

11246

5

2 ELM.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA

EN LAS CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

LABORATORIO DE QUIMICA ORGANICA
CARRERA DE QUIMICA ORGANICA
CARRERA DE QUIMICA ORGANICA

TRABAJO DE INVESTIGACION

ENCUENTRO DE LA QUIMICA ORGANICA

CON LA QUIMICA INORGANICA

ENCUENTRO DE LA QUIMICA ORGANICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1961



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

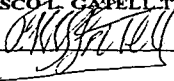
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

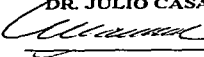
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

11246
5
24

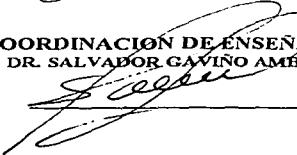
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGIA
DR. FRANCISCO L. GAPELL TRUJILLO



ASESOR DE TESIS
DR. JULIO CASASOLA G.




COORDINACION DE ENSEÑANZA
DR. SALVADOR GAVINO AMBRIZ



INSTITUTO DE
UROLOGIA



JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DE CIRUGIA
DR. ROBERTO REYES MARQUEZ



JEFE DE INVESTIGACION
DR. RAUL GUTIERREZ GUTIERREZ





INSTITUTO DE
UROLOGIA

A BERTHA DANIEL Y DAVID

A CONSUELO

SANDRA

LILIANA Y

JUAN DANIEL

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
OBJETIVO GENERAL.....	11
OBJETIVO ESPECIFICO.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	12
CRITERIOS DE INCLUSION.....	13
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	13
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	13
TRATAMIENTO CON BCG.....	14
ANALISIS.....	15
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS.....	24

TRATAMIENTO DEL CANCER SUPERFICIAL DE VEJIGA

RESUMEN

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y conjunto en los servicios de Urología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de los Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos, durante un periodo de 8 años (1987-1994), en un grupo de 112 pacientes que tuvieron confirmación histopatológica de cáncer de células transicionales de la vejiga en estadio clínico superficial ("in situ", "cero" y "A"), con rangos de edad de 35 a 84 años y una media de 54.9 años.

A un grupo se le administró tratamiento intravesical con Bacilo Calmette-Guérin (BCG) cepa danesa, después de la resección del tumor, y a un grupo control solamente se le trató con resección de tumor de la vejiga.

El esquema de tratamiento utilizado en los enfermos a los que se les aplicó BCG consistió en la administración intravesical de 35 miligramos de BCG cepa danesa semanalmente por 6 ciclos, a dos pacientes se les administró un esquema largo de BCG consistente en la administración de 35 miligramos semanales por 6 ciclos, posteriormente 6 ciclos quincenales y por último una dosis mensual hasta completar 2 años, y 10 pacientes se sometieron a resección de la faz tumoral como único tratamiento.

De los 100 pacientes tratados con esquema corto se obtuvo una buena respuesta en 83 %, con un porcentaje de recidivas de 17 %. Ocurrieron reacciones adversas leves en 34 % de los casos. Hubo un caso de sepsis del sistema nervioso central. Los dos pacientes tratados con esquema largo se encuentran libres de enfermedad después de cursar un cáncer "in situ". Entre los pacientes tratados solamente con resección hubo 60 % de recidivas y 20 % de progresión tumoral.

INTRODUCCION

Se ha calculado que en Estados Unidos se presentan anualmente entre 37,000 y 40,000 casos de cáncer de vejiga, y que de estos el 80 % son lesiones superficiales localizadas en la mucosa y la lámina propia. A pesar de someterse adecuadamente a cirugía transuretral estas lesiones, la posibilidad de recidiva varía entre un 30 y un 60 %; además un 10 % de estos pacientes tendrán recidiva localmente avanzada, con gran riesgo de diseminación a distancia (4), lo cual hace imperativo conocer la historia natural de la enfermedad y con ello elegir la mejor opción terapéutica. En el hombre, el cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar de todas las neoplasias, después del cáncer de próstata, pulmón y colo rectal, y constituye el 10 % de todos los casos de cáncer (*Silverberg y colaboradores, 1990*). En mujeres ocupa el octavo lugar en frecuencia de todos los cánceres, ocupando el 4 % de todos los casos.

La frecuencia de los tumores vesicales en el hombre en relación a la edad es de 2 a 8 por cada 100,000 habitantes. La frecuencia en el hombre blanco es de casi 2 veces en comparación con la raza negra; sin embargo, en cuanto a la mortalidad se refiere, se estima que tan solo en 1990 hubo 10,200 muertes por cáncer, siendo 6,900 en hombres y 3,300 en mujeres, siendo el 5 % de todas las muertes en hombres por cáncer (*Silverberg y colaboradores, 1990*). En las mujeres ocupa el 3 % de todas las muertes por cáncer. Desde la década de los 50, la incidencia de cáncer de vejiga ha aumentado anualmente en un promedio del 0.8 %, sin embargo, se observó un descenso en la mortalidad del 33 % por año, debido a la presencia de mejores métodos diagnósticos, lo que permite llevar a cabo éstos más tempranamente.

Son varios los factores implicados en la etiología del cáncer vesical. Aparentemente, la relación entre agentes cancerígenos y un huésped susceptible han llevado al concepto de que la transformación neoplásica es un fenómeno de múltiples pasos que refleja una interacción entre los procesos conocidos como iniciación y promoción.

El 90 % de los tumores de vejiga son de células transicionales, el carcinoma de células escamosas es del 5 al 7 %, el adenocarcinoma de 1 a 2 %, y con menor frecuencia los carcinomas indiferenciados con menos del 1 %. Los tipos histológicos raros incluyen carcinoma sarcomatoide, carcinoma de células pequeñas y el linfopitelioma.

Los cánceres de células transicionales en su mayoría son superficiales y de bajo grado. Aproximadamente el 70 % de ellos no invaden la lámina propia (estadio "cero"/pTa), y el restante 30 % la invaden (estadio A/pl) (4).

La mayoría de los tumores superficiales se presentan como tumores únicos (70 % aproximadamente); el otro 30 % son tumores multicéntricos (4-5).

Algunos autores refieren que 2 terceras partes de los tumores superficiales causan problemas de tratamiento debido a la recurrencia local del tumor, y una tercera parte puede progresar hacia la invasión (9).

Los factores que influyen en la recurrencia y progresión tumoral son: invasión de la lámina propia, número y tamaño del tumor, atipia urotelial, displasia de los bordes cercanos a la neoplasia reseca (10-11-13).

Grado tumoral: El esquema de gradación tumoral de Who divide al carcinoma de células transicionales dentro de tres grados, basados en la anaplasia, determinada por incremento en la celularidad, agrandamiento nuclear, disturbio de la polaridad celular, ausencia de la diferenciación celular en la base o superficie, pleomorfismo, irregularidad del tamaño celular, variación de la forma nuclear y patrón de cromatina, conteo de las mitosis y de la presencia de células gigantes.

Jordan y colaboradores (15) reportan que en la actualidad la supervivencia para los tumores de grado I es del 93 al 98 %, comparado con el grado II, con una supervivencia del

80 al 87 % a 10 y 20 años, respectivamente. El grado III tiene un rango de supervivencia del 43 % a sólo 5 años (9).

Tumores Papilares, etapa 0: Son aquellos tumores papilares de células transicionales con infiltración limitada a la mucosa; este tipo de tumores se caracteriza porque hasta un 70 % de los pacientes presentan recurrencia, particularmente los que tienen un tumor de alto grado (16-17), los que han penetrado a la lámina propia, los que han invadido espacios linfáticos o vasculares, o los que no tienen configuración papilar; también se ha considerado como explicación para las recurrencias tumorales el que pudiera haber una resección incompleta, o bien tumor no visible pero presente durante la cirugía, presencia de carcinógenos en la orina y la posibilidad de implantación de células neoplásicas en áreas traumatizadas durante la resección transuretral (19-20).

Uno de los propósitos de la investigación oncológica es el de poder identificar a aquellos pacientes con neoplasia de bajo riesgo con posibilidades de desarrollar una neoplasia agresiva con el transcurso del tiempo.

Invasión de la lámina propia: Hay una gran diferencia entre los tumores que invaden la lámina propia y los superficiales sin invasión. Los tumores en estadio "cero" tienen un 4 % de progresión a 5 años, comparados con el 30 % de los estadios "A".

Número y tamaño de los tumores papilares: El número de tumores papilares es un importante factor de riesgo para la recurrencia tumoral, pero no es determinante para la progresión tumoral. *Lutze y colaboradores (31)* reportaron los promedios de recurrencia entre los estadios "cero" y "A" con tumores únicos, con una frecuencia del 18 y 33 %, respectivamente, pero cuando son lesiones múltiples los promedios fueron del 43 y 46 %, respectivamente, no existiendo gran diferencia en los dos estadios (21). *Cutler y*

colaboradores demostraron que pacientes con tumores únicos tienen una probabilidad de recurrir del 66 %. en contraste con tumores múltiples, con un 90 % de posibilidad (23).

Atipia urotelial y displasia: Cuando la atipia urotelial se encuentra presente cerca de los márgenes del tumor reseado, existe un aumento de riesgo de recurrencia y progresión tumoral, sin ser determinante el estadio clínico en que se encuentra el paciente. Si existe displasia urotelial el riesgo de recurrencia aumenta de un 43 % a un 73 % y el riesgo de progresión es tan alto como el 83 % cuando hay carcinoma "in situ" asociado a un tumor superficial de bajo grado.

Manejo del cáncer superficial de vejiga: Los pacientes con cáncer superficial de vejiga pueden ser tratados adecuadamente con resección transuretral del tumor o con fulguración del mismo, el promedio de sobrevida de estos pacientes es de aproximadamente el 70 % a 5 años (*Barnes y colaboradores, 1967*), mientras que el 10 a 15 % requirieron de terapia intravesical.

La probabilidad de que un tumor inicialmente confinado a la mucosa invada el músculo es del 46 %. En pacientes estadio T1 se debe contemplar la posibilidad de tumor potencialmente agresivo, particularmente si es de grado alto (*Abel y colaboradores, 1988*).

SISTEMA DE ESTADIFICACION DEL CANCER DE VEJIGA

HALLAZGOS	JEWETT, STRONG, MARSHALL	1987 UICC
Biopsia sin tumor	0	T0
Carcinoma "in situ"	0	Tis
Tumor no invasivo papilar	0	Ta
Invasión submucosa	A	T1
Invasión al músculo superficial	B1	T2
Invasión a músculo profundo	B2	T3A
Invasión a grasa perivesical	C	T3B
Invasión a órgano contiguo	D1	T4
Mets a nódulos linfáticos regionales	D1	N1-3
Mets a nódulos linfáticos yuxtarrregionales	D2	-
Mets a distancia	D3	M1

Uso de agentes quimioterapéuticos intravesicales: El promedio de respuesta completa con agentes quimioterapéuticos intravesicales varía entre 33 y 57 % cuando se trata de un carcinoma "in situ"; cuando se usa como profilaxis para la recurrencia de los tumores, el promedio de recurrencia de tumor, la respuesta es del 30 al 44 % (12).

La combinación de la quimioterapia intravesical con mitomicina C y doxorubicina no fue tan efectiva para el tratamiento de las recurrencias (*Ferraris, 1988; Fukui y colaboradores, 1989*). No hay evidencia de que la quimioterapia intravesical tenga un impacto significativo en las recurrencias tumorales.

Interferón intravesical: El interferón intravesical tiene propiedades antiproliferativas e inmunoestimulantes. Ha sido probado como agente anticancerígeno, incluyendo los tumores de la vejiga (*Williams, 1988*). *Torti y colaboradores* reportaron el uso de interferón intravesical, dando como resultado un 25 % de regresión completa en pacientes con tumores papilares. Su uso en el carcinoma "in situ" tuvo éxito en una tercera parte de los pacientes, de los cuales el 16 % tuvo una respuesta duradera. En la actual se considera que son necesarios más estudios con interferón intravesical para el tratamiento del cáncer de vejiga de células transicionales en estadio clínico superficial.

Terapia intravesical con BCG: El uso de Bacilo Calmette-Guérin (BCG) en el tratamiento de neoplasias humanas fue informado por primera vez por *Hormgren* en 1935, posteriormente *Mathe y colaboradores* demostraron en 1969 la eficacia del Bacilo en el tratamiento de la leucemia aguda en un niño. La aplicación de BCG para tratar el cáncer fue iniciada por *Morales y colaboradores* en 1976 (*36*).

Desde la primera publicación del doctor Alvaro Morales en Canadá, numerosos estudios clínicos randomizados con BCG han confirmado su valor en la reducción de la recurrencia tumoral, así como el progreso tumoral en los pacientes con carcinoma de células transicionales de la vejiga en estadios superficiales (*36-37*).

Las interrogantes sobre el mecanismo de acción son de vital interés, primordialmente para permitir una optimización de los regímenes de tratamiento: se incluyen saber la dosis mínima de inducción y de mantenimiento, así como el tiempo de aplicación intravesical y el tiempo entre cada aplicación.

Las respuestas a estas interrogantes se encuentran en la experiencia adquirida por los diversos investigadores con el uso de BCG y en la observación de los resultados obtenidos a través del tiempo.

Las subcepas utilizadas a nivel mundial y que han demostrado eficacia en la terapéutica del cáncer vesical son las siguientes: Armand Frappier, Connaught, Pasteur, Tice, Japanese y Danesa (36-37).

Comparado con otros agentes, el BCG ha demostrado ser superior en la profilaxis de la recurrencia y el progreso de los tumores vesicales. Así, por ejemplo, en un trabajo realizado por *Kootz y colaboradores*, el BCG demostró en varios esquemas una buena respuesta con límites del 53 al 94 % y reacciones adversas mínimas, siendo las más severas la contractura de la vejiga y cistitis hemorrágicas, así como reacciones sistémicas menos frecuentes.

La irritación vesical probablemente es el efecto secundario más importante de la terapia con BCG, la cual se puede resolver con oxybutinina y fenazopiridina. Otros síntomas menos frecuentes son la disuria, frecuencia urinaria, hematuria, fiebre, mialgias, náuseas, calosfríos, artralgias y prurito. Puede presentarse una prostatitis granulomatosa o BCGitis sistémica, la cual se piensa que fue la responsable de varias muertes durante algunos tratamientos (*Doresiewicz y colaboradores*, 1990). Es por ello que se recomienda que en los pacientes que presenten fiebre por más de 48 horas y que no respondan a los antipiréticos y antimicrobianos, se debe de iniciar manejo con isoniazida más piridoxina, y si a pesar de estos fármacos los síntomas persisten se deberá agregar rifampicina y ethambutol (*Steg y colaboradores 1989*).

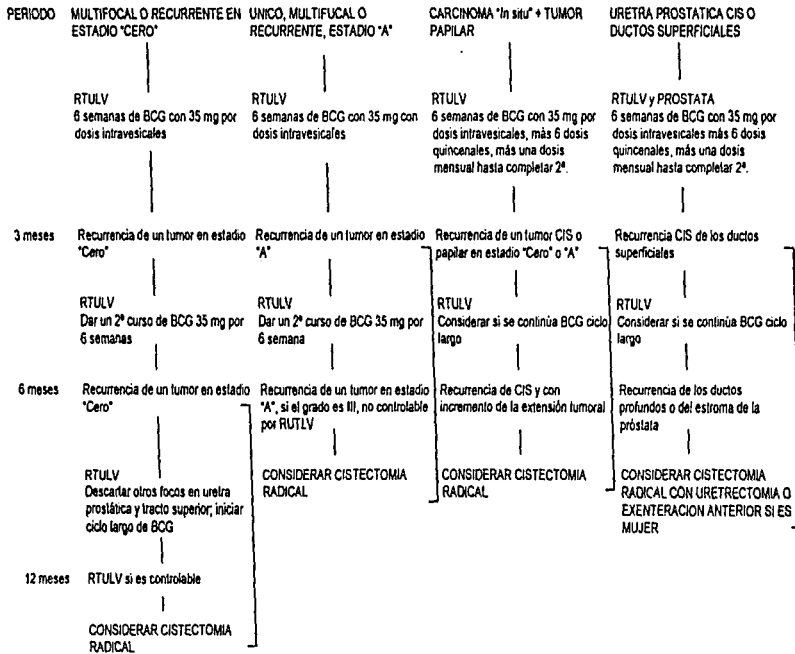


Figura 1. Protocolo de seguimiento de los pacientes sometidos al esquema prolongado de BCG

RTULV = Resección transuretral de lesión vesical

CIS = Carcinoma in situ

OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS

Objetivo General

Determinar la eficacia de la cepa danesa del Bacilo Calmette-Guérin.

Objetivos específicos

- Verificar la efectividad de la cepa danesa, utilizando 35 mg para el tratamiento y la prevención de las recurrencias en el cáncer de células transicionales.
- Reducir al mínimo los efectos secundarios del tratamiento con BCG intravesical como disuria, fiebre, irritación vesical, náuseas, mialgias, artralgias, hematuria.
- Determinar cuáles son los efectos colaterales a largo plazo del tratamiento con BCG intravesical del cáncer de células transicionales del estadio superficial de la enfermedad.
- Confirmar la efectividad del manejo con BCG cepa danesa en un grupo control tratado únicamente con resección transuretral del tumor maligno.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal, observacional y comparativo en los servicios de Urología del centro médico nacional 20 de Noviembre del ISSSTE y del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX durante los años 1987-1994, en el cual se incluyeron 112 pacientes que se repartieron en dos grupos, un grupo control de 10 pacientes y un segundo grupo de 102 pacientes cuyos informes histopatológicos fueron de cáncer de células transicionales de la vejiga y confirmados sus estadios clínicos "in situ", "cero" y "A".

La información se obtuvo mediante la creación de una cédula de recolección de datos, que incluían nombre, edad, sexo, número de expediente, número de pieza de patología, historia clínica con especial atención en los antecedentes de exposición a agentes carcinógenos, inicio de la sintomatología, tiempo de evolución y nota de presentación conjunta entre el servicio de patología y el servicio de Urología.

Los pacientes del primer grupo se trataron con resección del tumor solamente, los del segundo grupo se trataron con resección del tumor más aplicación intravesical de BCG cepa danesa bajo los siguientes:

Criterios de Inclusión

1. Tumores en estadio superficial "in situ", "cero" y "A", comprobados histológicamente.
2. Tumores únicos o multicéntricos.
3. Tumores primarios o recurrentes con o sin tratamiento previo.
4. Grado de diferenciación celular de I a III (ASH).
5. Edad de 30 a 85 años

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que abandonaron el tratamiento o el seguimiento.
2. Falta de datos en el expediente, como informe de patología.
3. Pacientes con trastornos de sus defensas orgánicas y diabéticos insulino dependientes, con tratamiento con esteroides y/o quimioterapia sistémica.
4. Pacientes con carcinoma de células transicionales en estadios no superficiales, como B1, B2, C, D1 y D2.
5. Cuando el informe de patología reportaba presencia simultánea de otra estirpe o con histología diferente al de células transicionales.

Criterios de Eliminación

1. Tuberculosis pulmonar.
2. Estenosis de uretra.
3. Traumatismos de uretra
4. Infecciones venéreas.
5. Incontinencia urinaria.
6. Vejigas hiperrefléxicas.

TRATAMIENTO CON BCG

Se utilizaron dos esquemas de tratamiento de conformidad con los criterios antes expuestos. Se recomendó la instilación de dosis de 120, 75 y 50 mg de BCG. Se utilizaron dosis de 35 mg de la cepa danesa con el propósito de disminuir los efectos secundarios.

Esquema corto de BCG: Se lleva a cabo una aplicación intravesical de 35 mg de cepa danesa semanalmente por seis instilaciones consecutivas, como profilaxis y tratamiento en todos los pacientes (ref).

Esquema prolongado de BCG: Se aplican en forma intravesical 35 mg de BCG por seis semanas, posteriormente seis instilaciones quincenales y se termina con una vacunación intravesical mensual hasta completar dos años. Esto se aplicó solamente a los pacientes a los cuales se les diagnosticó cáncer "in situ" y en forma secundaria a los pacientes que presentaron recurrencia tumoral después de un ciclo corto de tratamiento (ref).

Cada ampula de BCG contiene 5 mg de bacilos atenuados, por los cual se utilizaron 7 ampulas que se diluyeron en 60 ml de solución fisiológica al 0.9 %.

El seguimiento de los pacientes se realizó con citologías urinarias cada 3 meses y cistoscopias en el mismo periodo durante el primer año, y espaciándose cada seis meses durante el segundo, citologías cada seis meses de por vida. A esto se agregan exámenes de laboratorio como examen general de orina, urocultivo cuantitativo, biometría hemática, química sanguínea, urografía excretora cada seis meses en los dos primeros años para evaluar el tracto urinario superior y tomografía axial computarizada abdominopélvica con y sin medio de contraste en casos necesarios.

ANALISIS

Se incluyeron 112 pacientes identificados durante un periodo de ocho años (1987 a 1994). El grupo 1 se formó con 10 pacientes, con límites de edad de 43 a 77 años y una media de 64.5 años, y el grupo 2 con 102 pacientes cuyos límites de edad se encontraban entre 35 y 84 años, y una media de 59 años. El promedio de diagnóstico fue de 8 meses, y el signo más frecuentes presentado por los enfermos fue la hematuria macroscópica.

Todos los pacientes se sometieron a estudio cistoscópico previo a la resección transuretral del tumor, que sirvió para determinar el número y el tamaño de las lesiones.

CUADRO I		
Cáncer superficial de células transicionales de vejiga		
<i>Multicéntricos</i>	<i>No. de Pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>"in situ"</i>	2	1.78
Unicos	56	50.00
Múltiples	54	48.22
TOTAL	113	100.00

Hallazgos cistoscópicos Servicios de Urología ISSSTE y PEMEX

En el momento de la resección transuretral se realizaron cortes profundos para determinar con suma exactitud la profundidad del tumor.

La pieza de patología se incluyó en parafina y se tiñó mediante la técnica de hematoxilina y eosina para su estudio microscópico.

CUADRO II		
Cáncer de células transicionales de vejiga		
<i>Etapa tumoral</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
"in situ"	2	1.78
"cero"	57	56.8
A	53	47.32

Clasificación Marshall-Jewett. ISSSTE - PEMEX. Servicio de Urología.

La clasificación de la etapa del tumor fue la de Marshall-Jewett. Los tumores, además de etapificarse, se evaluaron en relación con el grado de diferenciación celular, y se utilizó la clasificación de ASH.

CUADRO III		
Cáncer superficial de células transicionales de vejigas		
<i>Grado de atipia</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
I	34	30.36
II	58	51.78
III	20	17.86

Grados de atipia de ASH Servicio de Urología ISSSTE y PEMEX

RESULTADOS

De los 112 pacientes, 100 se trataron con un esquema corto y dos, que presentaban carcinoma "in situ", con un esquema prolongado. Se obtuvo curación del tumor en 83 pacientes (83 %) con un promedio de seguimiento de 49 meses, y 17 pacientes presentaron recidiva tumoral.

CUADRO IV		
Tratados con un ciclo corto de BCG y 35 mg		
Respuesta	No. de pacientes	Porcentaje
Remisión completa	83	83
Recurrencia	17	17
TOTAL	100	100.00

ISSSTE - PEMEX. Servicio de Urología

ESTA TESIS DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

De los pacientes que presentaron recidivas, nueve pertenecían al estadio "cero" y ocho al estadio "A". De estos, un paciente murió por enfermedad metastásica no comprobada, por lo que quedó fuera de seguimiento.

En el periodo de seguimiento a que fueron sometidos los pacientes se observó que la gran mayoría tuvieron recurrencia a los seis meses: seis individuos pertenecientes al estadio "cero" y tres al estadio "A"; en total nueve. Posteriormente, cuatro enfermos en estadio "A" experimentaron recidiva a los 10 meses y, por último, tres pacientes en estadio "cero" lo hicieron a los 12 meses.

Estos pacientes se valoraron de nuevo con resección transuretral del tumor, y se determinó el nuevo estadio clinicopatológico. Para indicar el tratamiento de las recurrencias tumorales se realizaron los siguientes estudios complementarios, a fin de descartar metástasis regionales y distantes: Tomografía axil computarizada, gammagrafía hepatoesplénica y ultrasonido transrectal.

Los resultados de esta nueva evaluación fueron los siguientes: del total de 16 pacientes tratados con BCG hubo progreso en nueve, de los cuales seis pertenecían a la etapa "cero" y tres a la etapa "A". Estos últimos progresaron hasta la etapa "C", por lo que quedaron fuera del tratamiento para tumores en la etapa superficial.

En el grupo de 10 pacientes tratados solamente con resección y fulguración del sitio del implante, se obtuvo remisión completa en cuatro y sobrevino recurrencia en seis pacientes; todos pertenecían al estadio "A" con grado I de diferenciación celular.

CUADRO V		
Tratados solamente con resección del tumor		
<i>Respuesta</i>	<i>No. de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Remisión completa	4	40
Recurrencia	6	60

10 Pacientes ISSSTE - PEMEX. Servicio de Urología.

De los seis pacientes solamente con resección que recidivaron, hubo progreso en dos pacientes hasta la etapa "C", y quedaron fuera también del tratamiento para tumores superficiales.

Al comparar ambos grupos, el porcentaje de progreso para los pacientes tratados con BCG es de 9 %, en contraste con el de 20 % de los pacientes tratados únicamente con resección. Además, el tiempo para la recurrencia es mayor en aquellos a quienes se les aplicó el BCG, y en quienes no se aplicó se presentó un nuevo evento antes de los tres meses.

DISCUSION

Los resultados de este estudio han demostrado la eficacia de las dosis de vacuna BCG menores a las utilizadas por diversos grupos de investigadores para la prevención de la recurrencia de los tumores papilares de la vejiga.

El porcentaje de buena reacción con el esquema corto (83 %) es similar a lo informado previamente por diversos autores con diferentes cepas (Tice, Frappier, Connaught) y pruebas de administración de BCG.

Si se relacionan los datos de este informe con los notificados por *Pagano y colaboradores*, que utilizaron la cepa Pasteur (75 mg) en una población de pacientes similar, se confirma el valor de las dosis menores, con una buena reacción en 78 % (21-27) en casos de tratamiento a dos años y un seguimiento de 12 meses del mismo.

El progreso tumoral fue de 9 % en total; 6 % quedaron en estadio superficial, y en la proporción restante de 3 % el progreso tumoral requirió medidas paliativas después de un ciclo corto de BCG.

El régimen de 35 mg de BCG adquiere un significado notable debido a que los efectos tóxicos se reducen en forma importante. La toxicidad es el más importante efecto adverso a que se enfrenta el paciente en tratamiento, y explica en gran medida el abandono de éste. En esta serie la cistitis fue la reacción más frecuente (30 %), y la fiebre (1 %) y la hematuria de las más graves. Se presentó una infección del sistema nervioso central en un paciente que requirió tratamiento enérgico con triple esquema por espacio de seis meses bajo un régimen supervisado. Se comprobó que en gran parte el problema fue causado por

manipulación traumática de la uretra en el momento de la aplicación de la vacuna. En una revisión de 1274 pacientes tratados con BCG, Lamm informó que 91 % de ellos sufrieron cistitis, 28 % fiebre mayor de 38 °C y 48 % hematuria importante. Todo se relaciona perfectamente conforme con la dosis administrada de BCG, con disminución conforme se baja la dosis.

CUADRO VI				
Porcentaje de reducciones adversas inducidas por el BCG				
<i>Curso de tratamiento</i>	<i>Disuria</i>	<i>Hematuria</i>	<i>Fiebre</i>	<i>Septicemia</i>
Ciclo corto	30 %	3 %	1 %	1 %

ISSSTE - PEMEX

CONCLUSIONES

Las dosis bajas de BCG (35 mg) de la cepa danesa son eficaces para el tratamiento de los tumores papilares superficiales.

La incidencia de buena reacción, recurrencia y progreso es similar a las informadas por otros autores. La toxicidad se relaciona con el régimen de tratamiento, y aparece con menor frecuencia cuando se reducen las dosis y el tiempo de exposición.

Cabe considerar que el número de pacientes y el tiempo de seguimiento justifican la propuesta como eficaz de la dosis de 35 mg de BCG cepa danesa para el tratamiento y la profilaxis de los tumores papilares superficiales, en comparación con lo sucedido en los pacientes tratados únicamente con resección.

REFERENCIAS

1. Steg, A.; Leleu, C.; Debre, B.; Boccon-Gibod, L.; Sicard, D.: *Systemic Bacillus Calmette-Guérin infection in patients treated by intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer*. EORTC Genitourinary Group Monograph 6: BCG in superficial bladder cancer, pags. 325-334, 1989.
2. Althausen, A. F.; Prout, G. R.; Daly, J. J.: *Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma "in situ"*. J. Urol., 1976, 116:575.
3. Shapiro, A.; Ratliff, T. L.; Oakley, D. M.; Catalona, W. J.: *Comparison of the efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin with thiotepa, mitomycin C, poly1: c:poly-I-tisine and cis platinum in murine bladder cancer*. J. Urol., 1984; 131:4.
4. Anderstrom, C.; Johansson, S.; Nilsson, S.: *The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumor*. J. Urol., 1980, 124:36.
5. Brosman, S. A.: *Experience with Bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma*. J. Urol., 1982; 26:27.
6. Brosman, S. A.: *The influence of Tice strain BCG treatment with transitional cell carcinoma "in situ"*. En Debruyne, F. M.; Denis, L.; van der Meijden, A. M.P. (eds.): BCG in superficial Bladder Cancer. New York, Alan R. Liss, 1989, Pag. 193.
7. Brosman, S. A.: *Indications for BCG use in carcinoma "in situ"*. Urol.ogy, 1991; 37(suppl):12.
8. Brosman, S. A.; Lam, D. L.: *The preparation, handling and use of intravesical Bacillus Calmette-Guérin for management of stage Ta,T1 carcinoma "in situ" transitional cell cancer*. J. Urol., 1990, 144:313.
9. Cluter, S. J.; Heney, N. M.; Friedell, G. H.: *Longitudinal study of patients with bladder cancer: Factors associated with disease recurrence and progression*. En Bonney, W. W.; Prout, G. R. (eds.); Bladder Cancer. Vol. 1. Blatimore, Williams and Wilkins, 1982, Pag. 35.
10. Dalesio, G.; Shulman, C. G.; Sylvester, R.: *Prognostic factors in superficial bladder tumors: A study of the European Organisation for Research on Treatment of cancer: genitourinary Tract Cancer Cooperative group*. J. Urol., 1983; 127:730.
11. de Kernion, J. B.; Haug, M.; Lindner, A.; Smith, R. B.; Kaufman, J. J.: *The management of superficial bladder tumors and "in situ" intravesical Bacillus Calmette-Guérin*. J. Urol., 1985; 135:598.
12. Debruyne, F. M. J.; van der Meijden, A. P. M.: *bcg VS Mitomycin C intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer: First results of randomized prospective trial*. J. Urol. 1987; 137:179.

13. Douglas, E.; Coplen, M. D.; Marcus, J. A.; Myers, T. L.; Rattiff, Catalóna, W. J.: *Long-Term followup of intravesical Bacillus Calmette-Guérin: Analysis of possible predictors of response free of tumor.* J. Urol., 1990; 144.
14. Droller, M. J.; Walsh, P. C.: *Intensive intravesical chemotherapy in the treatment of the carcinoma in situ: is it safe?* J. Urol., 1991; 134:1115.
15. Fitzpatrick, J. C.; West, A. B.; Bluter, M. R.: *The importance of recurrence pattern following initial resection.* J. Urol., 1986; 135:920.
16. Gilbert, H. A.; Logan, J. L.; Kagan, A. R.: *The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on basis of histologic grading.* J. Urol., 1978; 119:488.
17. Herr, H. W.: *Transurethral resection and intravesical therapy of superficial bladder tumors.* Urol. Clin. North. Amer., 1991; 18:525.
18. Herr, H. W.; Landome, V. P.; Whitmore, W. F.: *An overview of intravesical therapy for superficial bladder cancer.* J. Urol., 1987; 138:1363.
19. Herr, H. W.; Badalament, R. A.; Amato, D. A., y colaboradores: *Superficial bladder cancer treated with BCG: A multivariable analysis of factors affecting tumor progression.* J. Urol., 1989; 141.
20. Herr, H. W.; Pinsky, C. M.; Whitmore, W. F. Jr.; Sogani, P. C.; Oettgen, H. F.; Melamed, M. R.: *Experience with intravesical Bacillus Calmette-Guérin of superficial bladder tumors.* Urology, 1985; 25:119.
21. Holmgren, I.: *La tuberculine et le BCG chez les cancer euz.* Shwicz, Med. Wochenschr, 1935; 65:1203.
22. Jewett, H. J.: *Carcinoma of the bladder: Influence of the depth of infiltration on the 5-year results following complete extirpation of the primary growth.* J. Urol., 1952; 67:672.
23. Jewett, H. J.; Strong, G. H.: *Infiltration carcinoma of the bladder: Relation of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases.* J. Urol., 1946; 55:366.
24. Lamn, D. L.: *BCG immunotherapy for bladder cancer.* J. Urol, 1985; 134:40.
25. Lamn, D. L.: *Bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in 1,274 patients with bladder cancer.* J. Urol., 1985; 135:272.
26. Lamn, D. L.: *BCG in carcinoma in situ and superficial bladder tumors.* EORTC Genito-Urinary Group Monogr. Vol 5, No. 497, 1988.
27. Lamn, D. L.; Blumenstein, B. A.; Crawford, E. D. y colaboradores: *A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder.* New Engl. J. Med., 1991; 325:1205.
28. Lamn, D. L.; van der Meijden, A. P.; Morales, A., y colaboradores: *Incidence and treatment of complications of Bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer.* J. Urol., 1992; 147:596.

29. Lamm, D. L.; Crissinan, J.; Blumenstein, B. A. y colaboradores: *Adriamycin versus BCG in superficial bladder cancer. A Southwest Oncology Group Study*. En Debruyne, F. M.; Denis, L.; van der Meijden, A. P. M. (eds.): *BCG in superficial bladder cancer*. New York, Alan R. Liss, 1989. Pág. 123.
30. Lefford, M. J.: *Delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis*. Am. Rev. Dis., 1975; 111:373.
31. Lutzeyer W.; Rubben, H.; Dahm, H.: *prognostic parameters in superficial bladder cancer. An analysis of 315 cases*. J. Urol., 1982; 127:250.
32. Marshall, V. F.; Holden, J.; Ma, K. T.: *Survival of patients with bladder carcinoma treated with simple segmental resection*. Cancer, 1988; 9:568.
33. Martínez-Piñeiro, J. A.: *BCG vaccine in superficial bladder tumors: Eight years later*. Eur. Urol., 1989; 142:719.
34. Martínez-Piñeiro, J.; Jiménez León, L.; Martínez-Piñeiro, J. Jr.; Filter, L.; Mosteiro, J. A.; Navarrp, J.; García Matres, M. J.; Carcamo, P.: *Intravesical therapy comparing BCG, adriamycin and thiotepa in 200 patients with superficial bladder cancer: A randomized prospective study*. EORTC Genitourinary Group Monograph 6: BCG in superficial Bladder Cancer, 1989; Pág. 237.
35. Mathe, G.; Amiel, J.; Chwarzenberg, L.; Schneider, M.; Catton, A.; Schlumberger, J.; Hayath Vassal, F.: *Acute immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia*. Lancet, 1969; 1:679.
36. Morales, A.; Eidinger, D.; Bruce, A. W.: *Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors*. J. Urol., 1976; 116:180.
37. Morales, A.; Mickel, J. C.; Wilson, J. W. L.: *Dose-response of Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer*. J. Urol., 1992; 147.
38. Reitsman, D. J.; Guisan, P.; Lamm, D. L.; Khanna, D. P.; Brosman, S. A.; de Kernion, J. B.; Williams, R. D.; Simpson, G. Hanna, M. G. Jr.: *Long term effect of intravesical Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tice strain of flat carcinoma in situ of the bladder*. EORTC Genitourinary Group Monograph 6: BCG in Superficial Bladder Cancer, 1989; Pág. 171.
39. Spector, W. H.; Marianayagin, Y.; Ridley, M. J.: *The role of antibody in primary and re-infection BCG granulomas of rat skin*. J. Pathol., 1982; 46:41.
40. Brosman, S. A.: *BCG in the management of superficial bladder cancer*. Urology (Suppl.), 1988; 23:4.
41. Youmans, G. P.: *Relation between delayed hypersensitivity and immunity in tuberculosis*. Am. Rev. Resp. Dis., 1975; 111:109.