

8  
2ej' 11246



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
"HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE"  
I. S. S. S. T. E.**

**"MANEJO DE LAS INFECCIONES DE VIAS  
URINARIAS BAJAS RECURRENTES EN MUJERES  
CON BCG INTRAVESICAL"**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A   E N  
U R O L O G I A  
P R E S E N T A :**

**DR. JESUS ALEJANDRO MORALES COVARRUBIAS**



**ISSSTE**

MEXICO, D. F.

1990

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION.....	1
II.- MATERIAL Y METODOS.....	4
III.- RESULTADOS.....	7
IV.- DISCUSION.....	11
V.- BIBLIOGRAFIA.....	12

I N T R O D U C C I O N

La vejiga normal es naturalmente resistente a la infección, factor conocido desde 1800. Aunque Pasteur utilizó orina como un medio para el crecimiento bacteriano. Sin embargo Cabot en 1921 concluyó que la introducción de bacterias dentro de una vejiga normal no causa infección.<sup>10</sup>

La vejiga ha sido conocida por ser resistente a la infección y una teoría que explica esta resistencia fue sugerida como una habilidad intrínseca de la mucosa para ejercer un efecto bactericida.

Experimentos por Cox y Hinman demostraron que la evacuación vesical y el flujo urinario fueron los factores importantes desde el punto de vista mecánico para mantener la esterilización en el tracto urinario.<sup>8</sup>

La pregunta en discusión es ¿ La vejiga, tiene un mecanismo de defensa innato dirigido contra el factor de virulencia bacteriana ? .

Dos mecanismos antiadherentes potenciales han sido propuestos y estudiados: Uno es que los anticuerpos específicos pueden impedir la adherencia, y el otro es que las células transicionales pueden tener formas que enmascaren a los receptores bacterianos.

Aunque la secreción de IgA ha sido considerada como una importante defensa antibacteriana, su rol como un factor antiadherente es indefinido dentro de la vejiga.<sup>8,16</sup>

Uehling ha aportado evidencias experimentales que apoyan el rol de los anticuerpos como potenciales destructores de la adherencia bacteriana.<sup>4</sup>

La bacteriuria es frecuente en mujeres y se estima que-

10-20% de estas experimentarán infección bacteriana del tracto -  
urinario en alguna etapa de su vida.<sup>7,9</sup>

Estudios sobre bacteriuria han mostrado que cerca del -  
1% de pacientes escolares ( 5-14 años ) tienen bacteriuria y que -  
esta se incrementa al 4% en adultos jóvenes y del 1-2% por década -  
de la vida. En el caso de mujeres adultas estas son más suscepti -  
bles para tener reinfecciones.<sup>11</sup>

Las infecciones cuando son recurrentes en mujeres, se -  
presentan con una tasa de .3-.22 por mes ( 1.6-2.6 por año ), y -  
cuando son manejadas con antibioticoterapia muchas reinfecciones -  
ocurren después de dos semanas y dentro de los cinco meses siguien -  
tes.<sup>11</sup>

Basandonos en lo anterior y tomando en cuenta la proble -  
mática que surge con todas aquellas mujeres que presentan infeccio -  
nes de vías urinarias bajas en forma recurrente y que han sido mul -  
titratadas sin resultados favorables, se elaboró el presente estu -  
dio, tomando como base lo que hasta el momento actual conocemos en  
lo que respecta al uso del Bacilo de Calmette Guerin para terapia -  
intravesical, vacuna que hasta el momento actual había sido utiliza -  
da en el tratamiento y profilaxis del Carcinoma superficial de ve -  
jiga con excelentes resultados.<sup>14</sup>

#### Historia:

El BCG es una cepa de Mycobacterium Bovis, este  
organismo fue aislado, atenuado y originalmente en 1921 utilizado -  
como una vacuna contra la Tuberculosis.

En 1976 Morales, Eidenger y Bruce reportaron por primera -  
vez su uso exitoso en el manejo del cancer vesical superficial.<sup>14</sup>

Se sabe que el BCG produce estimulación inmune y ha sido  
encontrada con capacidad de inducir regresión de algunos tumores -  
sólidos.

La administración intravesical de BCG induce una reac -

ción inflamatoria vigorosa, y es un adyuvante inmune no específico que representa una conglomeración de sustancias antigénicas - que pueden evocar variadas respuestas en el huésped.<sup>1</sup>

Se cree que una fracción de las células bacterianas es timula la respuesta inmune, mientras que otra fracción la suprime.

Aunque el efecto total es estimulatorio, en algunos ca sos clínicos la inmunosupresión ha prevalecido.<sup>13</sup>

El mecanismo de acción preciso del BCG es desconocido, pero ha sido hipotetizado que la respuesta favorable vista con la terapia con BCG es una reacción inmune en parte del huésped sobre su tumor.<sup>6,14</sup>

El uso racional del BCG esta basado particularmente en la hipótesis de producir una estimulación inmune al contacto con las células superficiales vesicales, dandoles propiedades antigénicas.<sup>18</sup>

Cuando el BCG es aplicado intravesicalmente produce - una respuesta inflamatoria aguda y mejoría en la proliferación local de células T. " Mecanismo que explicaría el efecto del BCG ".<sup>1,2.</sup>

## M A T E R I A L Y M E T O D O S

De Octubre de 1988 a Octubre de 1989 se estudió un grupo de 10 pacientes del sexo femenino, consideradas candidatas ideales para recibir terapia con BCG intravesical de acuerdo a las bases iniciales del protocolo.

Las cuales consideraban a pacientes del sexo femenino - con infecciones de vías urinarias bajas recurrentes, multitratadas sin resultados favorables, con bacteriuria persistente, con cultivos del introito vaginal negativos a Enterobacterias y que dentro del estudio de la Anatomía del aparato urogenital no se detectará patología agregada.

Se excluyeron a todas aquellas pacientes que a pesar de presentar infecciones de vías urinarias recurrentes, refirieron alguna otra patología de orden metabólico o inmunosupresor.

La edad varió de 38-65 años, con una media de 50.7: 5 - mujeres fueron consideradas como premenopausicas y 5 menopausicas.

El tiempo desde el inicio de las infecciones hasta el momento de elaborar el estudio varió de 30-180 meses ( 2.5 - 15 años ) con una media de 100.2 meses ( 8.35 años ). ( Fig. 1 ).

El 90% de las pacientes presentaban Urocultivos positivos a Escherichia Coli y el 10% a Proteus vulgaris al inicio del estudio. En el 100% de las pacientes se reportó un frotis y cultivo de exudado vaginal negativo a Enterobacterias, requisito indispensable para ingresar al estudio.

### ADMINISTRACION DE BCG:

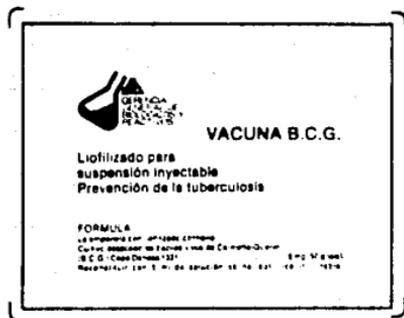
La vacuna administrada constituyó a la cepa Danesa, ( Proporcionada por la Gerencia general de biológicos y reactivos ) cada ampula contenía  $18.5 \times 10^6$  UFC, se utilizaron 7 frascos que hacían un total de 129.5 millones por dosis.

La vacuna fue instilada vía intravesical, en un vehículo de 60cc de solución salina normal y a través de un catéter uretral 10 Fr.

( 5 )

A las pacientes se les recomendó que retuvieran la solución por no menos de dos horas. El tratamiento fue repetido semanalmente durante un lapso de 6 semanas.

Se solicitaron Urocultivos posterior a la 2a, 4a, y 6a aplicación de BCG respectivamente, así como dos meses posterior a terminar con la terapia.



( 6 )

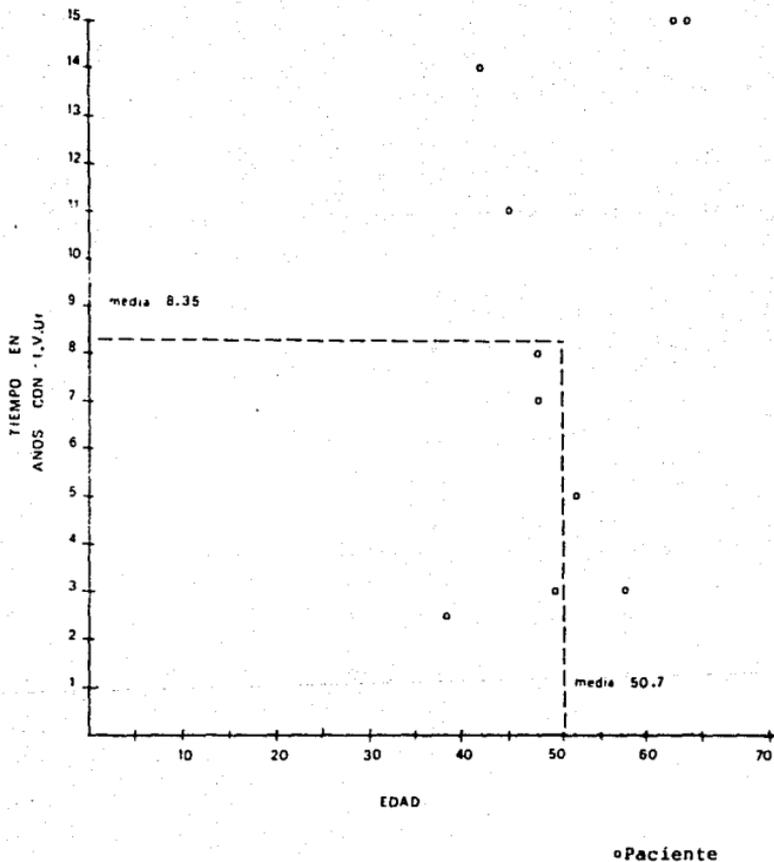


Fig. 1

R E S U L T A D O S

Del grupo de 10 pacientes que iniciaron el estudio con la instilación de BCG intravesical por infecciones de vías urinarias bajas recurrentes, 2 no concluyeron, la primera posterior a la 4a aplicación y la segunda a la 5a, debido a que durante la terapia desarrollaron un cuadro de vaginitis aguda, con cultivos de exudado vaginal positivos a Escherichia Coli y Escherichia Coli + Candida Albicans respectivamente.

Las 8 pacientes restantes concluyeron el ciclo de 6 semanas.

Posterior a la segunda aplicación de BCG se solicitó cultivo de orina y se encontró que el 100% de las pacientes persistían con positividad a Escherichia Coli; posterior a la 4a dosis se les tomó un nuevo cultivo de orina observando que el 33% persistían positivos a E.Coli y terminando el ciclo de seis dosis se solicitó cultivos de orina en donde el 12.5% se encontraron aun positivos a E.Coli.

Dos meses posterior a que se concluyó con la terapia se solicitó cultivo de orina a todas las pacientes, encontrando que el 87.5% fueron reportados como negativos, persistiendo el 12.5% positivos. ( Fig. 2 ).

Los efectos colaterales más frecuentemente observados durante la terapia se muestran en la figura No.3, siendo la disuria en el 100% de las pacientes, Urgencia 70%, Cefalea 50% y Frecuencia 50%.

Las 8 pacientes que concluyeron el estudio continúan en seguimiento, 7 de las cuales con cultivo de orina negativos y una paciente persiste con positividad a Escherichia Coli. Clínicamente todas se encuentran asintomáticas.

PACIENTE	1a	2a	UROCULTIVO	3a	4a	UROCULTIVO	5a	6a	UROCULTIVO	UROCULTIVO 2 MESES POSTERIOR A TERAPIA
1	Disuria	Disuria	+ E.Coli		Disuria	+ E.Coli			+ E.Coli	+ E.Coli
2		Disuria Sacralgia	+ E.Coli	Frecuencia		-		Disuria Urgencia Frecuencia Hematuria	-	-
3	Disuria Frecuencia		+ E.Coli			-			-	-
4	Disuria	Disuria	+ E.Coli			+ E.Coli			-	-
5	Disuria Urgencia Frecuencia	Disuria Urgencia Frecuencia	+ E.Coli		Urgencia Frecuencia	Se suspende terapia por vaginitis S U I B FEV + E.Coli				
6	Calosfríos Dolor supra - pubico Urgencia	Urgencia	+ E.Coli	Disuria Frecuencia Urgencia	Disuria Calosfríos Urgencia Hematuria	-	Hematuria Calosfríos Disuria Urgencia Atrial Calosfríos		-	Urgencia -
7	Disuria Fiebre	Disuria Cefalea	+ E.Coli	Urgencia		-			-	-
8	Disuria Urgencia	Disuria Urgencia Cefalea	+ E.Coli	Disuria Urgencia	Urgencia	-	Disuria		-	-
9	Disuria Urgencia Frecuencia	Disuria Urgencia Frecuencia Cefalea	+ E.Coli	Disuria Urgencia Frecuencia	Disuria Frecuencia	+ E.Coli	Se suspende terapia por vaginitis. FEV E.Coli + Candida Albicans			
10	Disuria Urgencia	Disuria Urgencia Cefalea	+ E.Coli	Disuria Urgencia	Disuria	-			-	-

( 9 )

RESULTADOS

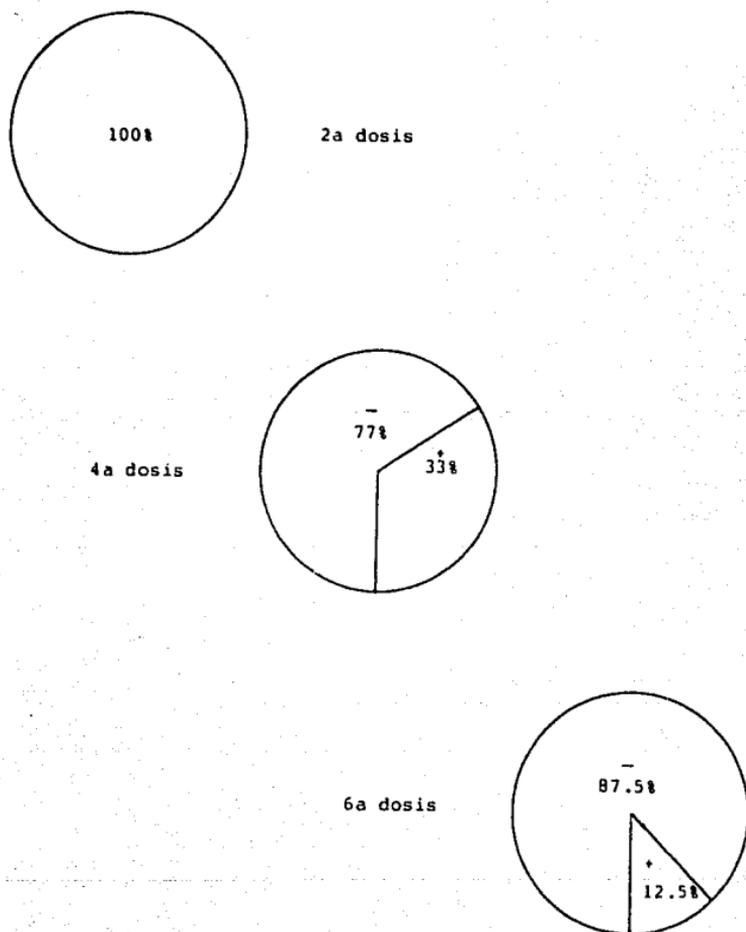


Fig. 2

E F E C T O S   C O L A T E R A L E S

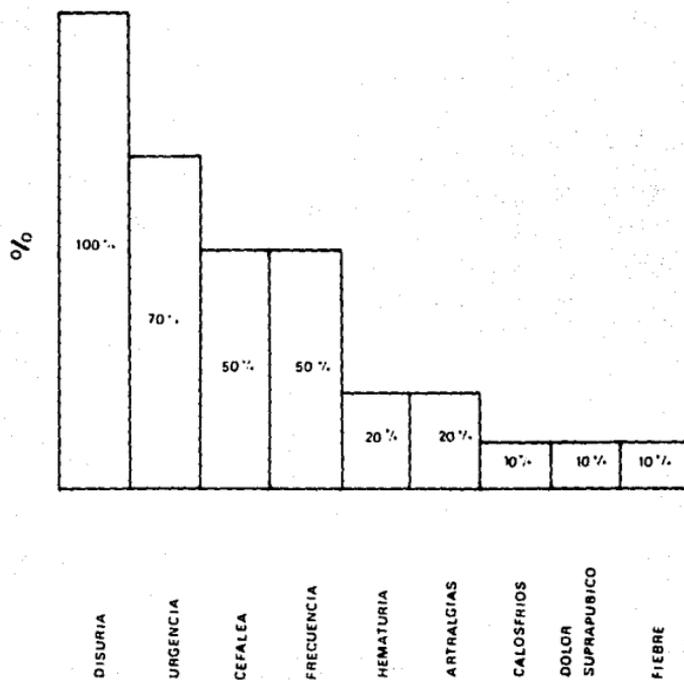


Fig. 3

D I S C U S I O N

El empleo de la terapia con BCG intravesical para los tumores vesicales superficiales inicialmente empleado por Morales ha sido encontrado capaz de inducir regresión de algunos tumores-sólidos vesicales, es conocido que la BCG produce estimulación inmune no específica y utilizada por más de dos décadas en el tratamiento de la Leucemia y algunos tumores sólidos.

El mecanismo de acción preciso es desconocido, el uso racional está basado particularmente en la hipótesis de producir una estimulación inmune al contacto con las células superficiales vesicales dándoles propiedades antigénicas.

Basándonos en las experiencias anteriores decidimos el presente estudio hasta ahora no reportado en la Literatura, encontrando un 87.5% de resultados positivos y hasta el momento sin otras reacciones colaterales que las ya descritas.

Nuestra experiencia sugiere que el mecanismo de acción primario del BCG puede relacionarse directamente por el contacto urotelial y en lo que a adherencia bacteriana se refiere.

Estudios orientados hacia el efecto del BCG como terapia intravesical y sobre la adherencia bacteriana vesical así como su aspecto inmunológico local serán convenientes efectuar en un futuro próximo para el manejo del BCG en infecciones de vías urinarias de difícil control, como una alternativa más dentro de sus ya conocidos usos.

Los resultados aquí reportados son preliminares, tomando en cuenta el número de pacientes estudiadas así como el seguimiento que deberán seguir, quedando abierta la investigación de esta nueva terapia para el beneficio de pacientes con infecciones de vías urinarias de difícil control.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- A. MORALES: Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors.  
J.Urol.,116:180-183,1976.
- 2.- A. MORALES: Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of Adenocarcinoma of the Kidney.  
J.Urol.,115:377-380,1976.
- 3.- ALPHONSE PFAU: Recurrent urinary tract infections in premenopausal women: Prophylaxis based on an understanding of the pathogenesis.  
J.Urol.,129:1153-57,1983.
- 4.- A.V. KAISARY: Intravesical BCG therapy in the management of multiple superficial bladder carcinoma.  
British Journal of Urology.,59:554-558,1987.
- 5.- C. LOWELL PARSONS: Pathogenesis of urinary tract infections.  
The Urologic Clin. of NA.,13:563-568,1986.
- 6.- DAVID R. KELLEY: Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: Effect of BCG viability on treatment results.  
J.Urol.,134:48-53,1985.
- 7.- DONALD L. LAMM: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer.  
J.Urol.,134:40-47,1985.
- 8.- J. KERSTEN KRAFT, THOMAS A. STAMEY: The natural history of symptomatic recurrent bacteriuria in women.  
Medicine.,56:55-60,1977.

- 9.- JACKSON E. FOWLER: Studies of introital colonization in - women with recurrent urinary infections. The role of bacterial adherence.  
J.Urol.,117:472-476,1977.
- 10.- JACKSON E. FOWLER, Jr: Urinary tract infections in women. The Urologic Clin.of NA.,13:673-683,1986.
- 11.- JAMES K. MOONEY: The antibacterial effect of the bladder-surface: An electron microscopic study. ' .  
J.UROL.,115:381-385,1976.
- 12.- LINDA M. DAIRIKI, THOMAS A. STAMEY: Urinary infections in adult women.  
Campbell's Urology,5ed.,15:797-827,1986.
- 13.- NIALL M. HENEY: Intravesical chemotherapy how effective - is it ?  
Urology sp., XXXI,3:17-19,1988.
- 14.- O.M.P. KHANNA: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy - accelerate growth and cause metastatic spread of second - primary malignancy ?  
Urology., XXXI,6:459-468,1988.
- 15.- PATRICK GUINAM: BCG in management of superficial bladder-cancer.  
Urology.,XXX,6:515-519,1987.
- 16.- STANLEY A. BROSMAN: The use of Bacillus Calmette-Guerin - in the therapy of bladder carcinoma in situ.  
J.Urol.,134:36-39,1985.
- 17.- THOMAS A. STAMEY: The immunologic basis of recurrent bacteriuria: Role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa.  
MEDICINE.,57:47-56,1978.

- 18.- THOMAS A. STAMEY: Urinary infections.  
Urinary infections 1972.
- 19.- VITO PANSADORO, FRANCESCO DE PAULA: Intravesical Bacillus-  
Calmette-Guerin in the treatment of superficial transi-  
tional cell carcinoma of the baldder.  
J.UROL.,138:299-301,1987.