celulares que, en último término, realizan la verdadera acción antitumoral. A nivel celular, se han descrito incrementos en el número total de células Natural Killer (NK), linfocitos y monolitos (7). Aunque es cierto que aún se desconocen bastantes aspectos relativos a la naturaleza de la reacción que provoca la BCG, pero sí que se puede afirmar hoy día que se trata de una secuencia de hechos, algunos de los cuales se han descrito con bastante exactitud. El punto de partida de la reacción inmune antitumoral se establece a partir del número de unidades formadoras de colonias (UFC) de cada una de las cepas actualmente disponibles en el mercado y de su contacto y fijación, una vez instiladas, al urotelio (7,34-36)

El BCG vivo (intravesical) promueve una reacción inflamatoria aguda y granulomatosa subaguda con infiltración de macrófagos y linfocitos en el urotelio y en la capa propia de la vejiga urinaria. El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero el efecto antitumoral parece ser linfocitos T-dependiente. Aún no se ha demostrado con exactitud cuál o cuáles células, mecanismo humoral, proteínas, etc. son las responsables primarias de la acción del BCG, se desconoce de la existencia de la reacción de hipersensibilidad de tipo retardada que es proporcional a la eficacia de la inmunoterapia de este producto. Parece que la respuesta celular es llevada a cabo sobre todo por la células T, en especial por las células T- helper Th. Se ha implicado a la Interleucina-2 en la respuesta inmune del BCG como activador de las células T y de los linfocitos B. Se sabe que para iniciar la respuesta inmune, el BCG debe

unirse primero a la pared vesical, o sea que para que aparezcan efectos antitumorales es esencial que se una a la fibronectina de la pared vesical, la cual es una glucoproteína que se encuentra en forma soluble en la membrana basal, urotelial y en la submucosa (34).

El BCG Inmunoterápico no debe ser usado en pacientes inmunodeprimidos o personas con deficiencias inmunológicas congénitas o adquiridas, debido a infecciones concurrentes (ej.: SIDA, leucemia, linfadenoma), a terapias para el cáncer (ej: fármacos citotóxicos, radiaciones), o terapia inmunosupresora (ej: corticosteroides) (7,35).

El tratamiento debe ser pospuesto hasta la resolución de enfermedades febriles concurrentes, infecciones del tracto urinario o hematuria. Tampoco debe ser administrado a personas con tuberculosis activa ni con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes (35,36).

Han sido reportadas reacciones severas como resultado de infecciones sistémicas con BCG y sepsis. Los pacientes deben ser monitoreados ante la presencia de síntomas y signos de toxicidad después de cada tratamiento intravesical. Este Inmunoterápico no debe ser administrado a pacientes con fiebre. Episodios febriles con síntomas similares a la gripe pueden durar más de 72 horas, fiebres mayores de 103 °F (39,4 °C), manifestaciones sistémicas incrementando la intensidad con instilaciones repetidas o anomalías persistentes de la función hepática sugieren infecciones sistémicas con BCG y pueden requerir terapia con antituberculosos. Los síntomas locales (prostatitis, epididimitis, orquitis) que pueden durar más de 2 a 3 días pueden sugerir también infección.

Las instilaciones intravesicales del BCG deben ser pospuestas durante el tratamiento con antibiótico, ya que la terapia antimicrobiana puede interferir con la efectividad del BCG Inmunoterápico. No debe ser usado en personas con infecciones recurrentes. Una pequeña capacidad en la vejiga ha sido asociada con riesgos incrementados de reacciones locales severas y debe ser considerado para decidir la terapia con BCG Inmunoterápico.

Los efectos adversos sistémicos de una duración de 1 a 2 días, tales como: malestar, fiebre y escalofríos, a menudo reflejan reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, síntomas tales como: fiebre  $\geq 103,1$  °F (38,5°C) o inflamación aguda localizada, tales como: prostatitis, epididimitis, orquitis que persistan más de 2 a 3 días sugieren la presencia de una infección activa y la evaluación de complicaciones serias debe ser considerada (33-36).

Hace alrededor de 15 años, se vienen suscitando investigaciones por todos los urólogos del mundo para disminuir la dosis de BCG inmunoterapéutico de instilación vesical, sobre todo para disminuir los efectos adversos de este medicamento, lo que influye en el no abandono por parte de muchos pacientes del tratamiento, tanto en la etapa de inducción como de mantenimiento; y está demostrado que ello es de vital importancia para la disminución de la recurrencia, recidiva y progresión de la enfermedad. Lo anteriormente expuesto cobra mayor importancia en Cuba, pues el BCG producido en el Instituto Finlay, a partir de la cepa Moreau, no es un producto liofilizado, sino líquido, por lo que contiene mayor número de UFC por ml de masa semiseca de bacilo atenuado, que la liofilizada del mercado internacional; por ejemplo: 50 mg de BCG de producción nacional equivale, aproximadamente, a 81-100 mg de BCG liofilizado, hablando de concentración de UFC x ml de masa semiseca. De ahí la importancia de comprender la necesidad de disminuir la dosis, en aras de mejorar la calidad de vida y tolerancia de los pacientes al tratamiento impuesto (23).

En este contexto, hace algunos años, se ha establecido en varios países, una dosis tope de BCG 81 mg y hacen referencia a dosis menores hablando de la mitad, un tercio, o un sexto de la dosis máxima. Entiéndase 40mg, 27 mg y 13.5 mg, respectivamente. Los efectos adversos tales como: síntomas irritativos (27 %) y fiebre (17 %) son significativamente menores en esquemas de 27 mg comparados con los resultados reportados por la literatura con esquema de dosis tope (81 mg) Desde entonces múltiples estudios reportan similares resultados con una dosis baja de BCG usualmente 25 ó 50 mg con efectividad similar a los esquemas de dosis completa (81 mg) pero con muchos menos efectos adversos (23).

Un reporte del grupo Cueto de España realizó un estudio multicentro prospectivo y randomizado comparando el tratamiento intravesical con bajas dosis de BCG, 27 mg ó 1/3 de la dosis y una dosis mucho más baja de 13.5 mg ó 1/6 de la dosis máxima en pacientes de riesgo intermedio y alto. Este grupo comparó la dosis completa (81 mg) con una dosis menor (27 mg) y encontraron una similar eficacia en cuanto a la recurrencia y progresión, pero menos toxicidad. Los mejores resultados fueron obtenidos en el grupo de 27 mg comparado con la dosis máxima de 81 mg así mismo se comprobó que con 1/6 de la dosis máxima (13,5 mg), no es tan efectiva como el tercio de la misma (27 mg) y no se encontró ventaja en cuanto a la disminución de la toxicidad, inclusive con resultados peores en cuanto a la recurrencia y progresión comparados con quimioterapéuticos:

Mitomicina C, por cuanto el autor concluye que 1/ 3 de la dosis máxima (27 mg) parece ser la dosis mínima efectiva para pacientes de riesgo medio y alto. Este importante estudio marcó el debut del uso de dosis más bajas de BCG y su eficacia en pacientes de alto riesgo (23.37).

En Cuba el protocolo de tratamiento del carcinoma superficial de vejiga, se inició con una dosis de 130 mg de BCG, cepa Moreu de producción nacional, semanal en un período de 6 semanas, luego mensual hasta completar el año de tratamiento. En años siguientes y basados en investigaciones realizadas en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras la, dosis para el tratamiento adyuvante con BCG fue disminuyendo paulatinamente,, 100 , 65 y 50 mg hasta llegar a 25 mg, En el protocolo actual de tratamiento se establecen dosis permisibles entre 25mg y 130 mg. (23).

En el tratamiento de los tumores superficiales de la vejiga (Ta, Tis y T1) un importante problema es la repetida hospitalización de los pacientes para tratar las recurrencias y también mantener un estudio evolutivo para identificar la progresión hacia un tumor infiltrante. El rango de recurrencia varía entre 30 y 85 % y diferentes autores señalan 76<sup>5</sup>, 33 a 70<sup>6</sup>, y 70 a 80 %<sup>7</sup> y la progresión del estadio tumoral es de 25 y 30 % (15).

El riesgo de recurrencia, es decir, el hallazgo de un tumor después del tratamiento inicial tiene diversas causas: la recidiva local por resección incompleta del tumor, la implantación de células tumorales durante la operación, la multifocalidad del tumor no precisada endoscópicamente, la presencia de nuevos tumores que surgen por displasia urotelial adyacente o distante y la persistencia de elementos cancerígenos en la orina. Otros factores que influyen, pero sobre todo en la progresión, que significa que durante el período evolutivo se invade la capa muscular, los tejidos vecinos o presenta metástasis a distancia son: el tamaño del tumor, pues es menos frecuente en tumores de menos de 1 cm de diámetro, la morfología del tumor, donde es mayor el riesgo en los sólidos, la penetración de la lámina propia en los tumores T1. El grado de malignidad inicial de la lesión es un alto factor de riesgo a medida de progresa o cuando es mayor desde el comienzo; la citología urinaria positiva en tumores de bajo grado es también un factor que se debe tener en cuenta por su posible riesgo de recurrencia y progresión (15).

Actualmente se priorizan los tratamientos con inmunoterapia posterior a la cirugía , con el fin de disminuir las recurrencias y la progresión, pues con ellos se afecta poco la calidad

de vida y los síntomas locales son bien tolerados. Existen .estudios que emplean estos productos antes del tratamiento quirúrgico con bastante buen resultado dentro del primer año. No obstante, algunos tumores se vuelven a desarrollar por varios factores: insensibilidad biológica de las células, pobre penetración en el tejido tumoral, inactivación del medicamento, u otros que crean una resistencia. Al analizar en conjunto las recurrencias se debe destacar que son más frecuentes al aumentar los factores de riesgo y en diferentes estudios se reconoce que la probabilidad de recurrencia aumenta en particular con el grado y la multiplicidad de los tumores, criterio con el que se coincide plenamente. Estos resultados conducen a una mayor rigurosidad en el tratamiento inmunoterápico postoperatorio, ya que sólo un pequeño número de tumores es insensitivo, y también se debe considerar el tratamiento quirúrgico que se debe emplear según las características del tumor (15).

### III-MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental para evaluar la eficacia del tratamiento con BCG endovesical posterior a la cistectomía parcial en los pacientes con carcinomas vesicales superficiales en estadio Ta, Tis y T1 atendidos en el Hospital General Provincial Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández” de Morón en el período comprendido entre el 1º de enero del 2008 al 28 de febrero del 2014.

El universo estuvo constituido por toda la población con diagnóstico de carcinoma vesical superficial que asistieron a la consulta de urología del Hospital General Provincial Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández” de Morón en el período comprendido desde el 1ro de enero del 2008 al 28 de febrero del 2014 (N=165). Quedando conformada la muestra por los 30 pacientes distribuidos en dos grupos.

El grupo experimental A quedó conformado por todos los pacientes (n=15) a los que se les aplicó BCG endovesical posterior a la cistectomía parcial y que cumplieron con los criterios preestablecidos para el estudio y el grupo control B por los individuos a los que se le realizó solamente cistectomía parcial. Para la selección del grupo B (n=15) se utilizó un muestreo histórico por las características de los pacientes con cáncer de vejiga donde existe la posibilidad de morir y no se pueden privar del uso de una técnica que mejore y prolongue sus condiciones de vida. Por lo que se tomaron los pacientes con esta patología que fueron intervenidos quirúrgicamente en el Hospital General Roberto Rodríguez Fernández de Morón en el periodo comprendido entre 2008-2010 (periodo anterior al uso sistemático del BCG) aplicándose un muestreo estratificado para homogenizar la muestra con respecto al grupo A en cuanto a edad, sexo y raza. La asignación a cada uno de estos estratos se realizó por muestreo sistemático asignándose una cuota con el mismo número de miembros a los existentes en el grupo experimental.

#### Criterios de Inclusión:

- Todos los pacientes mayores de 16 años, sin distinción de sexo y color de la piel con diagnóstico clínico - patológico confirmado de Carcinoma vesical superficial estadio Ta, Tis o T1 teniendo en cuenta clasificación TNM del cáncer de vejiga según la AJCC, V7-2010 (28,38).
- Voluntariedad del paciente de participar en el estudio (Anexo 1).

### Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes menores de 16 años.
- Estrechez uretral.
- Uretritis crónica. Urosepsis.
- Tener contraindicado el uso del BCG (Antecedentes de Tuberculosis o con la enfermedad activa, pacientes con otras neoplasias, pacientes inmunocomprometidos, estar bajo tratamiento con anticoagulantes, con tumor vesical superficial 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) (39).
- Trastornos psiquiátricos severos.
- Paciente no apto para cirugía.

### Criterios de salida:

- Inasistencia a dos o más consultas.
- Deseos del paciente de no continuar con el tratamiento.
- Reacción adversa grave al tratamiento aplicado: Neumonía, hepatitis, reacciones alérgicas, glomerulonefritis, adenoma nefrogénico, lupus vulgaris, tuberculosis, osteomielitis e infección diseminada por BCG (39).
- Combinación del tratamiento prescrito con otras formas de tratamiento.

Los datos para la investigación se tomaron de las Historias Clínicas del Servicio de Urología del Hospital General Provincial Docente “Capitán Roberto Rodríguez Fernández” de Morón, del examen clínico, histológico y del interrogatorio al paciente, llevándose toda la información a un cuestionario de datos primarios (Anexo 2) confeccionado según los objetivos propuestos por el investigador y sometido al criterio de informantes claves.

### **Tratamientos**

A todos los pacientes incluidos en el Grupo A se les aplicó el esquema terapéutico según Programa Nacional de Tratamiento del cáncer de vejiga con bajas dosis de BCG endovesical treinta días posterior a la cistectomía parcial, el cual consiste en la administración, dosis única semanal por un período de 6 semanas y luego mensual por 1 año de 50 mg del fármaco cubano con una exposición al fármaco de la mucosa vesical

de dos horas. A este grupo de pacientes se le realizaron evaluaciones trimestrales con ultrasonido y cistoscopia con el objetivo de ver la evolución del tratamiento.

**Presentación del producto utilizado en el estudio.** Bacilo de Calmette Guérin (BCG).

1-Vía de administración y presentación: Bulbos de 50 mg administrados por vía endovesical.

2-Dosificación: 50mg diluido en 50ml de solución salina al 0.9%.

3-Reacciones adversas (39):

Frecuentes: Cistitis, poliuria, disuria, hematuria, fiebre, escalofríos, cuadro pseudogripal y elevación transitoria de la fosfatasa alcalina.

Ocasionales: Reacción en el sitio de inoculación, elevación transitoria de LDH, hepatitis, granulomas tuberculoides, reacción anafilactoide tipo I, linfadenopatías e infección diseminada por BCG.

Raras: Urticaria y artritis post inflamatoria

4-Modificaciones de las dosis: No se consideraron modificaciones en la dosificación del tratamiento porque una dosis mayor podría desarrollar signos de diseminación sistémica del BCG y dosis menores no lograrían el efecto deseado.

5-Cumplimiento del tratamiento: Todo paciente incluido en el estudio cumplió con el tratamiento establecido, de no ser así salió de la investigación, sin afectar sus relaciones con el equipo de investigación ni su plan de tratamiento establecido.

6-Tratamientos no permitidos. El BCG Inmunoterápico no debe ser usado en pacientes inmunodeprimidos o personas con deficiencias inmunológicas congénitas o adquiridas, ya sea debida a infecciones concurrentes (ej.: SIDA, leucemia, linfadenoma), a terapias para el cáncer (ej.: fármacos citotóxicos, radiaciones), o terapia inmunosupresora (ej.:corticosteroides).

El tratamiento debe ser pospuesto hasta la resolución de enfermedades febriles concurrentes, infecciones del tracto urinario o hematuria. El BCG Inmunoterápico no debe ser administrado a personas con tuberculosis activa. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes (39).

7-Evaluación de la eficacia. Se consideró efectivo el tratamiento cuando en el 75% de los evaluados no existió recidiva ni progresión tumoral.

8-Evaluación de la seguridad .La evaluación de las reacciones adversas se realizó todo el tiempo del estudio por el autor de la investigación.

A los pacientes del grupo B se les realizó solamente la cistectomía parcial. El control del tratamiento siguió el mismo ciclo de evaluación que los del grupo A.

## **Operacionalización y conceptualización de las variables**

Variable Independiente: Inmunoterapia con el Bacilo de Calmette Guérin:

Conceptualización de la variable Independiente:

Terapia biológica que utiliza el sistema inmunológico del cuerpo para combatir enfermedades a partir de las propiedades antigénicas del propio bacilo (40).

Variables dependiente: Recidiva tumoral y progresión tumor

Para dar salida al objetivo 1 se analizaron las siguientes variables:

1.1- Características socio-demográficas.

1.1.1 Edad: Variable cuantitativa discreta. Se consideraron los años de vida cumplidos hasta el inicio de la investigación. Se evaluaron los grupos establecidos por el Departamento de Estadística:

- Menor de 19 años
- 19-34 años
- 35-59 años
- 60 y más

1.1.2 Sexo: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se consideró según características sexuales primarias y secundarias. Sexo biológico.

- Masculino
- Femenino

1.1.3 Color de la piel: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se consideró según documento de identificación legal del paciente. Se evaluaron los siguientes criterios:

- Blanca
- Negra
- Mestiza

1.2 Síntomas y signos: Variable cualitativa nominal politómica. Se tomaron de la Historia Clínica de los pacientes, considerando aquellos presentes en el momento del diagnóstico. Se evaluaron los siguientes criterios (28,41):

- Hematuria.
- Dolor suprapúbico.
- Síntomas irritativos (urgencia miccional, disuria, polaquiuria, irritación vesical sin hematuria).
- Síntomas obstructivos (micción demorada, trastornos del chorro de orina,

tenesmo vesical, goteo potmiccional, sensación de vaciamiento incompleto, retención de orina).

- Síntomas generales ( astenia, anorexia y pérdida de peso )
- Fiebre.

### 1.3 Localización del tumor vesical y estadío de la lesión.

1.3.1 Localización del tumor vesical: Variable cualitativa nominal politómica. Se tomó de los resultados obtenidos en el examen cistoscópico, evaluándose los siguientes criterios según características anatómicas de la vejiga.

- Trígono vesical.
- Pared lateral derecha.
- Pared lateral izquierda.
- Fondo vesical.
- Pared vesical anterior.

1.3.2 Estadío de la lesión: Variable cualitativa nominal politómica. Se tomó del informe histopatológico de la lesión, teniendo en cuenta el sistema TNM para carcinomas superficiales de vejiga, considerando el estadio del cáncer vesical según su ubicación en la pared de la vejiga. Se evaluaron los siguientes criterios (38):

- Ta ( carcinoma papilar no invasivo o confinado a la mucosa).
- Tis (carcinoma in situ, que respeta la lámina propia).
- T1 (Tumor que invade tejido conectivo subepitelial).

Para dar salida al objetivo 2 se analizaron las siguientes variables en ambos grupos de tratamiento:

1.3.3 Grado de Diferenciación: Variable cualitativa ordinal Se tomó del informe histopatológico de la lesión, considerando los siguientes criterios de clasificación (38):

- Gx: grado de diferenciación no valorado o desconocido.
- G1: bien diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: pobremente diferenciado.

2.1. Recidiva tumoral: variable cualitativa dicotómica. Se consideró la aparición de una nueva lesión después del tratamiento inicial, evaluándose según los resultados del seguimiento por ultrasonido y cistoscopia realizados cada 3 meses hasta el año y luego semestral hasta los 2 años:

- Sin recidivas.

- Con recidivas.

2.2 Progresión tumoral: Variable cualitativa politómica, se consideró la progresión en grado histológico de la nueva lesión en comparación, con el grado inicial antes de la intervención. Se tomó del informe histopatológico de la lesión, teniendo en cuenta el sistema TNM para cáncer de vejiga. Se evaluaron los siguientes criterios (38):

- Con progresión: Se consideró toda lesión que al recidivar avanza en estadio.
- Sin progresión: Toda nueva lesión con un estadio igual o inferior a la de origen.

### **Técnicas de análisis estadístico.**

En la investigación fueron empleados métodos de investigación cuantitativos y cualitativos como parte de la triangulación metodológica considerada. El sistema de métodos investigativos incluyó los teóricos, empíricos y procedimientos estadísticos. Los métodos teóricos fueron empleados desde el inicio y hasta la conclusión del proceso investigativo y permitieron identificar los antecedentes en el contexto internacional nacional, provincial y local, además de fundamentar la investigación en sus diferentes etapas y brindar un camino para el esclarecimiento de los resultados.

Los datos fueron organizados, clasificados y resumidos adecuadamente, para un mejor análisis de la información obtenida y se transcribieron a una base de datos utilizando los programas MICROSOFT EXCEL y SPSS (Statistical Packed For Social Cience), versión 15.0 para WINDOWS con las variables y categorías definidas. Los resultados se reflejaron de forma tabular y gráfica para facilitar su análisis e interpretación, compararlos con otros autores, así como arribar a conclusiones y recomendaciones. Para el procesamiento de la información se utilizó el programa EPIDAT (Programa para el análisis epidemiológico de los datos tabulados), versión 3.0. Se utilizó el porcentaje y los números absolutos como medidas de resumen de la información y pruebas de significación estadísticas (Prueba Chi Cuadrado, pruebas de los efectos inter-sujetos y el test de post hoc de “Tukey”) en busca de diferencia o asociación estadística entre variables cualitativas y el momento de la experimentación donde aparecen, planteándose Hipótesis estadísticas que sustentan la realización de las pruebas donde (Anexo3):

$H_0$ : Hipótesis nula, de no diferencias o de no asociación.

$H_1$ : Hipótesis alternativa, plantea que las diferencias o la asociación es significativa estadísticamente. La interpretación se realizó en función del valor de la probabilidad ( $\alpha$ ), asociado al valor fijado para  $\alpha$  (0.05).

Si  $\alpha > 0.05$ . No existen evidencias significativas para rechazar la hipótesis nula, por lo que se plantea no diferencias o no asociación.

Si  $\alpha \leq 0.05$ . Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la alternativa.

Los resultados se mostraron en tablas. Se emitieron las conclusiones en correspondencia con los objetivos y se redactó un informe final según los requisitos establecidos por el Departamento de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas (FCM) de Ciego de Ávila.

#### **Procedimientos éticos:**

Para que esta investigación estuviese sustentada en los principios de la ética, la participación en el estudio, dependió del consentimiento previo de los pacientes (Anexo 1), tomándose en cuenta todos los aspectos éticos establecidos al respecto: respeto a la persona, beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía. Los pacientes fueron explícitamente informados de los fines de la investigación y formalizaron el consentimiento informado si así lo consideraban, previamente a su incorporación al estudio. La incorporación o no de un paciente al estudio no influyó de modo alguno en la relación de este con el trabajador de la salud con que interactuó ni otro miembro del sistema. Se les explicó que los datos obtenidos sólo serían empleados con fines investigativos, de diagnóstico y tratamiento, respetando en todo momento su privacidad.

#### **IV- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

Tabla 1: Distribución de la población estudiada según características socio-demográficas. Inmunoterapia en el carcinoma vesical superficial con el Bacilo de Calmette Guérin.

Características Sociodemográficas	Población N: 30	
	#	%

Edad	35 - 59	6	20.00
	60 y más	24	80.00
Sexo	Femenino	10	33.33
	Masculino	20	66.67
Color de la Piel	Blanca	16	53.33
	Negra	6	20.00
	Mestiza	8	26.67

Fuente: Cuestionario de datos primarios

En la tabla se observa que el mayor porcentaje de la población estudiada perteneció al sexo masculino con 20 pacientes, para un 66.67 %, afectando la patología solo a 10 féminas para un 33.33%. En cuanto a la edad la mayor frecuencia se observó en el grupo de 60 años y más (80.00%) seguido del de 35 a 59 años con 6 pacientes para un 20.00%. Más de la mitad de la muestra (53.33%) fue de piel blanca seguida en orden decreciente de frecuencia por la piel mestiza (26.67%) y la negra representada por 6 pacientes, para un 20.00%.

Los resultados alcanzados, en cuanto al sexo, pueden estar dados por ser los hombres los de mayor exposición a factores de riesgos de cáncer de vejiga por el hábito de fumar y factores ocupacionales como: la exposición a sustancias tóxicas empleadas en la agricultura e industrias. Sobre la edad los autores del presente estudio opinan al igual que otros investigadores que a medida que avanza la edad, aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad debido a los cambios morfológicos producidos por el envejecimiento celular. También el predominio del color de piel blanco pudo ser ocasionado por las características étnicas del área norte de la provincia avileña.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2009, el carcinoma superficial de vejiga ocupa altas tasas 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. Estudio realizado por Lara Torrico A en el Hospital de Viedma

reporta que esta afección es el cáncer más común en hombres después de los de próstata, pulmón y colorrectal y el octavo en mujeres, pero que a pesar de que es más frecuente en hombres (relación 3:1), es más agresivo en mujeres y en personas de raza negra. El autor refiere que puede aparecer a cualquier edad, incluso en niños, pero sus tasas de incidencia y mortalidad están directamente relacionadas con la edad, siendo el promedio de edad al momento del diagnóstico de 68 años (42)

Se coincide con estudios realizados en Estados Unidos donde se plantea que hay variaciones raciales y étnicas en la incidencia de este tipo de cáncer, describiéndose una incidencia dos veces mayor en hombres blancos con respecto a afroamericano e hispanos, Además de las diferencias en la incidencia, también se relatan diferencias en cuanto a la fase de presentación y pronóstico, aunque la incidencia global de cáncer superficial de vejiga es más bajo en las mujeres y africano-americanos, en estos, los tumores se diagnostican en una fase más adelantada comparada con los hombres blancos. Schairer y Col. brindan evidencias que indican que el mayor riesgo entre blancos se limita sobre todo a los tumores no invasores, lo que implica que en estos países a diferencia de Cuba en las personas de piel negra el diagnóstico del tumor se hace en una fase más tardía producto de los problemas raciales imperantes. Sin embargo, existen pruebas genéticas y epidemiológicas expuestas por estos investigadores en su estudio que los afronorteamericanos pueden presentar formas más agresivas de este tipo de carcinoma (12,43 - 45).

Los resultados obtenidos por un grupo de investigadores españoles en un total de población 46 766 403 revelan un predominio de la enfermedad en el sexo femenino 50.70%. Resultados estos que difieren de los alcanzados en el presente estudio (46).

Peralbo VJ y Lima A en un estudio realizado en Cienfuegos plantean que el carcinoma superficial de vejiga constituye en Cuba la octava causa de cáncer en el sexo masculino y entre las primeras quince, cuando se combinan ambos sexos además de ser el más frecuente en edades por encima de los 50 años (80 %) representando el 6 % de todos los cánceres del varón y un 2 % de los de la mujer (7).

Tabla 2: Síntomas y signos en el momento del diagnóstico.

Síntomas y Signos	# (n=30)	%
Hematuria	23	76.67
Síntomas Irritativos	21	70.00
Dolor Suprapúbico	4	13.33
Síntomas Generales	3	10.00
Síntomas Obstructivos	2	6.67
Fiebre	2	6.67

En la tabla se puede apreciar que la hematuria fue el signo fundamental presentado por 23 pacientes, para un 76.67% de los casos seguido de los síntomas irritativos presentes en 21 pacientes, para un 70.00% y el dolor suprapúbico con un 13.33%. A continuación aparecen en orden decreciente de frecuencia los síntomas generales (10.00 %) y la fiebre y síntomas obstructivos en igual número (6.67%).

Dentro de los síntomas irritativos es importante señalar que la poliuria y la disuria fueron los más frecuentes en el momento del diagnóstico, estando presente ambos en más de la mitad de la muestra.

Fernández GMV y colaboradores en una revisión sobre tratamiento del cáncer superficial de vejiga con Bacilo Calmette-Guérin en el Servicio de la Clínica Médica Hospital Escuela. "Gral José Francisco de San Martín" plantea que la hematuria constituye una manifestación inicial en el 75% de los casos de los pacientes con esta patología, y cuando la lesión es invasiva se destacan la hematuria dolorosa y la infección, junto al dolor suprapúbico posmiccional. Este planteamiento también es sustentado por Viñolas Segarra N y colaboradores en sus estudios (24,27).

Los resultados obtenidos en el actual trabajo coinciden con la bibliografía consultada. Los cienfuegueros Peralbo VJ y Lima A encontraron en su estudio que la manifestación clínica más frecuente fue la hematuria macroscópica, afectando el 75.2% de la muestra. Tardón García plantea que la hematuria es el síntoma más frecuente en el cáncer superficial de vejiga seguido del síndrome miccional, indicativo de irritación vesical (3,7).

Los hallazgos realizados son similares a los obtenidos por Lorente S, Paricio M, y colaboradores en un estudio efectuado en la Unidad de Urología del Hospital Obispo Polanco quien plantea que la hematuria es el signo más común en los pacientes con carcinoma vesical superficial, presentándose frecuentemente de manera indolora, al menos que se acompañara de algún síndrome obstructivo urinario. A continuación se describen en orden decreciente de frecuencia los síntomas de vaciamiento urinario de urgencia y/o disuria y/o polaquiuria, así como irritación vesical sin hematuria (47).

Tabla 3: Distribución de la población estudiada según localización del tumor vesical y estadio de la lesión.

Localización Del Tumor Vesical	Grado Histológico						Total	
	Ta		T1		Tis			
	#	%	#	%	#	%	#	%
Pared Lateral Derecha	2	50.00	8	42.10	3	42.85	13	43.33
Pared Lateral Izquierda	2	50.00	7	36.84	2	28.57	11	36.67
Fondo Vesical	-	-	4	21.05	1	14.28	5	16.67
Pared Vesical Anterior	-	-	-	-	1	14.28	1	3.33
Total	4	13.33	19	63.33	7	23.33	30	100.0

Nota: No se encontró ninguna lesión localizada en el trígono vesical.

En la tabla se pudo ver que de 30 pacientes estudiados, el 63.33% se encontraba en un estadio T1 según clasificación TNM seguidos en orden decreciente de frecuencia por el estadio TIS (23.33%) y el Ta (13.33%). En cuanto a la localización del tumor en el 43.33% de la población este se presentó en la pared lateral derecha, localización más frecuente en todos los estadios, excepto en la Ta donde su comportamiento fue equivalente en un 50% con los tumores presentes en la pared lateral izquierda, ubicación que apareció en el 36.67% de la muestra. Se encontraron 5 pacientes, para un 16.67% con el tumor localizado en el fondo vesical, de ellos 4 en estadio T1 y uno en estadio TIS, para un 21.05% y 14.28 % respectivamente. Solamente en un caso, para un 3.33% el tumor apareció en la pared vesical anterior, encontrándose en un estadio Tis. Estos resultados de predominio de los tumores en un estadio T1 y TIS pueden estar dados por la falta de búsqueda de atención médica ante los síntomas insipientes de la enfermedad, fallos en la Atención Primaria de Salud, el temor de estos pacientes a la realización de pruebas diagnósticas invasivas como es el caso de la cistoscopia muchas veces rechazada.

El Dr. Hugo Arturo Manzanilla García en México encontró que alrededor de 70% de los tumores superficiales vesicales se presenta en la forma de lesiones Ta, 20% como T1 y 10% como Tis, criterio que no coincide con los hallados en este estudio donde el mayor porcentaje de los pacientes presentaron un estadio T1. Tampoco se coincide con los reportes de Peralbo VJ y Lima A en Cienfuegos en cuanto a estadio y localización del carcinoma, los galenos encontraron un 72.00% de tumores en estadio Ta o Tis en el momento del diagnóstico y un 28% en estadio T1, siendo la localización más frecuente el fondo vesical seguida de la pared vesical derecha (7,48).

El reconocimiento precoz de los tumores de vejiga está asociado a un mejor pronóstico. Se considera necesario y crucial el diseño de un programa educacional para la población general y los Médicos de Atención Primaria con el objetivo de promover un diagnóstico precoz, incluyendo la detección en pacientes asintomáticos mayores de 45 años.

Tabla 4: Distribución de la población estudiada según grado de diferenciación y estadio de la lesión.

Grado de diferenciación.	Ta		Tis		T1		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
G 1	1	25	1	14.28	4	21.05	6	20.00
G 2	3	75	4	57.14	10	52.63	17	56.67
G 3	-	-	2	28.57	5	26.32	7	23.33
Total	4	13.33	7	23.33	19	63.33	30	100

En la tabla 4 se puede apreciar como el Grado de diferenciación 2 moderadamente diferenciado, predominó en todos los estadios de la lesión (Ta: 75.00 %, T1:52.63 % y Tis: 57.14 %) seguido por el Grado 3 con 17casos para un 56.57 % y el Grado 1 con un 20.00 %.No se encontró ningún carcinoma en estadio Ta con un grado de diferenciación G3.

Según criterios de expertos en la temática, el estadio y grado tumoral juegan un papel importante en la determinación del manejo clínico, además determinan el pronóstico de cada caso, lo cual orienta a evitar costos innecesarios por variantes de tratamiento no eficaces, criterio al que se suman los autores del presente estudio (37,44, 47).

Estos resultados no coinciden con los referidos por García G.A. y colaboradores en estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" de La Habana, Cuba, donde predominó el Grado de diferenciación 3 (G3).con un 77.3% (49).

Tabla 5. Recidiva tumoral según tratamiento aplicado.

	GRUPO A										GRUPO B									
	6 meses		7 meses a 12 meses		13 meses a 18 meses		19 meses a 2 años		Total		6 meses		7 meses a 12 meses		13 meses a 18 meses		19 meses a 2 años		Total	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Con Recidiva (a=15)	-	-	-	-	1	6.67	2	13.33	3	20.00	1	6.67	1	6.67	3	20.00			5	33.33
Sin Recidiva (a=15)	15	100	15	100	14	93.33	12	80.00	12	80.00	14	93.33	13	86.67	10	66.67	10	66.67	10	66.67

$$X^2 = 0,037$$

$$\alpha \leq 0.05$$

Nota: % Fila

En la tabla 5 se observó que a medida que pasa el tiempo de evolución aumenta el número de recidivas, no obstante en el grupo A donde se aplicó el BCG posterior a la cistectomía parcial solo recidivaron al terminar el estudio, 3 pacientes, para un 20%, de ellos uno lo hizo entre los 13 y 18 meses después de la intervención, para un 6.67 % y 2 (13.33%) entre los 19 y los dos años de estudio. En el 80% de la población en el período analizado no se encontró recidiva tumoral, sin embargo en el grupo B solo el 66.67% de la muestra no recidivó, encontrándose 5 pacientes con recidiva de la lesión, de ellos 1(6.67%) lo hizo en los primeros seis meses de intervenido y otro 6.67% entre 7 meses y un año, En el resto de los casos, 3, para un 20% recidivó la lesión entre los 13 y 18 meses después de la cirugía.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas demostradas con las pruebas de los efectos inter-sujetos, donde la significación para la variable "tiempo" es de 0.05, valor que es menor e igual que el error admitido ( $\alpha \leq 0.05$ ), haciéndose más evidente la significación para los resultados obtenidos entre 6 y 19 meses. Con un nivel de significación de 0,037 el cuál es inferior a  $\alpha$ .

La literatura plantea que de un 30-85% de los tumores superficiales de vejiga recidivan y que la mayoría de las recurrencias se observan entre 6 y 12 meses, datos que se corresponden con los de este estudio sobre todo en los pacientes donde no se aplicó BCG, pues en los que se adicionó la inmunoterapia el tiempo de recurrencia de la lesión fue mayor. También los realizadores de esta investigación se suman al conjunto de investigadores que plantean lo difícil de precisar cuántas recidivas son consecuencias de una resección incompleta del tumor, una persistencia de éste o un nuevo implante tumoral. Aunque las que se producen tempranamente así lo sugieran es importante precisar la localización, porque si ocurre en el mismo sitio es por un tumor residual; en otro sitio es por tumor nuevo o multifocal que no fue precisado y si ocurre en la cúpula es por la implantación tumoral (6, 15,23).

Estudios realizados en los Estados Unidos plantean, que en los pacientes tratados con la terapia intravesical con BCG se reduce la proporción de recidiva tumoral de un 30 a 40 por ciento y también puede reducir la progresión (11,12 )

Los resultados obtenidos son similares a los reportados por el Dr. Gómez Sampera A. en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras" al analizar la técnica de la cistectomía parcial sola y combinada encontrando un 76,1 % de recidiva y de ellos sólo el 38 % con tratamiento intravesical con inmunoterapia en el postoperatorio (15).

La literatura plantea que de un 60- 70% de los tumores superficiales de vejiga recurre. La inmunoterapia con BCG provoca una reacción inmunitaria local masiva caracterizada por la expresión inducida de citocinas en la orina y tejido vesical y una migración de monocitos y granulocitos, así como células mononucleares a la pared vesical. Es importante señalar que estos cambios en la vejiga de los pacientes pueden mantenerse por más de un año, después del primer contacto con el bacilo, pero por lo regular disminuyen después de tres a seis meses, lo cual provee las bases racionales para la terapia de mantenimiento. Los autores de este trabajo se suman a los criterios de otros investigadores de que el BCG reduce el riesgo de falla del tratamiento a corto y largo plazos (23,36, 42, 47,48)

Los resultados obtenidos en el estudio coinciden con el de otras investigaciones donde se compara la recidiva tumoral de los carcinomas superficiales de vejiga utilizando el BCG con otros grupos de casos donde no se aplica el producto. Bohle en el 2003 en un estudio comparativo entre BCG y mitomicina C que incluyó a 1421 pacientes tratados con BCG y 1 328 tratados con mitomicina C, con un seguimiento promedio de 26 meses; el BCG demostró que sólo 29% de los pacientes tratados con la vacuna presentaron recurrencia contra 46% de los tratados con mitomicina C. Sylvester, después de analizar siete estudios aleatorizados que incluyeron a 203 pacientes con respuesta completa, mostró que 34% de ellos tratados con BCG presentó recurrencia, contra 50% de aquéllos tratados con quimioterapia (OR, 0.47,  $p = 0.0008$ ).<sup>33</sup> En el año 2007 Hall encontró que los niveles de recurrencia en todos los grupos de riesgo de cáncer superficial de vejiga con RTUTV sola fue de 55%, mientras que al añadir BCG con esquema de inducción único se observó una recurrencia de 36% y con terapia de mantenimiento de 29% (14,51)

En el estudio de Barlow y colaboradores, un análisis retrospectivo de 153 pacientes tratados con BCG intravesical el total de pacientes se dividió en dos grupos, 92 tratados con RTUTV más BCG y 61 tratados con RTUTV sola. El seguimiento medio fue de cinco años y se reconoció una recurrencia de la enfermedad en 70% de los pacientes tratados con BCG y 75% de los individuos sometidos a RTUTV sola. La media de tiempo de recurrencia fue de 38 meses para los tratados con BCG y 22 meses en los sujetos

tratados con RTUTV sola ( $p= 0.19$ ) Los autores concluyeron que la terapia intravesical con BCG después de la RTUTV retrasa la recurrencia (52).

Los autores de este trabajo consideran que el uso del BCG intravesical representa un beneficio neto para los pacientes, ya que al retrasar la recurrencia del tumor se necesitan menos resecciones del tumor.

Tabla 6. Progresión tumoral según tratamiento aplicado.

Progresión Tumoral	Grupo A		Grupo B	
	#	%	#	%
Con Progresión	-	-	3	60.00
Sin Progresión	3	100.0	2	40.00
Total	3	100.0	5	100.0

$$\chi^2 = 0,039$$

$$\alpha \leq 0.05$$

En la tabla se puede observar como del grupo A experimental en el 100% de los pacientes con recidiva tumoral la lesión mantuvo su mismo estadio histológico inicial, mientras que en el grupo B la lesión tumoral no progresó solo en el 40% de la población, mientras que en el 60% de los pacientes la lesión apareció en un estadio histológico superior.

Según los criterios de la Asociación Europea de Urología se plantea que generalmente sólo del 20% al 30% de los carcinomas superficiales de vejiga progresa a un estadio o grado mayor del inicial. Estimaciones muy inferiores a las encontradas en el grupo B de este estudio donde la lesión recidivante progresó en el 60 % de los casos (52).

Los resultados obtenidos en el estudio son similares a los obtenidos por otros estudiosos del tema quienes encuentran una disminución de la progresión tumoral con el uso del BCG intravesical. En el estudio de Shelley MD y colaboradores donde se realizó un seguimiento medio de cinco años se reporta progresión tumoral en el 33% de los pacientes con BCG y en 36% en el grupo control. Un protocolo español no aleatorizado mostró una reducción del riesgo relativo de progresión de 0.3 con la terapia de BCG. Asimismo, Solsona reportó un porcentaje de progresión del 12% para BCG contra 29% para la quimioterapia, con diferencia estadísticamente significativa (54,55).

En el meta-análisis de Sylvester que incluyó 24 estudios con información de la progresión de 4 863 pacientes con una media de seguimiento de 2.5 años se observó una progresión en 260 pacientes (9.8%) de un total de 2 658 enfermos tratados con BCG, mientras que ésta se presentó en 304 pacientes (13.8%) de 2205 que no recibieron BCG ( $p = 0.001$ ), con un rango de reducción de la progresión en el grupo de BCG de 27% (56).

De acuerdo a los resultados obtenidos los autores del presente estudio se suman a lo planteado por otros autores de que la inmunoterapia con Bacilo Calmette-Guérin (BCG) intravesical es un método de elección como profilaxis del tumor de vejiga superficial debido a sus mayores índices de éxito, menor recurrencia y retraso en la progresión de la enfermedad

El cáncer de vejiga superficial daña severamente la integridad física y psicológica tanto del paciente como de sus familiares, su presencia evidenciada por sus síntomas tan molestos posee un alto costo económico y social, así como son motivos de hospitalización, tratamientos medicamentosos e intervenciones quirúrgicas muy costosas, la prevención de la progresión a estadios más avanzados, de la aparición de recidivas y el mejoramiento del estado general del paciente resulta una meta de primer orden tanto para el paciente como para el urólogo. Contar con un Servicio de esta Especialidad y con la inmunoterapia con BCG combinada a técnicas quirúrgicas para alcanzar dicho objetivo es hoy una realidad en el Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández del municipio Morón.

## V-CONCLUSIONES

- En el estudio predominó la población mayor de 60 años, el sexo masculino, la piel blanca, la hematuria y los síntomas irritativos en el momento del diagnóstico así como los grados histológicos T1 y Tis, y el grado de diferenciación moderado.
- Las lesiones se ubicaron con mayor frecuencia en la pared lateral derecha e izquierda en todos los estadios del tumor y los niveles de respuesta obtenidos en cuanto a recidiva tumoral, tiempo de recurrencia, y progresión fueron mejores en los pacientes donde se aplicó el BCG después de la cistectomía (Grupo A) respecto al Grupo B donde se aplicó la técnica quirúrgica sola.
- Se encontraron diferencias estadísticamente significativas que hablan a favor de que la aplicación del BCG es un tratamiento adyuvante eficaz en el control de los tumores superficiales de vejiga.

**VI -RECOMENDACIONES**

1-Divulgar los resultados obtenidos en el estudio.

2-Realizar estudios para mejorar la estrategia de tratamiento a los pacientes con carcinoma vesical, ofreciéndoles mayor posibilidad de curación, períodos más largos libre de tumor y mejor calidad de vida.

## VII- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Komarova ME. Eficacia del ultrasonido diagnóstico para el pesquizaje del cáncer vesical en pacientes con factores de riesgo [tesis]. Ciudad de la Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana; 2011.
2. Brown A J. Retraso de cirugía por cáncer de vejiga incrementa la mortalidad. Reuters Health Information [Internet]. 2003 [citado 28 Mar 2010]. Disponible en: [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/news/fullstory\\_81564.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/news/fullstory_81564.html)
3. Tardón García A. Epidemiology of Bladder Cancer. Clin Transl Oncol [Internet]. 2009 [citado 2012 Oct 19]; 11(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://books.google.com/books?id=aA20DpccGKUC>
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin [Internet].2015 [citado 2014 Sep 20];65(5): [aprox. 5 p.]. Disponible : <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder/abstract/2>
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. CA Cancer J Clin [Internet].2010; [citado 2013 Oct 10]; 60(27). Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder/abstract/5>
6. Tumor superficial de vejiga [Internet]. Cuba. Ecured; 2010; Disponible en : [http://www.ecured.cu/index.php?title=Tumor\\_superficial\\_de\\_vejiga&oldid=1495793](http://www.ecured.cu/index.php?title=Tumor_superficial_de_vejiga&oldid=1495793)
7. Peralbo JV, Lima A. Aplicación de BCG inmunoterapéutica en cáncer de vejiga. Rev Cultural [Internet]. 2013 [citado 2010 Oct 19]; 26(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.calleb.cult.cu/index.php/pretextos/52-salud/1854-aplicacion-de-bcg-inmunoterapeutica-en-cancer-de-vejiga>
8. Rodríguez A. El Registro Nacional del Cáncer. Epidemiología del Cáncer en Cuba: Publicación MINSAP; 2001.
9. Antillón JJ. El cáncer [Internet].Universidad de Costa Rica;1991[citado 5 de may 2015]. Disponible en: <http://books.google.com/books?id=aA20DpccGKUC>
10. Manu P, Suárez RE, Barnett BJ. Manual de Medicina. España: Elsevier; 2007

11. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. [Internet]. 2013 [citado 5 may 2015] ;64:639 . Disponible en : <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-urothelial-transitional-cell-bladder-cancer/abstract/3>
12. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R. Treatment of non-muscle invasive bladder cancer", section on 'Cystectomy' and "Radical cystectomy and bladder-sparing treatments for urothelial (transitional cell) bladder cancer". Eur Urol [Internet]. 2011 [citado 5 May 2015]; 54:303. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladdercancer?source=see\\_link&sectionName=CYSTECTOMY&anchor=H104147485#H104147485](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladdercancer?source=see_link&sectionName=CYSTECTOMY&anchor=H104147485#H104147485).
13. Michael A O'Donnell. Treatment of non-muscle invasive bladder cancer. [Internet] . Disponible en: <http://www.uptodate.com/home/editorial-policy>
14. Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol.[Internet] 2010 [citada 5 May 2015] ; 57:[aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contens/treatment-of-non-muscle-invasive-blander-cancer/abstract/125>
15. Gómez Sampera A, Osorio Acosta V, Capdevila Vicedo D, García García A .Recurrencia y progresión en los tumores superficiales de la vejiga después del tratamiento inicial. Rev Cubana Cir. 1998; 37(1):35-40.
16. Romero, T. Actualidad y proyecciones del departamento del programa nacional del control del cáncer. Rev Cubana de Urología. 2003 ; 2( 85): 45-47
17. Rivera P, Orió M, Hinostroza J, Venegas P. y col. Nuestra experiencia con instilaciones de 1 mg de vacuna, cáncer vesical etapa T1. Rev Chil Urol. 1999; 64: 181-184
18. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2013. La Habana: ECIMED; 2014.
19. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Registro Nacional de Cáncer de Ciego de

Ávila.2007-2014.

20. Dirección Municipal de Salud Morón. Anuarios Estadísticos de Salud 2008-2013.
21. Chade DC, Shariat SF, Godoy G, Savage CJ, Cronin AM, Bochner BH, et al.  
Clinical outcomes of primary bladder carcinoma in situ in a contemporary series. *J Urol*[Internet]. 2010[citada 5 may 2015]; 184:[aprox. 1p.]. Disponible en:  
<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/7>
22. Soriano García JL, Galán Y, Luaces P. Incidencia en Cuba del cáncer en la tercera edad. *Rev Cubana Oncol.*1998; 14(2):121-28.
23. Rodríguez Rodríguez D. Tratamiento adyuvante a la RTU con Bacilo Calmette-Guerin a dosis bajas en tumores vesicales [tesis]. Ciudad de la Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana; 2010.
24. Fernández GMV. Tratamiento del cáncer superficial de vejiga: Bacilo Calmette-Guerin vs. Mitomicina C. *Rev de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina* [internet]. 2006 [citado 2014 oct 14]; 161 :[aprox. 4p.].Disponible en:  
<http://www.cancerteam.com.ar/poli026.html>
25. Von Eschenbach A. Clasificación celular. National Cancer Institute.US. National institutes of Health[Internet]. 2006 [citado 6 May 2014]. Disponible en:  
<http://www.cancernet.gov/espanol/pdq/tratavejiga/HealthProfessional/page2>
26. Renshaw S. Vejiga urinaria. En: Robbins S. *Patología Estructural y Funcional*. 6a ed. España: Mc Graw-Hill Internacional; 2000. p.1045-1047.
27. Viñolas Segarra N, Grau de Castro J J, Daniels Mestres M y col. Diagnóstico de extensión y estrategia terapéutica en diversos tumores sólidos. En: Farreras V, Rozman C. *Medicina Interna*. 14 ed. Madrid: Harcourt ; 2000. p. 1347-1348.
28. Urinary bladder. En: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7.ed. New York: Springer; 2010. p.497.
29. Cáncer de la vejiga. Association of Cancer Online Resources [Internet]. 2005 [citado 4 May 2015]; [aprox.5p.]. Disponible en: <http://www.acor.org/cnet/256714.html>
30. Tilki D, Reich O, Svatek RS, Karakiewicz PI, Kassouf W, Novara G, et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical carcinoma in situ only treated with radical cystectomy: an international study of 243 patients. *J*

- Urol[Internet].2010[citado 6 May 2015]; 183:[ aprox. 1p.]. Disponible en : <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/6>
31. Millán Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodríguez J, et al. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol[Internet]. 2000; [citado 5 May 2015];164:[aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/33>
  32. Vercelli M, Quaglia A, Parodi S, Crosignani P, Crosignani P. Cancer prevalence in the elderly. ITAPREVAL Working Group. Tumori [Internet]. 1999[citado 5 May 2015]; 85:[aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder/abstract/8>
  33. Michaud DS, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E, et al. Risk of bladder cancer by geographic region in a U.S. cohort of male health professionals. Epidemiology.[Internet] 2001[citado 4 May 2015]; 12:719. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder/abstract/9>
  34. Swietek N, Waldert M, Rom M. The value of transurethral bladder biopsy after intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective, single center study and cumulative analysis of the literature. J Urol [Internet]. 2012[citado 8 may 2015]; 188:[aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/87>
  35. Lightfoot AJ, Rosevear HM, Nepple KG, O'Donnell MA. Role of routine transurethral biopsy and isolated upper tract cytology after intravesical treatment of high-grade non-muscle invasive bladder cancer. Int J Urol[Internet]. 2012[citado 8 may 2015]; 19:988. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/86>
  36. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. J Urol. [Internet]. 1987[citado 8 may 2015];137:220. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/87>

37. Martinez Pineiro JA, Solsona E, Flores N, Isorna S. Improving the safety of BCG immunotherapy by dose education. Cooperative Group CUETO. Eur Urol . 2005; 27 Suppl. 1:13-18
38. Colectivo de Autores. Manual de Prácticas Médicas. En: Adolfo GG, Joaquín GG, Iraida CA. Cáncer de Vejiga y Uréter . .4 ed. T.1. Ciudad Habana: ECIMED; 2012. p. 166-176 .
39. Cuba .Ministerio de Salud Pública. Formulario Nacional de Medicamentos. En: Inmunomoduladores. 4ta ed. La Habana: Ecimed; 2014. P. 331-337.
40. Morales A, Curtis NJ, Wilson J. Dose response of BCG in The Treatment of superficial bladder cancer. J Urol.1992; 147:1256-1258.
41. Catalona WJ. Tumores Uroteliales del Tracto Urinario. En: Patrick Walsh MD. Campbell's Urology. 8 ed. 2002. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004 . p. 1090 -1133 .
42. Lara Torrico A, Alvarez Rocabado R, Lara Arias M. Lfuente Covarrubias O. Inmunoterapia con BCG en carcinoma papilar de vejiga. J Urol [ internet]. 2014 Feb [citado 2014 sep 16]; 191(2):[aprox. 5p]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2012/NI-AEMPS-07-2012.htm>
43. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer [Internet] .2009 [citado 5 May 2015]; 115:[aprox. 1p]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder/abstract/11>
44. Howe HL, Wu X, Ries LA, Cokkinides V, Ahmed F, Jemal A, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. Cancer [Internet]. 2006 [citado 5 May 2015]; 107:1711. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder/abstract/14>
45. Schulz MR, Loomis D. Occupational bladder cancer mortality among racial and ethnic minorities in 21 states. Am J Ind Med [Internet]. 2000 [citado 5 May 2015]; 38:90. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder/abstract/15>

46. Asociación Española de Urología. Análisis de la situación de pacientes con cáncer de vejiga no músculo infiltrante ante la escasez de acceso a la inmunoterapia con BCG. [internet] España ;2013 [citado 2014 sep 16] .Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>.
47. Lorente S, Paricio M, Sánchez C, Silvestre S. Instilación Intravesical de BCG (Agente Inmunizante Activo Bacillus-Calmette-Guerin). Unidad de Urología del Hospital Obispo Polanco.[Internet]. 2005 [citado 5 May 2015]. Disponible en: <http://www.opolanco.es/Apat/Boletin9/bcg.html>
48. Manzanilla García HA, Maldonado Ávila B, Aguilar Barradas J, Lira Dale A. Inmunoterapia con el bacilo de Calmette-Guérin en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga. J Urol[Internet]. 2010 [citado 5 May 2015]; 184:1920. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/96>
49. García G.A . Cistectomía total en tumores de vejiga. Rev Mex Urol. 2006;66 (1):12-16.
50. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 . J Urol .[Internet]. 2007 [citado 5 May 2015]; 178:2314. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/40>
51. Bohle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. J Urol [Internet]. 2003 [citado 5 May 2015];: 170:964. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/69>
52. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol [Internet]. 2013 [citado 5 May 2015]; 189:834. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/121>
53. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. Guía clínica del carcinoma urotelial no músculo invasivo de la Asociación Europea de Urología. Actas Urol Esp [Internet]. 2009[ citado 8 Feb 2015]; 33 (4): [aprox. 10p.]. Disponible en:

<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/41>

54. Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. Bacilo de Calmette-Guerin intravesical en cáncer de vejiga en estadio Ta y T1 (Revisión Cochrane traducida)[ Internet]. 2008[ citado 8 Feb 2015]. [Disponible en: <http://www.update-software.com>.
55. Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A, et al. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol [ Internet]. 2010 [ citado 8 Feb 2015] ; 184:475. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-urothelial-transitional-cell-bladder-cancer/abstract/6>
56. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol.[Internet]. 2002 [ citado 8 Feb 2015] ; 168(5):[ aprox.1p.] Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-non-muscle-invasive-bladder-cancer/abstract/15>

**VIII ANEXOS****Anexo 1: MODELO DEL CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE POR ESCRITO.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Declaro que:

Se me ha solicitado participar en el estudio de referencia, durante el cual será realizado un proceder médico de investigación. Antes de dar mi consentimiento firmando en este documento, fui informado por el autor de la investigación del contenido y el alcance del proyecto, de sus beneficios y posibles efectos, así como de sus inconvenientes, que pueden presentarse, de los propósitos del mencionado estudio y de la metodología con que va a ser llevado a cabo el mismo. La colaboración voluntaria puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee sin que por ello conlleve algún tipo de agravio por parte del personal involucrado en mi atención.

También se me ha informado que para mi protección en el desarrollo del estudio, dispondré de la asistencia médica y sanitaria adecuada, de los tratamientos complementarios que necesite, además de que se tomarán las medidas apropiadas para que el estudio se encuentre debidamente controlado.

Lugar: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Firma del investigador: \_\_\_\_\_

## Anexo 2: CUESTIONARIO DE DATOS PRIMARIOS

1. Nombre del paciente:-----

### 1 Edad

- Menor de 19 años\_\_\_\_\_
- 19-34 años\_\_\_\_\_
- 35-59 años\_\_\_\_\_
- 60 y más\_\_\_\_\_

### 2. Sexo:

- Masculino \_\_\_\_\_
- Femenino\_\_\_\_\_

### 3. Color de la piel:

- Blanca\_\_\_\_\_
- Negra\_\_\_\_\_
- Mestiza\_\_\_\_\_

### 4. Signos y Síntomas:

- Hematuria\_\_\_\_\_
- Dolor suprapúbico \_\_\_\_\_
- Síntoma irritativos \_\_\_\_\_
- Síntomas obstructivos \_\_\_\_\_
- Síntomas generales\_\_\_\_\_
- Fiebre. \_\_\_\_\_

### 4. Localización del tumor vesical.

- Trígono vesical. \_\_\_\_\_
- Pared lateral derecha. \_\_\_\_\_
- Pared lateral izquierda\_\_\_\_\_.
- Fondo vesical. \_\_\_\_\_
- Pared vesical anterior \_\_\_\_\_

### 5.6. Estadío de la lesión:

- Ta\_\_\_\_\_
- Tis \_\_\_\_\_

- T1 \_\_\_\_\_

**7. Grado de Diferenciación:**

- Gx: grado de diferenciación no valorado o desconocido. \_\_\_\_\_
- G1: bien diferenciado. \_\_\_\_\_
- G2: moderadamente diferenciado. \_\_\_\_\_
- G3: pobremente diferenciado \_\_\_\_\_

**8. Recidiva tumoral:**

- Sin recidivas \_\_\_\_\_
- Con recidivas \_\_\_\_\_

**9. Progresión tumoral:**

- Con progresión \_\_\_\_\_
- Sin progresión \_\_\_\_\_

**Anexo 3 : ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Análisis de varianza univariante para "Sin Recidiva"

Factores inter-sujetos

	N
Tratamiento	A 12
	B 12
Tiempo	13 6
	19 6
	6 6
	7 6

Advertencia

No se realizarán las pruebas post hoc para Tratamiento porque hay menos de tres grupos.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Sin Recidiva

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Modelo corregido	2,399 <sup>a</sup>	7	,343	2,215	,089
Intersección	3,998	1	3,998	25,845	,000
Tratamiento	,235	1	,235	1,522	,235
Tiempo	1,493	3	,498	3,218	,050
Tratamiento * Tiempo	,670	3	,223	1,444	,267
Error	2,475	16	,155		
Total	8,872	24			
Total corregida	4,874	23			

a. R cuadrado = ,492 (R cuadrado corregida = ,270)

Pruebas Post hoc para el Tiempo

Comparaciones múltiples.

Variable dependiente: Sin\_Recidiva

DHS de Tukey

(I)Tiempo	(J)Tiempo	Diferencia de medias (I-J)	Error típ.	Sig.	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior
	19	-,3091	,22707	,540	-,9588	,3406
13	6	,3766	,22707	,376	-,2731	1,0262
	7	,1545	,22707	,903	-,4951	,8042
	13	,3091	,22707	,540	-,3406	,9588
19	6	,6857*	,22707	,037	,0360	1,3353
	7	,4636	,22707	,214	-,1860	1,1133
	13	-,3766	,22707	,376	-1,0262	,2731
6	19	-,6857*	,22707	,037	-1,3353	-,0360
	7	-,2220	,22707	,764	-,8717	,4276
	13	-,1545	,22707	,903	-,8042	,4951
7	19	-,4636	,22707	,214	-1,1133	,1860
	6	,2220	,22707	,764	-,4276	,8717

Basadas en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = ,155.

\*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.

Subconjuntos homogéneos

Sin\_Recidiva

DHS de Tukey

Tiempo	N	Subconjunto	
		1	2
6	6	,0871	
7	6	,3091	,3091
13	6	,4636	,4636
19	6		,7727
Sig.		,376	,214

Se muestran las medias de los grupos de subconjuntos homogéneos.

Basadas en las medias observadas.

El término de error es la media cuadrática (Error) = ,155.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 6,000

b. Alfa = 0,05.