GOBIERNO REGIONAL
LA LIBERTAD

GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD
FIRMA DIGITAL

Firmado digitalmente por VALENCIA MARIÑAS Hugo David FAU 20440374248 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 31.05.2024 10:00:16 -05:00

"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

Moche, 31 de Mayo del 2024

RESOLUCION DIRECTORAL N° 000242-2024-GRLL-GGR-GRS-IREN

VISTO:

El Expediente Administrativo Consignado con el N° 00003627-24 que contiene el Informe Nº 006-2024-GRLL-GGR-GRS-IREN-DIRCCANC, emitido por la Directora (e) de la Dirección de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN Norte, es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

Que, mediante Resolución Ministerial N°826-2021-MINSA, de fecha 05 de julio del año 2021, que aprueba el documento denominado "Norma para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" numeral 6.1.3, la Guía Técnica (...) es el documento normativo del Ministerio de Salud, (...), Cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico se denomina Guía de Práctica Clínica (GPC) y en este caso contiene recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica aplicable, desarrolladas sistemáticamente de modo que orienten y faciliten el proceso de toma de decisiones para una apropiada y oportuna atención de salud, (...);

Que, mediante Resolución Directoral N° 333-2023-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG, Aprueba la Directiva Administrativa: "Pautas para le Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte", con el objeto de establecer las pautas en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expiden en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte;

V°B°
Firmado digitalmente por VALENCIA MARIÑAS Hugo David FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 31.05.2024 08:30:29 -05:00

Que, mediante Resolución Jefatural N° 175-2023-J/INEN, de fecha 22 de junio del 2023, se aprobaron los procedimientos: *) PNT.DNCC.INEN.303 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE INSTALACION EN VEJIGA DE AGENTE ANTICARCINOGENICO (INCLUYENDO TIEMPO DE RETENCION) – V.01 y, *) PNT.DNCC.INEN.308 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE VACUNA VIVA DEL BACILO DE CALMETTE – GUERIN (BCG) PARA CANCER DE VEJIGA PARA USO INTRAVESICAL – V.01;

V°B°
Firmado digitalmente por AGUILAR VASQUEZ Valeria FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 29.05.2024 13:44:33 -05:00

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos Especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

V°B°
Firmado digitalmente por UCEDA PEREZ Amalia Elizabeth FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 29.05.2024 13:14:44 -05:00

Que, mediante Informe N° 42-2024-GRLL-GRSS-IREN-DPROMSALUD-NORMATIVIDAD, de fecha 22 de mayo del 2024, emitido por el responsable de la Unidad Funcional de Normatividad – Dirección Ejecutiva de Control de Cáncer – IREN Norte, quien concluye y recomienda: i) La Unidad Funcional de Normatividad emite Opinión Técnica favorable al documento normativo, aprobado con Resolución Jefatural N° 175-2023-J/INEN, propuesta presentada por el Departamento de Cirugía en Urología, ii) Siendo un documento que contribuye a mejorar la prestación de servicios, así como mejorar la calidad y seguridad de los procedimientos realizados, corresponde tramitar su aprobación, (...);

V°B°
Firmado digitalmente por SILVA CAPUNAY Juan Eloy FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 29.05.2024 13:07:58 -05:00

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **TFFIYFX**

Que, el Departamento de Cirugía en Urología del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, mediante el Informe del visto, por consiguiente, a través del Informe N° 21-2024-GRLL-GRSS/IRENNORTE-DG-DCE/D.URO solicita aprobar por adopción los procedimientos: *) PNT.DNCC.INEN.303 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE INSTALACION EN VEJIGA DE AGENTE ANTICARCINOGENICO (INCLUYENDO TIEMPO DE RETENCION) – V.01 y, *) PNT.DNCC.INEN.308 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE VACUNA VIVA DEL BACILO DE CALMETTE – GUERIN (BCG) PARA CANCER DE VEJIGA PARA USO INTRAVESICAL – V.01;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley N° 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 009-2018–GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 059-2024-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO. - APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, de los procedimientos: *) PNT.DNCC.INEN.303 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE INSTALACION EN VEJIGA DE AGENTE ANTICARCINOGENICO (INCLUYENDO TIEMPO DE RETENCION) – V.01 y, *) PNT.DNCC.INEN.308 PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE VACUNA VIVA DEL BACILO DE CALMETTE – GUERIN (BCG) PARA CANCER DE VEJIGA PARA USO INTRAVESICAL – V.01; el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

ARTICULO TERCERO. - NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE, CÚMPLASE Y ARCHÍVESE

Documento firmado digitalmente por
HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS
IREN - DIRECCIÓN GENERAL DEL INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - IREN - NORTE
GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD

Distribución
Interesados (01)
Informática (01)
Archivo (01)

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **TFFIYFX**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS N° 175 -2023-J/INEN

REPÚBLICA DEL PERÚ

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 22 de JUNIO del 2023

VISTOS:

El Memorando N° 000079-2023-DU-DICIR/INEN, del Departamento de Cirugía Urológica, El Informe N° 000308-2023-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, el Memorando N° 001089-2023-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 000100-2023-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Informe N° 000856-2023-OPE-OGPP/INEN, de la Oficina de Planeamiento Estratégico, el Informe N° 000356-2023-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Informe N° 000718-2023-OAJ/INEN, de la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, la Ley N° 28748, crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno y con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal, calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo, el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM y sus modificatorias;

Que, el Decreto Supremo N° 001-2007-SA, aprueba el Reglamento de Organización y Funciones - ROF, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, estableciéndose su competencia, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN";

Que, mediante Memorando N° 000079-2023-DU-DICIR/INEN, el Departamento de Cirugía Urológica, solicita la revisión y aprobación de dos (02) Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT), que son los siguientes: i) PNT.DNCC.INEN.303.PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE INSTILACIÓN EN VEJIGA DE AGENTE ANTICARCINOGÉNICO (INCLUYENDO TIEMPO DE RETENCIÓN)-V.01, cuyo objetivo es normalizar el procedimiento de instilación en vejiga de agente anticarcinogénico (incluyendo tiempo de retención) en el INEN. ii) PNT.DNCC.INEN.308.PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE VACUNA VIVA DEL BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG) PARA CÁNCER DE VEJIGA, PARA USO INTRAVESICAL-V.01, cuyo objetivo es normalizar el procedimiento de vacuna viva del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para cáncer de vejiga, para uso intravesical;

Que, mediante el Memorando N° 001089-2023-OGPP/INEN, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 000100-2023-OO-OGPP/INEN, emitido por la Oficina de Organización y el Informe N° 000856-2023-OPE-OGPP/INEN, de la Oficina de Planeamiento Estratégico de esta Dirección General; mediante el cual emiten opinión técnica favorable a dos (02) PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO, elaborado por el Departamento de Cirugía Urológica de la Dirección de Cirugía;

Que, con Informe N° 000308-2023-DICON/INEN, la Dirección de Control del Cáncer, alcanza, el Informe N° 000356-2023-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Departamento de Normatividad Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, en el cual, da su conformidad a los dos (02) PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO en mención;

Que, Tomando en cuenta el sustento técnico por el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, la Dirección de Control del Cáncer, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización, la Oficina de Planeamiento Estratégico, han revisado y emiten opinión técnica favorable a los dos (02) PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO, para su correspondiente aprobación;

Que, con documento de vistos, la Oficina de Asesoría Jurídica encuentra viable lo requerido en el presente caso, por lo cual cumple con formular y visar la Resolución Jefatural, en merito a lo solicitado al respecto;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional; Gerencia General; Oficina General de Planeamiento y Presupuesto; Oficina de Organización; Oficina de Planeamiento Estratégico; Dirección de Control del Cáncer; Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos; Departamento de Cirugía Urológica; Dirección de Cirugía y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 016-2022-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- Aprobar los siguientes procedimientos del Departamento de Cirugía Urológica de la Dirección de Cirugía, los cuales se detallan a continuación:

- PNT.DNCC.INEN.303.PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE INSTILACIÓN EN VEJIGA DE AGENTE ANTICARCINOGÉNICO (INCLUYENDO TIEMPO DE RETENCIÓN)-V.01.
- PNT.DNCC.INEN.308.PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE VACUNA VIVA DEL BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG) PARA CÁNCER DE VEJIGA, PARA USO INTRAVESICAL-V.01.

Los mismos que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO.- Encargar a la Oficina de Comunicaciones la publicación de la presente Resolución en la Plataforma Digital Única del Estado Peruano (www.gob.pe), y en el Portal Institucional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (www.inen.sld.pe).

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE.

M.C. FRANCISCO E.M. BERRÍOS GARNIQUE
Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

PNT.DNCC. INEN. 308.PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE VACUNA VIVA DEL BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG) PARA CÁNCER DE VEJIGA, PARA USO INTRAVESICAL-V.01

Dirección de Cirugía

Departamento de Cirugía Urológica

Elaborado por:	- M.C. Víctor Destefano Urrutia - Mg. Gilmer A. Díaz Pérez	Departamento de Cirugía Urológica
Revisado y validado por:	- Mg. Liliana Torres Ajalla - Mg. Ana María Challco Viza	Departamento de Enfermería
Revisado y validado por:	- Mg. Angel Winston Riquez Quispe	Oficina de Organización
	- Mg. Angélica Mogollón Monteverde	Oficina de Planeamiento Estratégico Unidad Funcional de Costos y Tarifas
Revisado y aprobado por:	- M.C. Essy Maradiegue Chirinos - Lic. Robert Martin Veliz Bonilla	Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

PNT.DNCC. INEN.308. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE VACUNA VIVA DEL BACILO DE CALMETTE- GUÉRIN (BCG) PARA CÁNCER DE VEJIGA, PARA USO INTRAVESICAL - V.01

Dirección de Cirugía - Departamento de Cirugía Urológica

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE VACUNA VIVA DEL BACILO DE CALMETTE-GUÉRIN (BCG) PARA CÁNCER DE VEJIGA, PARA USO INTRAVESICAL

I. OBJETIVO

Normalizar el procedimiento de vacuna viva del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para cáncer de vejiga, para uso intravesical.

II. IDENTIFICACIÓN DEL CPMS

- Código CPMS (MINSA): 90586
- Código Tarifario INEN: 12101

III. ALCANCE

El presente documento normativo se emplea para el procedimiento Vacuna viva del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para cáncer de vejiga, para uso intravesical, y es de aplicación por el Departamento de Cirugía de Urológica.

IV. RESPONSABILIDADES

Son responsables del cumplimiento del presente documento normativo, el personal asistencial y administrativo del Departamento de Cirugía de Urológica.

- **Médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo):** Se encarga de realizar la evaluación integral del paciente, la solicitud de los insumos necesarios para el procedimiento, asepsia y antisepsia del paciente, es quien realiza el procedimiento, verifica las listas de chequeo e insumos durante el procedimiento, realiza la elaboración y verificación del reporte del procedimiento en la historia clínica, le da las indicaciones al paciente y genera la próxima cita.

- **Enfermero/a especialista:** Se encarga de realizar la verificación de insumos y equipamiento del consultorio para el procedimiento, verificación de la identidad del paciente, preparación del paciente para el procedimiento, llenado y verificación de las listas de chequeo e insumos requeridos para el procedimiento, asistencia durante el procedimiento, verificación de gasto de insumos y reporta al médico especialista su conformidad.

- **Técnico/a de enfermería:** Se encarga de realizar la desinfección del área donde se realiza el procedimiento recoge desde la UPSS de farmacia la ampolla de BCG de uso intravesical siguiendo la cadena de frío, moviliza al paciente a la camilla del consultorio posiciona al paciente, y asiste a los profesionales de la salud según requerimiento.

V. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **Caja transportadora:** Elemento térmico para transportar vacunas en adecuadas condiciones de conservación y temperatura.

- **Cáncer de vejiga:** El cáncer de vejiga se origina cuando las células urotelíales que tapizan la mucosa vesical comienzan a crecer fuera de control. La vejiga cumple una función de almacenar la orina que llega desde los riñones para posteriormente ser evacuada mediante la micción.

  El cáncer de vejiga es una patología frecuente[1] en el INEN, es la tercera causa de consulta, su patología más frecuente es la de tipo trancisional[2] y puede presentarse como un cáncer no músculo invasivo o músculo invasivo[3]. En el caso no músculo invasivo se divide en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo[4]. El uso de BCG intravesical para cáncer de vejiga no músculo invasivo es una terapia que ha mostrado científicamente su efectividad para disminuir recurrencia y/o progresión de enfermedad en cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo[5].

- **Cáncer de vejiga tipo urotelial**: Es el tipo patológico más frecuente de cáncer de vejiga.
- **Cáncer de vejiga no músculo invasivo**: Es una de las dos formas de cáncer de vejiga confinadas al órgano, en esta patología las células malignas no han logrado sobrepasar la lámina propia y por lo tanto no han invadido las fibras celulares del músculo detrusor de la vejiga.
- **BCG intravesical**: Es una solución que contiene el bacilo de Calmette-Guerin y que se usa en forma diluida para ser instilada en la vejiga en casos de cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo.
- **Cadena de frio**: Conjunto de procedimientos y actividades necesarios para garantizar la potencia inmunológica de las vacunas desde su fabricación hasta su aplicación.
- **Instilación intravesical**: Es el procedimiento mediante el cual introducimos en la cavidad vesical vacunas o fármacos diluidos a través de cateterismo uretro vesical y con el uso de una sonda.
- **Paquete frío para termo porta vacunas o caja transportadora:** Envase de polietileno, rígido y estandarizado por modelo específico, ya sea para termo porta vacuna o caja transportadora; dicho envase posee tapa rosca y sólo debe ser llenado con agua limpia, que a temperatura adecuada se usa para el transporte de vacunas.
- **Termo porta vacunas:** Elemento térmico de diseño exclusivo que utiliza como material aislante el poliuretano para la conservación y traslado de las vacunas dentro de los rangos establecidos de temperatura.

VI. EQUIPAMIENTO

6.1. Equipo médico y biomédico:

- Camilla de consulta externa.
- Coche de curación.

6.2. Mobiliario:

- Estante archivador de melamine (01)
- Módulo de melamine para computadora (01)
- Escritorio de Madera (01)
- Silla giratoria (01)
- Silla fija (01)

6.3. Equipos Informáticos:

- Monitor con Procesador Integrado (01)
- Equipo multifuncional copiadora fax impresora scanner (01)
- Mouse Inalámbrico (01)
- Teclado – keyboard (01)

VII. SUMINISTROS

7.1 Medicamentos, material médico y dispositivos médicos:

- Guante quirúrgico estéril empaque indiv. N° 6 1/2 puño largo
- Sonda vesical tipo Nelaton N.° 12
- Lidocaína clorhidrato 2 g/100 g gel 10 g
- Gasa fraccionada estéril 10 cm x 10 cm de 8 pliegues x 5 uni
- Aguja hipodérmica descartable N° 18 g x 1 1/2 in
- Jeringa descartable 60 ml con punta catéter
- Jeringa descartable 20 ml con aguja 21 g x 1 1/2 in
- Vacuna BCG inmunomodulador (suspensión intravesical) 50 mg/ml INY 2 ml
- Sodio cloruro 900 mg/100 ml (0.9 %) INY 100 ml

7.2. Insumos y Suministros:

- Papel bond 75 g tamaño a4
- Tóner de impresión para HP negro
- Grapa 26/6 x 5000
- Bolígrafo (lapicero) de tinta seca punta fina color rojo
- Bolígrafo (lapicero) de tinta seca punta fina color azul
- Bolígrafo (lapicero) de tinta seca punta fina color negro
- Engrapador de metal tipo alicate
- Perforador de 2 espigas para 50 hojas aprox.
- Corrector liquido tipo lapicero con punta fina de metal
- Regla de acrílico 30 cm
- Uniforme de faena de lanilla verano (01 chaqueta y 01 pantalón) para dama
- Compresa fría o helada estándar
- Desinfectante gluconato de clorhexidina al 2% x 1 L
- Tacho de plástico 25 L aprox.
- Contenedor de plástico de bioseguridad portátil de 4 L
- Riñonera de acero quirúrgico 20 cm x 12 cm x 3.5 cm
- Tela bramante x 1.60 m de ancho color blanco

- Hule x 1.40 m de ancho
- Mandil descartable talla L
- Mascarilla descartable tipo N-95
- Gorro quirúrgico descartable con elástico x 100
- Lentes protectores de policarbonato
- Paquete frío para termo porta vacunas o caja transportadora
- Termo porta vacunas:

7.3. SERVICIOS TÉCNICOS Y BÁSICOS

7.3.1. Servicios Técnicos:

- Equipos de informática.
- Monitores de grado médico.

7.3.2. Servicios Públicos:

- Agua.
- Luz.
- Teléfono.

VIII. MODO OPERATIVO/ DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento de vacuna viva del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para cáncer de vejiga, para uso intravesical debe ser realizado por el médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo).

Los pacientes deben mantener su tratamiento farmacológico de base según comorbilidades asociadas incluso el día del procedimiento, según indicación médica.

8.1. De las condiciones previas al procedimiento

La/El enfermera/o especialista y con el apoyo de la/el técnica/o de enfermería del Equipo Funcional de Enfermería en Consultorios Externos, en conjunto con el médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo), según programación de cita, verifican el correcto funcionamiento de los instrumentos para el procedimiento y equipos quirúrgicos.

8.2. Registro del Paciente en consulta externa

a. El paciente se registra en el módulo de consulta externa según cita programada, se entrega la historia clínica la/el técnica/o de enfermería y se asigna al consultorio correspondiente.

b. La/El enfermera/o especialista identifica la identidad del paciente en la historia clínica.

c. La/El enfermera/o especialista verifica el abastecimiento de insumos fungibles y no fungibles para el procedimiento y, según corresponda, registra y verifica la lista de chequeo e insumos requeridos para el procedimiento.

8.3. Recojo de la ampolla de BCG de uso intravesical

Una vez registrado e identificado el paciente, la/el técnica/o de enfermería, por indicación de la/el enfermera/o especialista, acude a la UPSS de farmacia a solicitar y recoger, según orden médica, la ampolla de vacuna BCG para uso intravesical en una caja de transporte o termo porta vacunas con paquete de frío respetando la cadena de frío, luego la traslada al módulo de consulta externa y la deja en el consultorio donde se hará el procedimiento.

8.4. Instilación intravesical de BCG mediante cateterismo uretro vesical

a. La/El técnica/o de enfermería hace pasar al paciente al consultorio, le pide que se saque la vestimenta inferior y que se recueste en la camilla del consultorio.

b. El médico especialista (urólogo oncólogo o el cirujano oncólogo) junto con la/el enfermera/o especialista verifican los materiales y que la vacuna BCG para uso intravesical esté en la caja de transporte o termo porta vacunas con paquete de frío respetando la cadena de frío.

c. El médico especialista (urólogo oncólogo o el cirujano oncólogo) se lava las manos y coloca la bata, realiza la asepsia y antisepsia y coloca el campo estéril en los genitales, con anestesia local en gel, e introduce la sonda a través del meato uretral hasta la cavidad vesical, verifica la salida de orina. La/el enfermera/o especialista asiste y acompaña durante el procedimiento, dependiendo de la complejidad del caso, la/el técnica/o de enfermería brinda apoyo durante el procedimiento.

d. El médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo) realiza la dilución de la vacuna BCG de uso intravesical y procede a instilarla a través de la sonda en la cavidad vesical. Posteriormente se retira la sonda y se pide al paciente que se levante y se cambie.

e. La/el enfermera/o especialista (oncóloga) o la enfermera capacitada en oncología brinda la educación en los cuidados generales posterior al procedimiento.

8.5. Indicaciones y próxima cita

a. El médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo):

- Brinda educación sobre cuidados post administración intravesical de la vacuna viva del bacilo de Calmette - Guérin (BCG) entre ellos:
  1. No debe de beber líquidos las 2 primeras horas después del procedimiento de instilación intravesical.
  2. Realizar movimientos rotatorios del paciente cada 15 - 20 minutos durante la primera hora siguiente al procedimiento, con el fin de que el fármaco penetre en toda la mucosa de la vejiga.
  3. Durante las primeras 6 horas después de realizar el procedimiento debe orinar sentado.
  4. Aplicar lejía en el inodoro tras cada micción durante las 24 horas siguientes al procedimiento.
  5. Presionar la palanca dos veces después de usar el baño.
  6. Si mantiene relaciones sexuales, usar preservativo los 7 días posteriores al procedimiento.
  7. Indica el aumento en la ingesta de líquidos y realiza la prescripción médica.

- La técnica de enfermería hace la entrega de la receta y el ticket de la próxima cita y lo acompaña a la salida del consultorio.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022.
2. Veskimae, E., et al. What is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 625.
3. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C., Editor. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.
4. Sylvester, R.J., et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and.
5. WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. Eur Urol, 2021: 480.
6. Malmstrom, P.U., et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non- muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol, 2009. 56: 247.

X. ANEXOS

- Anexo 1: Control de cambios y mejoras

ANEXO 1

CONTROL DE CAMBIOS Y MEJORAS				
VERSIÓN	PÁGINA	DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN Y MEJORA	FECHA DE ELABORACIÓN (ACTUALIZACIÓN)	AUTORIZA ELABORACIÓN (ACTUALIZACIÓN)
01	1-7	Se elabora PNT según D.A. N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas aprobada mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN.	26.4.2023	M.C. Victor Destefano Urrutia.

PNT.DNCC.INEN.303.PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE INSTILACIÓN EN VEJIGA DE AGENTE ANTICARCINOGÉNICO (INCLUYENDO TIEMPO DE RETENCIÓN)-V.01

Dirección de Cirugía

Departamento de Cirugía Urológica

Elaborado por:	- M.C. Víctor Destefano Urrutia - Mg. Gilmer A. Díaz Pérez	Departamento de Cirugía Urológica
Revisado y validado por:	- Mg. Liliana Torres Ajalla - Mg. Ana María Chalco Viza	Departamento de Enfermería
Revisado y validado por:	- Mg. Angel Winston Riquez Quispe	Oficina de Organización
	- Mg. Angélica Mogollón Monteverde	Oficina de Planeamiento Estratégico Unidad Funcional de Costos y Tarifas
Revisado y aprobado por:	- M.C. Essy Maradiegue Chirinos - Lic. Robert Martin Veliz Bonilla	Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE INSTILACIÓN EN VEJIGA DE AGENTE ANTICARCINOGÉNICO (INCLUYENDO TIEMPO DE RETENCIÓN)

I. OBJETIVO

Normalizar el procedimiento de instilación en vejiga de agente anticarcinogénico (incluyendo tiempo de retención) en el INEN.

II. IDENTIFICACIÓN DEL CPMS

- Código CPMS (MINSA): 91720
- Código Tarifario INEN: 12102

III. ALCANCE

El presente documento normativo se emplea para el procedimiento de instilación en vejiga de agente anticarcinogénico (incluyendo tiempo de retención) y es de aplicación por el Departamento de Cirugía de Urológica.

IV. RESPONSABILIDADES

Son responsables del cumplimiento del presente documento normativo el personal asistencial, administrativo del Departamento de Cirugía de Urológica.

- **Médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo)**: Se encarga de realizar la evaluación integral del paciente, la solicitud de los insumos necesarios para el procedimiento, asepsia y antisepsia del paciente, es quien realiza el procedimiento, elaboración y verificación del reporte del procedimiento en la historia clínica, le da las indicaciones al paciente, genera la próxima cita y verifica las listas de chequeo e insumos durante el procedimiento.

- **Enfermero/a especialista:** Se encarga de realizar la preparación del paciente, verificación de insumos y equipamiento del consultorio, verificación de la identidad del paciente, llenado de las listas de chequeo e insumos requeridos para el procedimiento, asistencia durante el procedimiento, verificación de gasto de insumos y notificación

- **Técnico/a de Enfermería:** Se encarga de la verificación de la identidad del paciente, recoger desde farmacia las ampollas de Mitomicina C de uso intravesical, movilización del paciente a la camilla del consultorio, posicionamiento del paciente, desinfección del ambiente.

V. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **Cáncer de Vejiga**: El cáncer de vejiga se origina cuando las células uroteliales que tapizan la mucosa vesical comienzan a crecer fuera de control. La vejiga cumple una función de almacenar la orina que llega desde los riñones para posteriormente ser evacuada mediante la micción.

PNT.DNCC. INEN. 303. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE SERVICIO INSTILACIÓN DE VEGIGA DE AGENTE ANTICARCINOGÉNICO (QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL) - V.01

Dirección de Cirugía - Departamento de Cirugía Urológica

El cáncer de vejiga es una patología frecuente (1) en nuestra institución, es la tercera causa de consulta, su patología más frecuente es la de tipo transicional (2) y puede presentarse como un cáncer no músculo invasivo o músculo invasivo (3). En el caso no músculo invasivo se divide en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo (4). El uso de Mitomicina C intravesical para cáncer de vejiga no músculo invasivo es una terapia que ha mostrado científicamente su efectividad para disminuir recurrencia y/o progresión de enfermedad en cáncer de vejiga no músculo invasivo de riesgo intermedio y bajo riesgo (5-6).

- **Cáncer de Vejiga tipo Urotelial**: Es el tipo patológico más frecuente de cáncer de vejiga.
- **Cáncer de vejiga no músculo invasivo**: Es una de las dos formas de cáncer de vejiga confinadas al órgano, en esta patología las células malignas no han logrado sobrepasar la lámina propia y por lo tanto no han invadido las fibras celulares del músculo detrusor de la vejiga.
- **Mitomicina Intravesical**: Es una solución que contiene el fármaco Mitomicina C y que se usa en forma diluida para ser instilada en la vejiga en casos de cáncer de vejiga no músculo invasivo de riesgo intermedio y bajo riesgo.
- **Instilación Intravesical**: Es el procedimiento mediante el cual introducimos en la cavidad vesical vacunas o fármacos diluidos a través de cateterismo uretro vesical y con el uso de una sonda.

VI. EQUIPAMIENTO

6.1 Equipos médico y biomédico:

- Camilla de consulta externa.
- Coche de curación.

6.2. Mobiliario:

- Estante archivador de melamine (01)
- Módulo de melamine para computadora (01)
- Escritorio de Madera (01)
- Silla giratoria (01)
- Silla fija (01)

6.3 Equipos Informáticos:

- Monitor con procesador integrado (01)
- Equipo multifuncional copiadora fax impresora scanner (01)
- Mouse inalámbrico (01)
- Teclado – keyboard (01)

7 SUMINISTROS

7.1 Medicamentos, material médico y dispositivos médicos:

- Guante quirúrgico estéril empaque indiv. Nº 6 1/2 puño largo
- Sonda vesical tipo nelaton Nº 12
- Lidocaina clorhidrato 2 g/100 g gel 10 g
- Gasa fraccionada estéril 10 cm x 10 cm de 8 pliegues x 5 uni
- Aguja hipodérmica descartable Nº 18 g x 1 1/2 in
- Jeringa descartable 60 ml con punta catéter
- Jeringa descartable 20 ml con aguja 21 g x 1 1/2 in
- Mitomicina 20 mg INY
- Agua destilada x 1 L

7.2. Insumos y Suministros:

- Papel bond 75 g tamaño A4
- Tóner de impresión para HP negro
- Grapa 26/6 x 5000
- Bolígrafo (lapicero) de tinta seca punta fina color rojo
- Bolígrafo (lapicero) de tinta seca punta fina color azul
- Bolígrafo (lapicero) de tinta seca punta fina color negro
- Engrapador de metal tipo alicate
- Perforador de 2 espigas para 50 hojas aprox.
- Corrector liquido tipo lapicero con punta fina de metal
- Regla de acrílico 30 cm
- Uniforme de faena de lanilla verano (01 chaqueta y 01 pantalón) para dama
- Compresa fría o helada estándar
- Desinfectante gluconato de clorhexidina al 2% x 1 L
- Tacho de plástico 25 L aprox.
- Contenedor de plástico de bioseguridad portátil de 4 L
- Riñonera de acero quirúrgico 20 cm x 12 cm x 3.5 cm
- Tela bramante x 1.60 m de ancho color blanco
- Hule x 1.40 m de ancho
- Mandil descartable talla L
- Mascarilla descartable tipo N-95
- Gorro quirúrgico descartable con elástico x 100
- Lentes protectores de policarbonato

c. El médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo) se realiza el lavado de manos y se coloca la bata, realiza la asepsia y antisepsia y coloca el campo estéril en los genitales, con anestesia local en gel e introduce la sonda a través del meato uretral hasta la cavidad vesical, verifica la salida de orina. La/el enfermera/o especialista (oncóloga) o la/el enfermera/o capacitada/o en oncología, asiste y acompaña durante el procedimiento y la técnica de enfermería circula y apoya, en caso necesario.

d. El médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo) realizan la dilución de las ampollas de mitomicina C de uso intravesical y proceden a instilarla a través de la sonda en la cavidad vesical. Posteriormente se retira la sonda y se pide al paciente que se levante y se cambie. La/el enfermera/o especialista (oncología) asiste y acompaña durante el procedimiento, la/el técnica/o de enfermería apoya según requerimiento.

e. La/el enfermera/o especialista (oncóloga) o la enfermera capacitada en oncología brinda la educación en los cuidados generales posterior al procedimiento.

8.4 Indicaciones y próxima cita.

a. El médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo):

- Brindan educación sobre cuidados post administración intravesical de las ampolla de Mitomicina C.
- No debe de beber líquidos las 2 primeras horas después del procedimiento de instilación intravesical.
- Realizar movimientos rotatorios del paciente cada 15-20 minutos durante la primera hora siguiente, con el fin de que el fármaco penetre en toda la mucosa de la vejiga.
- Durante las primeras 6 horas después de realizar el procedimiento debe orinar sentado.
- Aplicar lejía en el baño tras vaciar la orina durante las 24 horas siguientes a la instilación.
- Presionar la palanca dos veces después de usar el baño.Si mantiene relaciones sexuales, usar preservativo los 7 días posteriores a la instilación.
- Indican el aumento en la ingesta hídrica y verifican la receta de insumos para administración).

b. La/el técnica/o de enfermería hace la entrega de la receta de los insumos y el ticket de la próxima cita.

IX REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022.
2. Veskimae, E., et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol Oncol, 2019. 2: 625.
3. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C., Editor. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.

7.3. SERVICIOS TÉCNICOS Y BÁSICOS

7.3.1. Servicios Técnicos:

- Equipos de informática.
- Monitores de grado médico.

7.3.2. Servicios Públicos:

- Agua.
- Luz.
- Teléfono.

VIII. MODO OPERATIVO/ DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento de Instilación en vejiga de agente anticarcinogénico (incluyendo tiempo de retención) debe ser realizado por el médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo).

Los pacientes deben mantener cualquier otra medicación de base según comorbilidades asociadas incluso el día del procedimiento.

8.1 Registro del paciente en la UPSS de consulta externa u hospitalización.

a. El paciente se registra en el módulo de consulta externa correspondiente, luego se le asigna el consultorio para su atención donde se lleva la historia clínica. En caso de las áreas hospitalarias se identifica el nombre y número de cama.

b. La/el enfermera/o especialista y con el apoyo de la/el técnica/o de enfermería asignado al procedimiento, en conjunto con el médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo), verifican la identidad del paciente en la historia clínica, además, coordinan el abastecimiento de los medicamentos, material y dispositivos médicos, así como el funcionamiento correcto de insumos médicos en lo que corresponda.

c. La/el enfermera/o especialista y con el apoyo de la/el técnica/o de enfermería asignado al procedimiento verifican el abastecimiento de insumos fungibles y no fungibles para el procedimiento.

d. Se verifican y preparan los insumos médicos.

8.2 Recojo de las ampollas de Mitomicina C en la UPSS de farmacia.

a. Una vez registrado e identificado el paciente, la/el técnica/o de enfermería solicita al paciente los materiales incluidas las ampollas de mitomicina C en el módulo de consulta externa o al área hospitalaria correspondiente donde se realizará el procedimiento.

8.3 Instilación intravesical de Mitomicina C mediante cateterismo uretro vesical.

a. La/el técnica/o de enfermería hace pasar al paciente al consultorio, le pide que se saque la vestimenta inferior y que se recueste en la camilla del consultorio.

b. El médico especialista (urólogo oncólogo o cirujano oncólogo) junto con la/el enfermera/o especialista (oncóloga) verifican los materiales e insumos médicos y que las ampollas de mitomicina C para uso intravesical estén disponibles.

4. Sylvester, R.J., et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. Eur Urol, 2021: 480.
5. Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? Eur Urol, 2016. 69: 231.
6. Huncharek, M., et al. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res, 2001. 21: 765.

X. ANEXOS

- Anexo 1: Control de cambios y mejoras

PNT.DNCC. INEN. 303. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE SERVICIO INSTILACIÓN DE VEGIGA DE AGENTE ANTICARCINOGÉNICO (QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL) - V.01

Dirección de Cirugía - Departamento de Cirugía Urológica

ANEXO 1

CONTROL DE CAMBIOS Y MEJORAS

VERSIÓN	PÁGINA	DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN Y MEJORA	FECHA DE ELABORACIÓN (ACTUALIZACIÓN)	AUTORIZA ELABORACIÓN (ACTUALIZACIÓN)
01	1-7	Se elabora PNT según DA N°001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (Resolución Jefatural N°276-2019-J/INEN).	26.4.2023	- M.C. Víctor Destefano Urrutia.

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N°08-2020

Terapia de instilación intravesical del Cáncer de vejiga no músculo invasivo

Lima, 23 Octubre de 2020

Jefatura Institucional - ***INEN***
Unidad funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - ***UFETS***

Directorio:

Eduardo Tomás Payet Meza
Jefe del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Karina Mayra Aliaga Llerena
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo Técnico:

Marina Janeth Egoavil Guerra
Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 08-2020. Terapia de instilación intravesical del Cáncer de vejiga no músculo invasivo; Lima, Octubre de 2020.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias UFETS
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Av. Angamos Este 2520, Surquillo
15038.
Lima, Perú
http://www.inen.sld.pe
mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN

INDICE

Directorio: 1

Equipo Técnico: 1

Fuente de financiación: 1

Conflicto de Intereses: 1

Citación: 1

Correspondencia: 1

I. ANTECEDENTES 3

II. DATOS DE LA SOLICITUD 3

III. DATOS DE LA TECNOLOGIA 3

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN 3

a. PREGUNTA CLÍNICA 3

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 3

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 5

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA 8

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD 22

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 23

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 24

X. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS 24

IX. DISCUSIÓN 25

IX. CONCLUSIONES 26

I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, en relación a opinión técnica sobre las tecnologías BCG, Mitomicina C, Gemcitabina, Doxorubicina y Epirubicina, incluidas por el Departamento de Cirugía Urológica en el anteproyecto "Documento técnico: Terapia del Cáncer de Vejiga no Músculo Invasivo"

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	Terapia de instilación intravesical
Solicitante	Dirección Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos.

III. DATOS DE LA TECNOLOGÍA

Nombre de la Tecnología	Terapia de instilación intravesical
Tecnología alternativa	Resección transuretral sola

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

- **En pacientes adultos con cáncer de vejiga no músculo invasivo, la terapia de instilación intravesical inmediata, en comparación a la resección transuretral sola, ¿es eficaz y segura?**

P	Pacientes adultos con cáncer de vejiga no músculo invasivo.
I	Terapia de instilacion intravesical inmediata
C	Resección transuretral sola
O	Progresión de enfermedad Recurrencia local Seguridad

- **En pacientes adultos con cáncer de vejiga no músculo invasivo, la terapia de instilación intravesical adyuvante, en comparación a la resección transuretral sola, ¿es eficaz y segura?**

P	Pacientes adultos con cáncer de vejiga no músculo invasivo.
I	Terapia de instilación intravesical adyuvante.
C	Resección transuretral sola
O	Progresión de enfermedad Recurrencia local Seguridad

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - IVEN - VºBº

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: Pubmed y Google scholar
  - Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de Búsqueda

Considerando las preguntas PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicadas en los últimos 10 años. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta Octubre 2020.

a) Terapia intravesical inmediata:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	**Árbol de búsqueda** (bladder cancer) AND (non muscle invasive)) AND (intravesical therapy immediate) AND (efficacy)) **Fecha de búsqueda** 23/10/20 **Filtros:** In the last 10 years	MET/RS: 3

b) Terapia intravesical adyuvante:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica

PUBMED	**Árbol de búsqueda** (bladder cancer) AND (non muscle invasive) AND (intravesical therapy adjuvant) AND (efficacy)) **Fecha de búsqueda** 23/10/20 **Filtros:** In the last 10 years	**MET/RS: 9**

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El cáncer es un problema de salud pública, debido a que es una forma indirecta de medir el desarrollo económico de un país. Así se tiene que en países con menor desarrollo económico, existe mayor tasa de incidencia y mortalidad, mientras que en los países desarrollados, la incidencia es inversamente proporcional a la mortalidad[1]. Así mismo los Años de Vida Saludables perdidos (AVISA) por cáncer lo sitúan en el sexto lugar de carga por enfermedad, y la población afectada es sobre todo la económicamente activa, según un estudio realizado por el Ministerio de Salud (MINSA) en el 2018[2].

El cáncer de Vejiga, es la tercera neoplasia urológica en el Mundo y causante de 199 922 muertes en el año 2018. Desde un punto de vista práctico para su manejo, pronóstico y objetivo de tratamiento, el cáncer de vejiga localizado, se clasifica en 2 categorías: Cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI) y cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI).[1,3,4]

Cerca del 75% de los casos son CVNMI, se caracteriza por una alta tasa de recurrencia y progresión. Así se tienen datos que las tasas de recurrencia al año, oscilan entre 15 a 61% y de 31 a 78% a los 5 años. Por otro lado, del 1 al 45% de los casos progresan a CVMI a los 5 años. El CVMI tiene una peor sobrevida que el CVNMI y la cistectomía radical es el tratamiento de elección, la cual impacta de manera negativa en la calidad de vida del paciente. En este sentido, la disminución de tasas de recurrencia y progresión, son los objetivos en el manejo del CVNMI.[1, 3,4,5,]

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga es la décimo segunda neoplasia a nivel mundial, con 549 393 casos nuevos. En Perú se diagnosticaron 1 096 casos y se registraron 413 muertes. En el INEN se ha reportado durante el año 2018, 129 casos nuevos en ambos sexos, de los cuales 39 se dieron en el sexo femenino y 90 en el sexo masculino.[1,5]

5.2 TRATAMIENTO PRIMARIO PARA EL CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO INVASIVO

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2018;68:394-424

[2] Documento Carga de Enfermedad en el Perú. [Internet]. [citado octubre de 2020]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/315254/1.pdf

[3] Guía de Práctica Clínica en Oncología - Cáncer de Vejiga (NCCN, por sus siglas en inglés). [Internet]. [citado octubre de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

[4] Efficacy of Intravesical therapies on the prevention of recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis

[5] INEN-2009-2018.pdf [Internet]. [citado octubre de 2020]. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf

La resección transuretral (RTU) es el tratamiento de elección para manejo inicial de cualquier tumor de vejiga, seguido de instilaciones intravesicales según el riesgo de estratificación en CVNMI. Esta estratificación se da por riesgo de recurrencia y progresión (bajo, intermedio, alto) según el estadio, el grado y, el número y tamaño de los tumores. [6,7]

Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento en tumores Ta,T1 y carcinoma in situ según estratificación de riesgo[7]

CATEGORÍA DE RIESGO	DEFINICIÓN	RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO
BAJO RIESGO	Primario, solitario, TaG1 (PUNLMP, LG), <3 cm, sin CIS.	• Una instilación inmediata de quimioterapia intravesical después de la RTU.
RIESGO INTERMEDIO	Todos los tumores no definidos en las dos categorías adyacentes (entre la categoría de bajo y alto riesgo).	• En pacientes con una tasa de recurrencia baja previa (</= a una recurrencia por año) y una puntuación de recurrencia EORTC esperada <5, una instilación inmediata de quimioterapia intravesical después de la RTU. • En todos los pacientes, ya sea un tratamiento de dosis completa de BCG durante un año (inducción más 3 instilaciones semanales a los 3, 6 y 12 meses), o instilaciones de quimioterapia (se desconoce el programa óptimo) durante un máximo de un año.
ALTO RIESGO	Cualquiera de los siguientes: - Tumores T1; - Tumor G3 (HG); - CIS; - Tumores múltiples, recurrentes y grandes (> 3 cm) TaG1G2 / LG (todas las características deben estar presentes).	• Instilaciones intravesicales de dosis completa de BCG durante uno a tres años o cistectomía radical (en los tumores de mayor riesgo, ver más abajo).
	Subgrupo de tumores de mayor riesgo:	

[6] https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34084-0/fulltext
[7] https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7

	- T1G3 / HG con CIS de vejiga, - T1G3 / HG múltiple y / o grande y/o recurrente, - T1G3 / HG con CIS en la uretra prostática, - Algunas formas de histología variante de carcinoma urotelial, ILV	• Se debe considerar la cistectomía radical. • En aquellos que se niegan o no son aptos para cistectomía radical, considerar las instilaciones de BCG intravesical a dosis completa durante uno a tres años.

Para pacientes con enfermedad de bajo riesgo, el tratamiento consiste en una sola instilación intravesical postoperatoria de quimioterapia, seguida de observación. No está indicada ninguna terapia adyuvante adicional.[8,9] En caso de pacientes con enfermedad de riesgo intermedio, la inducción con quimioterapia intravesical o Bacillus Calmette-Guerin (BCG), seguida de un año de terapia de mantenimiento es el tratamiento sugerido.[3, 10] Los pacientes de alto riesgo con tumores en estadio T1 (y pacientes seleccionados con tumores Ta de alto grado con una RTU inicial incompleta o presuntamente incompleta), se realiza una RTU de re-estadificación cuatro a seis semanas después de la RTU inicial y en los casos de tumores con características de muy alto riesgo, se puede considerar una cistectomía.[3,6,10,11]

Pacientes con enfermedad de alto riesgo que se tratan de forma conservadora, el tratamiento con BCG intravesical en lugar de solo observación es lo recomendado. La BCG se administra como un curso de inducción, seguido de un curso de tres años de terapia de mantenimiento. No se debe administrar BCG intravesical a pacientes con cateterismo traumático, cistitis activa o hematuria macroscópica persistente después de una RTU, para minimizar el riesgo de infección sistémica. La BCG nunca se administra en el entorno perioperatorio.[3, 6,10,11]

En caso de falla al tratamiento con BCG en pacientes con TIS (Tumor in situ) o T1 de alto grado, se debe considerar la cistectomía debido al alto riesgo de progresión. [6]

5.3. DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

La terapia de instilación intravesical permite altas concentraciones locales de un agente terapéutico dentro de la vejiga, potencialmente destruyendo las células tumorales viables que quedan después de la RTU de todos los tumores de vejiga visibles. La decisión de continuar con la terapia intravesical depende principalmente de la probabilidad de recurrencia y / o progresión. [3,6]

La terapia de instilación intravesical se usa generalmente como adyuvante después de una

[8] Messing EM, Tangen CM, Lerner SP, et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;319(18):1880–1888. doi:10.1001/jama.2018.4657

[9] Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, Vis AN, Witte B, Newling D, Beckers GMA, van Moorselaar RJA. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C In Patients with Non-muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study In 2243 patients. Eur Urol. 2018 Feb;73(2):226-232. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.038. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28705539.

[10] Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. Urology. 2006 Jun;67(6):1216-23. doi: 10.1016/j.urology.2005.12.014. PMID: 16765182.

[11] Ehdaie B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. Eur Urol. 2013 Oct;64(4):579-85. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.027. Epub 2013 May 18. PMID: 23711538.

RTU completa para prevenir la recurrencia. También se puede administrar terapia intravesical para tratar la enfermedad residual que permanece en la vejiga después de la RTU, pero esta situación es relativamente poco frecuente, excepto en casos de carcinoma difuso in situ (CIS).[12]

Todas las terapias intravesicales pueden provocar síntomas de irritación de la vejiga (disuria y urgencia). Además, pueden producirse efectos sistémicos si el agente se absorbe a través de la mucosa.[13] La presencia de daño en las mucosas en el momento de la instilación también puede permitir la absorción sistémica del agente. Aplazar la terapia intravesical durante dos o tres semanas después de la RTU permite la curación y reduce la probabilidad de toxicidad local o sistémica grave.[12]

Bacillus Calmette-Guerin (BCG), una forma viva atenuada de Mycobacterium bovis, es el agente intravesical más utilizado. Varios agentes de quimioterapia, que incluyen en particular mitomicina, epirrubicina, doxorrubicina y gemcitabina, se utilizan ampliamente como alternativas. [3, 12]

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En la selección de los estudios se priorizaron los Sumarios, ETS, GPC, RS/MA y ECA los cuales se detallan a continuación:

a. SUMARIOS

Uptodate[12]: "Tratamiento primario del cáncer de vejiga urotelial no músculo invasivo". En este sumario cuya última actualización fue el 08 de Julio del 2020, en el apartado sobre el manejo basado en el riesgo de recurrencia, mencionan la importancia de la terapia de instilación intravesical, pudiendo ser esta perioperatoria o como tratamiento adyuvante. El enfoque se basa en la estratificación del riesgo de recurrencia de la enfermedad.

En pacientes con enfermedad de bajo riesgo, recomiendan una sola instilación intravesical posoperatoria de quimioterapia (Grado de recomendación: 1B), seguida de vigilancia. No está indicada ninguna terapia adyuvante adicional.

Para pacientes con enfermedad de riesgo intermedio, sugieren la inducción con quimioterapia intravesical o BCG, seguida de un año de terapia de mantenimiento (Grado de recomendación: 2B). En situaciones de escasez de BCG, se debe ofrecer quimioterapia intravesical en lugar de BCG.

En pacientes de alto riesgo con tumores en estadio T1 (y pacientes seleccionados con tumores Ta de alto grado con una RTU inicial incompleta o presuntamente incompleta), se realiza una RTU de re-estadificación cuatro a seis semanas después de la RTU inicial para valorar la indicación de una cistectomía. Pero, en los pacientes con enfermedad de alto riesgo que se tratan de forma conservadora, recomiendan el tratamiento con BCG intravesical en lugar de solo observación (Grado de recomendación: 1B). La BCG se administra como un curso de inducción, seguido de un curso de tres años de terapia de mantenimiento.

---

[12] https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/treatment-of-primary-non-muscle-invasive-urothelial-bladder-cancer?search=BLADDER%20CANCER%20NON%20MUSCLE%20INVASIVE%20INTRAVESICAL&source=search_result&selectedTitle=2~86&usage_type=default&display_rank=2

[13] Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, Pruthi R, Quale DZ, Ritch CR, Seigne JD, Skinner EC, Smith ND, McKiernan JM. J Urol. 2016 Oct;196(4):1021-9. Epub 2016 Jun 16.

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN
V°B°

No se debe administrar BCG intravesical a pacientes con cateterismo traumático, cistitis activa o hematuria macroscópica persistente después de una RTU, para minimizar el riesgo de infección sistémica. La BCG nunca se administra en el entorno perioperatorio.

b. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

No se encontraron ETS internacionales ni nacionales.

c. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

- **Guía Práctica Clínica en Oncología - Cáncer de Vejiga (NCCN, por sus siglas en inglés)[3]:** En su versión 6.2020. menciona el uso de la terapia de instilación intravesical en CVNMI inmediatamente post RTU, así como inducción, mantenimiento e incluso en el contexto de refractariedad o fallo a tratamiento previos. En el contexto de terapia de instilación intravesical inmediata, solo la quimioterapia está indicada, y se emplea tanto la Gemcitabina como Mitomicina C, ambos con grado de recomendación 1, pero se prefiere gemcitabina. En el contexto de adyuvancia, se prefiere el empleo de BCG sobre la quimioterapia en pacientes con riesgo intermedio y alto (Grado de recomendación: Categoría 1), pero en caso exista escasez de BCG se prioriza el empleo de quimioterapia. El tiempo de duración del mantenimiento en casos de riesgo intermedio es de 1 año y en el riesgo alto es de 3 años.

- **Guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica - Cáncer de Vejiga (ESMO, por sus siglas en inglés)[5]:** En su publicación de agosto del 2014, en su apartado de manejo de enfermedad local/locoregional, recomiendan la RTU seguido de terapia de instilación vesical de acuerdo al riesgo (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A), no hacen mayor discusión sobre los diferentes tipos de quimioterapia y/o uso de BCG.

- **Guía del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención - Cáncer de Vejiga: Diagnóstico y manejo (NICE, por sus siglas en inglés)** [14]: En su versión final de febrero 2015, menciona en el apartado sobre manejo de CVNMI, la clasificación de riesgo de recurrencia en: bajo, intermedio y alto. En el caso de bajo riesgo, consideran 1 dosis de Mitomicina C como dosis única al mismo tiempo que se realiza la RTU. Para casos de riesgo intermedio, Mitomicina C debe ser empleada al menos por 6 dosis. Los casos de riesgo alto, indican instilaciones de BCG o cistectomía radical. Se discute sobre los diferentes meta-análisis y ensayos clínicos, con la variedad de fármacos para la quimioterapia intravesical, sin embargo mencionan que por preferencia de uso, toman a Mitomicina como droga de elección. (No categorizan su recomendación).

- **Guía de la Asociación Americana de Urología (AUA, por sus siglas en inglés)[15]: Diagnóstico y tratamiento del CVNMI: Guía conjunta AUA / SUO (Sociedad de oncología urológica) (2020)** En el apartado sobre "Terapia Intravesical", recomiendan: En un paciente con sospecha o confirmación de un cáncer de vejiga de bajo riesgo o riesgo intermedio, el médico deberá considerar la administración de una instilación única de una quimioterapia intravesical post operatoria (por ejemplo, mitomicina C o epirubicina) dentro de un plazo de 24 horas de haberse realizado la RTU. En un paciente con sospecha de perforación o que haya sido sometido a una resección amplia, el médico no deberá utilizar quimioterapia en el posoperatorio. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B).

En un paciente de bajo riesgo, el médico no deberá administrar una terapia intravesical de inducción. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C). En un paciente de riesgo intermedio, el médico deberá considerar la administración de un curso

[14] https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bju.14045
[15] https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-muscle-invasive-guideline#x2516

de seis semanas de quimioterapia o inmunoterapia intravesical de inducción. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B).
En un paciente de alto riesgo con carcinoma in situ (CIS) recientemente diagnosticado, T1 y de alto grado, o con carcinoma urotelial Ta de alto riesgo, el médico deberá administrar un curso de inducción con BCG durante seis semanas. (Recomendación Contundente; Fortaleza de la Evidencia: Grado B).

En un paciente de riesgo intermedio que haya respondido por completo a un curso de inducción de quimioterapia intravesical, el médico podrá utilizar una terapia de mantenimiento. (Recomendación Condicional; Fortaleza de la Evidencia: Grado C).

En un paciente de riesgo intermedio que haya respondido por completo a la inducción con BCG, el médico deberá considerar un mantenimiento con BCG durante un año, de acuerdo con la tolerancia. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C).

En un paciente de alto riesgo que haya respondido por completo a la inducción con BCG, el médico deberá continuar con el mantenimiento con BCG durante tres años, de acuerdo con la tolerancia. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado B).

Así mismo, en un paciente de riesgo intermedio o alto riesgo con enfermedad Ta o con CIS persistente o recurrente después de haber recibido un curso único de BCG intravesical como inducción, el médico deberá ofrecer un segundo curso de BCG. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C).

El médico no deberá prescribir BCG adicional a un paciente que no tolere dicha terapia o que haya tenido recurrencia documentada en la RTU de enfermedad de alto grado y no músculo invasiva y/o CIS dentro de un lapso de seis meses de haber recibido dos cursos de inducción con BCG o BCG como inducción más mantenimiento. (Recomendación Moderada; Fortaleza de la Evidencia: Grado C).

En un paciente con CVNMI persistente o recurrente, de riesgo intermedio o alto riesgo que no desee o que no esté en condiciones físicas para ser sometido a una cistectomía después de haber recibido dos cursos de BCG, el médico podrá recomendar que sea enrolado en un ensayo clínico. El médico podrá ofrecer a este paciente quimioterapia intravesical cuando no haya disponibilidad de ensayos clínicos. (Opinión de Expertos)

- **Guía de la Asociación Europea de Urología[16]:** En pacientes con tumores presuntamente de bajo riesgo y en aquellos presuntamente de riesgo intermedio con una tasa de recurrencia baja previa (menos de una recurrencia por año) y una puntuación de recurrencia. EORTC esperada <5, se recomienda una instilación inmediata de quimioterapia. (Grado de recomendación: fuerte).

En pacientes con tumores de riesgo intermedio (con o sin instilación inmediata), tratamiento con BCG de dosis completa durante un año (inducción más instilaciones cada 3 semanas a los 3, 6 y 12 meses), o instilaciones de quimioterapia (no se conoce el esquema óptimo) durante un máximo de un año. La elección final debe reflejar el riesgo de recurrencia y progresión del paciente individual, así como la eficacia y los efectos secundarios de cada modalidad de tratamiento. (Grado de recomendación: fuerte).

En pacientes con tumores de alto riesgo, está indicada la dosis completa de BCG intravesical durante uno a tres años (inducción más instilaciones cada 3 semanas a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses). El efecto beneficioso adicional del segundo y tercer año de

[16] https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#7

mantenimiento debe sopesar con sus costos adicionales, efectos secundarios y problemas relacionados con la escasez de BCG. (Grado de recomendación: fuerte).
Se debe omitir la instilación inmediata de quimioterapia en cualquier caso de perforación o sangrado de la vejiga evidente o sospechada, que requiera irrigación de la vejiga. (Grado de recomendación: fuerte).

El programa y la duración óptimos de la instilación de quimioterapia intravesical adicional no están definidos; sin embargo, no debe exceder de un año. (Grado de recomendación: débil)

Sobre la instilación de BCG, las contraindicaciones absolutas son: durante las dos primeras semanas después de la RTU; en pacientes con hematuria visible; después de un cateterismo traumático; en pacientes con infección sintomática del tracto urinario. (Grado de recomendación: fuerte).

d. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS Y ENSAYOS CLÍNICOS

- **TRATAMIENTO DE INSTILACIÓN INTRAVESICAL INMEDIATA:**
  - **REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:**

.NOMBRE DE LA RS/MA	RESUMEN DE LA RS/MA
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE DATOS DE PACIENTES INDIVIDUALES DE ENSAYOS ALEATORIZADOS COMPARANDO UNA ÚNICA INSTILACIÓN INMEDIATA DE QUIMIOTERAPIA DESPUÉS DE RESECCIÓN TRANSURETRAL CON RESECCIÓN TRANSURETRAL SOLA EN PACIENTES CON ESTADIO PTA – PT1 UROTELIAL UROTELIAL.[17] (Sylvester RJ, ET AL. - 2015)	**Objetivo:** Identificar qué pacientes con CVNMI se benefician de una única instilación inmediata. **Metodología:** Se llevó a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de datos de información individual de pacientes (IIP) de ensayos aleatorizados que comparan la eficacia de una sola instilación después de la RTU con la RTU sola en pacientes con CVNMI. **Resultados:** Se identificaron un total de 13 estudios elegibles. Se obtuvieron IIP para 11 estudios que aleatorizaron a 2278 pacientes elegibles, 1161 a RTU y 1117 a una sola instilación de epirrubicina, mitomicina C, pirarubicina o tiotepa. Se produjeron un total de 1128 recurrencias, 108 progresiones y 460 muertes (59 por cáncer de vejiga). Una sola instilación redujo el riesgo de recurrencia en un 35% (HR: 0,65; IC 95%, 0,58–0,74; p <0,001) y la tasa de

[17] Sylvester RJ, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma. Eur Urol (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.050

	recurrencia a los 5 años del 58,8% al 44,8%. La instilación no redujo las recurrencias en pacientes con una tasa de recurrencia previa de más de una recurrencia por año o en pacientes con una puntuación de recurrencia de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) ≥5. La instilación no prolongó el tiempo hasta la progresión o la muerte por cáncer de vejiga, pero resultó en un aumento en el riesgo general de muerte (HR: 1,26; IC del 95%, 1,05-1,51; p = 0,015; tasas de muerte a 5 años 12,0 % vs 11,2%), apareciendo la diferencia en pacientes con una puntuación de recidiva EORTC ≥5. **Conclusiones:** Una sola instilación inmediata redujo el riesgo de recurrencia, excepto en pacientes con una tasa de recurrencia previa de más de una recurrencia por año o una puntuación de recurrencia EORTC ≥5.

ANÁLISIS DE LA REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

Sylvester Rj,et al., realizaron un estudio donde evaluaron la eficacia de la instilación inmediata luego de RTU en pacientes con CVNMI debido a que las guías de la Asociación Europea de Urología para el CVNMI recomiendan que todos los pacientes de riesgo bajo e intermedio reciban una sola instilación inmediata de quimioterapia después de la RTU, pero su uso sigue siendo controvertido. Los autores precisaron correctamente el problema, describen en la metodología los criterios de inclusión y exclusión, realizaron una búsqueda en base de datos, en abstracts de revistas y también estuvieron en contacto con expertos clínicos. Al menos 2 revisores independientes realizaron la búsqueda y extracción de información, si hubo conflictos, un miembro del comité directivo lo resolvía. Se evaluó la heterogeneidad, siendo esta menor de 20. Con todo esto, podemos concluir que este estudio es de calidad y podemos tomar sus resultados y conclusiones.

La IIP se obtuvo de 11 estudios donde 2278 fueron randomizados a RTU sola (n=1164) e instilación inmediata post RTU (n=1117) de Epirrubina (n=604, 52%), Mitomicina C (n=348, 30%), Pirarrubicina (n=79, 6.8%) o Tiotepa (n=130, 11.2%). Ocurrieron un total de 1128 recurrencias, 108 progresiones y 406 muertes (59 por cáncer de vejiga). La instilación vesical redujo el riesgo de recurrencia en un 35% (HR 0.65, IC 95% 0.58 - 0.74, p<0.001) y la recurrencia a 5 años de 58.8% a 44.8%. El número necesario a tratar (NNT) para prevenir una recurrencia en 5 años fue de 7 pacientes elegibles (IC del 95%, 5,5-10) y 10 pacientes aleatorizados (IC del 95%. 7-15). La instilación inmediata no fue eficaz con tiotepa (HR 1.17) y las reducciones en los riesgos relativos de recurrencia fueron similares para las otras tres quimioterapias. Sin embargo, la instilación no redujo la recurrencia en pacientes con una tasa de recurrencia previa de más de una recurrencia por año o una puntuación de recurrencia EORTC 5. Con respecto a progresión, la diferencia no fue estadísticamente significativa: HR: 1,21; IC del 95%, 0,83–1,78; p = 0,32. Las tasas de progresión a cinco años fueron del 5,6% (IC del 95%, 3,8 a 7,4) con una sola instilación y del 4,8% (IC del 95%, 3,2 a 6,5) con la RTU sola.

En conclusión podemos decir que la instilación intravesical única post RTU es eficaz en disminuir el riesgo de recurrencia en CVNMI en el grupo de pacientes de bajo riesgo, ya que las características en las cuales el tratamiento no fue eficaz, corresponde al grupo de riesgo intermedio y alto, donde se ha establecido que se debe de emplear dosis de mantenimiento en el riesgo intermedio, y que no debe usarse en riesgo alto.

ENSAYOS CLÍNICOS

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO
EFECTO DE LA INSTILACIÓN INTRAVESICAL DE GEMCITABINA FRENTE A SOLUCIÓN SALINA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA RESECCIÓN DE UN PRESUNTO CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO INVASIVO DE BAJO GRADO SOBRE LA RECURRENCIA DEL TUMOR. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO SWOG S0337[8] **(Messing EM et al - 2018)**	**Objetivo:** Determinar si la instilación intravesical de gemcitabina inmediatamente después de la RTU reduce la recurrencia del CVNMI de bajo grado en comparación con la solución salina. **Metodología:** Ensayo clínico aleatorio doble ciego, realizado en 23 centros de EE. UU. Los pacientes con sospecha de CVNMI de bajo grado basado en la apariencia cistoscópica sin ningún episodio de cáncer urotelial de grado alto o sin más de 2 episodios de cáncer urotelial de grado bajo dentro de los 18 meses anteriores a la RTU fueron enrolados entre el 23 de enero de 2008 y el 14 de agosto del 2012. Tuvieron un seguimiento cada 3 meses con cistoscopia y citología durante 2 años y luego semestralmente durante 2 años. Se monitorizó a los pacientes en busca de recurrencia del tumor, progresión a invasión muscular, supervivencia y efectos tóxicos. La última fecha de seguimiento fue el 14 de agosto de 2016. Los participantes fueron asignados al azar para recibir instilación intravesical de gemcitabina (2 g en 100 ml de solución salina) (n = 201) o solución salina (100 ml)

	(n = 205) durante 1 hora inmediatamente después de la RTU. **Resultados:** De 406 pacientes enrolados, 383 completaron el estudio. El 35% de los pacientes tratados con gemcitabina y el 47% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron recurrencia de enfermedad durante los 4 años de seguimiento, con una disminución del riesgo de 34% (HR 0.66; 95% CI, 0.48-0-90; p ≤ 0.001). Entre los 215 pacientes con CVNMI que se sometieron a RTU e instilación de fármacos, 34 de 102 pacientes (estimación de 4 años, 34%) en el grupo de gemcitabina y 59 de 113 pacientes (estimación de 4 años, 54%) en el grupo de solución salina tuvo recidiva del cáncer (RR: 0,53; IC del 95%, 0,35-0,81; P = 0,001). Quince pacientes tenían tumores que progresaron hasta la invasión muscular (5 en el grupo de gemcitabina y 10 en el grupo de solución salina; p = 0,22) y 42 murieron por cualquier causa (17 en el grupo de gemcitabina y 25 en el grupo de solución salina; P = .12). No hubo eventos adversos de grado 4 o 5 y no hubo diferencias significativas en los eventos adversos de grado 3 o inferior. **Conclusiones:** Entre los pacientes con sospecha de CVNMI de bajo grado, la instilación intravesical de gemcitabina después de la resección inmediata, en comparación con la instilación de solución salina, redujo significativamente el riesgo de recurrencia en una mediana de 4.0 años.
VALOR DE UNA INSTILACIÓN INTRAVESICAL INMEDIATA DE MITOMICINA C EN PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA NO MÚSCULO INVASIVO: UNA PERSPECTIVA ESTUDIO ALEATORIZADO MULTICÉNTRICO EN 2243 PACIENTES[9] **(Judith Bosschieter, et al - 2017)**	**Objetivo:** Comparar el efecto de una instilación de mitomicina C (MMC) dentro de las 24 h versus una instilación 2 semanas después de la RTU en pacientes con CVNMI con o sin instilaciones adyuvantes. **Metodología:** 2844 pacientes con CVNMI fueron asignados al azar para la instilación de MMC inmediata o tardía después de la RTU. Los pacientes se clasificaron en grupos de riesgo bajo (RB), riesgo intermedio (RI) y alto riesgo (AR). El

	número total de instilaciones en estos grupos fue 1, 9 y 15, respectivamente. El resultado principal fue el riesgo de recurrencia a los 3 años para los grupos de riesgo intermedio y alto, y el riesgo a los 5 años para el grupo de BR. Los resultados secundarios fueron el tiempo hasta la recurrencia y la incidencia de eventos adversos. Los análisis se realizaron con la prueba de rango logarítmico, regresión de Cox y prueba x^2 en SPSS. **Resultados:** 2243 pacientes fueron elegibles por intención de tratar. Los riesgos de recurrencia fueron 43% y 46% en el grupo BR (seguimiento de 5 años, p = 0,11), 20% y 32% en el grupo de RI (seguimiento de 3 años, p = 0,037) y 28% y el 35% en el grupo AR (seguimiento de 3 años, p = 0,007), para una instilación inmediata y retardada, respectivamente. Para todos los pacientes, el riesgo de recurrencia fue del 27% (IC del 95%, 24-30) en el grupo inmediato y del 36% (IC del 95%, 33-39) en el grupo de instilación retardada (p <0,001) con una reducción del 27% en el riesgo relativo de recurrencia (RR: 0,73, IC del 95%, 0,63–0,85, p <0,001). La incidencia de eventos adversos no difirió significativamente entre los grupos de tratamiento (instilación inmediata 25%, instilación retardada 22%, p = 0,08). **Conclusiones:** Una instilación única e inmediata después de la RTU reduce el riesgo de recurrencia en los pacientes con CVNMI, independientemente del número de instalaciones adyuvantes

ANÁLISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

- En el estudio de Messing EM et al, el cual es un ensayo clínico aleatorizado de pacientes con sospecha de CVNMI de bajo grado, la instilación inmediata post RTU de gemcitabina intravesical, en comparación con la solución salina intravesical, redujo significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer durante una mediana de 4 años entre la población tratada (HR, 0,66 [reducción absoluta de la recurrencia del 12% a los 4 años]) y entre la población diana de pacientes con CVNMI de grado bajo (HR, 0,53 [reducción absoluta de la recurrencia de 20% a los 4 años]). Estos hallazgos apoyan las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología y la Asociación Americana de Urología y proporciona un fármaco fácilmente disponible para pacientes con cáncer de vejiga. Una de las limitaciones

del estudio es no contar con un patólogo central para la revisión de las muestras y que menos del 60% de los casos sospechosos por cistoscopía de CVNMI de bajo grado fue confirmado por su patología. Otro punto importante es que la comparación se realizó con agua destilada y no con mitomicina u otro quimioterápico, sin embargo se puede extrapolar los resultados de su efectividad e incluso, esta intervención podría ser más costo - efectiva, ya que la Gemcitabina en comparación a la Mitomicina C es más económica. Pero esta observación requiere ser evaluada en un estudio de evaluación económica.

- Bosschieter, et al, realizaron otro estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado de 2844 pacientes con CVNMI y demostró que la instilación inmediata de mitomicina C post RTU reduce la recurrencia de enfermedad. La tasa de recurrencia fue del 27% para los pacientes que recibieron instilación inmediata en comparación con el 36% de tasa de recurrencia presentada en los pacientes a los que se les aplicó la instilación de forma retardada ($p<0,001$), encontrando el beneficio en todos los grupos de pacientes evaluados. Se permitió incluir a los pacientes que habían recibido quimioterapia intravesical tres años previos a la randomización.

Un punto importante de este estudio es que demostró que una instilación inmediata redujo el riesgo relativo de recurrencia en un 34% (HR: 0,66; IC del 95%, 0,56–0,79, seguimiento de 3 años), y esto también es válido para los pacientes tratados con instilaciones adyuvantes. Así mismo, este estudio refuto la conclusión de una revisión sistemática sobre los programas de quimioterapia intravesical, en la que se sugirió que una instilación inmediata reduce las tasas de recurrencia solo antes de un programa de 6 meses (nueve instilaciones), pero no tiene ningún efecto adicional si se aplica un programa de 12 meses (11 instilaciones). Sin embargo en esta serie, incluso los pacientes tratados con hasta 15 instilaciones (grupo de AR) se benefician de una instilación inmediata.

Ya que dentro de sus objetivos estaba evaluar la seguridad de la MMC, ellos informaron un poco más de eventos adversos (EA) después de una instilación inmediata (25%) en comparación con después de una instilación retardada (22%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,08$). La mayoría de los EA fueron leves y se produjo extravasación en <1%. Por lo tanto, siempre que no exista sospecha de perforación de la vejiga, no debe omitirse una instilación inmediata por razones de seguridad.

Este estudio tiene limitaciones. Una limitación importante es que las categorías de riesgo definidas en el protocolo no se corresponden con las tablas de riesgo de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) o los grupos de riesgo de la Asociación Europea de Urología (EAU), ya que el protocolo del estudio se redactó en 1998. Por lo tanto, los resultados informados por grupo de riesgo definido en este estudio no se pueden traducir directamente a los grupos de riesgo actuales. Sin embargo, es evidente el efecto general de una instilación inmediata sobre el riesgo de recurrencia de CVNMI.

El riesgo de progresión en este estudio se encuentra en el límite inferior de lo que se puede esperar de las tablas de riesgo de la EORTC. Esto puede explicarse por factores pronósticos relativamente favorables de los pacientes incluidos: la mayoría (74%) de los pacientes tenían un tumor Ta (y no T1) y el número de pacientes con CIS fue bajo (62/2243, 2,8%). No se definió un grupo de placebo y el cegamiento de los brazos de estudio no fue posible. Además, el tamaño del tumor no fue incluido como una variable, ya que esto no se informó en la mayoría de los pacientes. Finalmente, se excluyó a un total de 331 pacientes por falta de seguimiento, lo cual puede haber introducido una selección parcializada.

En conclusión, este estudio demostró que una única instilación inmediata de MMC dentro de las 24 h posteriores a la RTU reduce el riesgo de recurrencia y prolonga el tiempo para recurrencia en comparación con una sola instilación retardada de MMC 2 semanas

después de la RTU en pacientes con CVNMI. Pacientes tratados con esquemas adyuvantes de quimioterapia también logran beneficiarse de una instilación inmediata. No se pueden dar recomendaciones específicas para subgrupos debido a las diferencias en las definiciones de grupos de riesgo en este ensayo en comparación con directrices actuales.

- **TRATAMIENTO DE INSTILACIÓN INTRAVESICAL ADYUVANTE:**
  - **REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:**

NOMBRE DE LA RS/MA	RESUMEN DE LA RS/MA
¿PUEDE EL BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN INTRAVESICAL REDUCIR LA RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA SUPERFICIAL? UN METANÁLISIS DE ENSAYOS ALEATORIZADOS [10] **(Rui FA Han y Jian Gang Pan - 2006)**	**Objetivos:** Determinar si la administración del BCG intravesical reduce la recurrencia después de la RTU del cáncer de vejiga superficial. **Métodos:** Se realizó un meta-análisis con datos publicados de ensayos clínicos aleatorios (ECAs) que comparan RTU más BCG intravesical vs RTU solo. Se utilizó el odds ratio (OR) con su intervalo de confianza (IC) del 95% para estimar el efecto. **Resultados:** Se identificaron 25 ensayos con información de recurrencia en 4767 pacientes. De 2342 pacientes sometidos a terapia con BCG, 949 (40,5%) tuvieron recidiva tumoral en comparación con 1205 (49,7%) de 2425 pacientes en el grupo sin BCG. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el OR para la recurrencia del tumor entre los grupos tratados con BCG y sin BCG (OR 0.61; IC del 95%: 0.46 a 0.80; p < 0,0001). Al hacer la estratificación por mantenimiento de BCG y tipo de enfermedad, los resultados mostraron un OR 0,47, (IC del 95%: 0.28 a 0.78; p < 0,004). La quimioterapia y BCG más quimioterapia / inmunoterapia no fueron mejores que BCG solo. **Conclusiones:** El tratamiento de BCG adyuvante intravesical así como el tratamiento de mantenimiento es eficaz para evitar la recurrencia en el cáncer de vejiga superficial.
MANTENIMIENTO VS NO MANTENIMIENTO DE LA INSTILACIÓN INTRAVESICAL DE BACILLUS CALMETTE-GUERIN PARA EL CÁNCER DE VEJIGA NO MUSCULO INVASIVO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE ENSAYOS	**Objetivo:** Determinar los efectos del mantenimiento de BCG para CVNMI de riesgo intermedio o alto. **Metodología:** Realizaron una búsqueda sistemática exhaustiva de la literatura en PubMed, EMBASE, Cochrane Library, así como una búsqueda en las bases de datos ClinicalTrials.gov y en el Registro internacional de ensayos clínicos (ICTRP) en busca de ensayos clínicos aleatorios

CLÍNICOS ALEATORIZADOS[18] (Chen, et al.- 2018)	(ECA) relevantes que hayan evaluado la eficacia de BCG con o sin mantenimiento. El grupo de mantenimiento recibió primero instilaciones de BCG de inducción y posteriormente recibió instilaciones intravesicales de BCG regularmente durante al menos 1 año, mientras que el grupo de control solo recibió instilaciones de BCG de inducción. **Resultados:** Diez ECA fueron elegibles. El metanálisis mostró que la inducción de BCG seguida de instilación de mantenimiento de BCG después de la RTU podría reducir las razones de riesgo de recurrencia tumoral en un 21% (RR = 0,79; IC del 95%: 0,70-0,89; P <0,0001) y prolongar la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en un 33% (HR: 0,67; IC del 95%, 0,54-0,82; P <0,001), en comparación con BCG sin mantenimiento. También podría reducir las tasas de riesgo de progresión del tumor (RR = 0,81; IC del 95%: 0,68-0,97; P = 0,02). **Conclusiones:** Inducción de BCG seguida de instilación de mantenimiento de BCG después de RTU, en comparación con sólo inducción de BCG, puede reducir las razones de riesgo de recurrencia del tumor y progresión del tumor y prolongar el SLR.
IMPACTO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL SOBRE LA TASA DE RECURRENCIA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS DE TRANSICIÓN SUPERFICIAL RECURRENTE DE VEJIGA: RESULTADOS DE UN METANÁLISIS.[19] (Huncharek M, et al.)	**Objetivo:** Cuantificar el efecto de la quimioterapia intravesical sobre la recurrencia tumoral después de la RTU en pacientes con cáncer de vejiga superficial. **Metodología:** Se desarrolló un protocolo de estudio prospectivo que describe un metanálisis seguido de una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada existente utilizando criterios estrictos de elegibilidad. Se encontraron ocho ensayos aleatorios que cumplieron con las especificaciones del protocolo. Estos estudios contenían datos sobre 1.609 pacientes que se combinaron estadísticamente utilizando un modelo de efectos fijos (Peto). El resultado de interés fue la proporción de pacientes con recidiva tumoral uno, dos y tres años después de la RTU. **Resultados:** 8 estudios que midieron la recurrencia de 1 año como medida de resultado arrojó un odds

[18] Chen S, Zhang N, Shao J, Wang X, Maintenance versus non-maintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin instillation for non-muscle invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, International Journal of Surgery (2018), doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.045.

[19] Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. Anticancer Res. 2001 Jan-Feb;21(1B):765-9. PMID: 11299841.

	ratio (OR) de 0,62, lo que demuestra una reducción del 38% en la recurrencia de un año entre los pacientes tratados con quimioterapia intravesical frente a la RTU sola. La recurrencia a los 2 y 3 años mostró OR de 0,46 y 0,35 respectivamente, lo que favoreció a la RTU + quimioterapia intravesical frente a la RTU sola. Una prueba estadística de heterogeneidad (Q) mostró que los datos de resultado a los dos y tres años eran heterogéneos. Los análisis de sensibilidad mostraron que el tipo de fármaco parecía explicar la heterogeneidad observada. Un análisis estratificado demuestra que la adriamicina es menos eficaz para reducir las recurrencias posteriores del tumor que todos los demás fármacos estudiados. **Conclusión:** La quimioterapia intravesical parece tener un impacto importante en la disminución de la probabilidad de recurrencia del cáncer de vejiga superficial. La recurrencia a los tres años se reduce hasta en un 70% en comparación con la RTU sola.

ANÁLISIS DE LA REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

- Rui FA Han y Jian Gang Pan, realizaron un meta-análisis en el año 2006. Este MA es de alta calidad, ya que se logra definir claramente el problema clínico, describen los criterios de inclusión, relatan la búsqueda de información tanto en base de datos de Medline, OVID y Cochrane, así como una búsqueda manual de abstracts publicados en revistas. No hubo restricción de lenguaje. Los estudios incluidos tuvieron una calidad A (alta) en 24 de los 25 estudios. Así mismo, 2 revisores independientes extrajeron e interpretaron la información.

Para evaluar la heterogeneidad de los estudios se usó el Test de Breslow Day y Cochrane - Q, los cuales mostraron que sí existía heterogeneidad. Un análisis de sensibilidad fue realizado para determinar el riesgo de sesgo y el análisis de efectos confusores fueron investigados.

Los resultados fueron favorables para el grupo de BCG, siendo estadísticamente significativo la disminución de la recurrencia de enfermedad en los pacientes que tuvieron una terapia de BCG adyuvante más mantenimiento. Esta recurrencia de enfermedad se definió como la reaparición del tumor en mismo o mayor estado y grado que el tumor primario.

Una de las limitaciones de este estudio es el hecho de que existe mucha variedad en el manejo del tratamiento de mantenimiento con BCG. Sin embargo, los resultados son estadísticamente significativos en el grupo que recibió BCG de mantenimiento. Por otro lado, este estudio solo realizó búsqueda en Medline, la base de datos OVID y la base de datos Cochrane Library, en este sentido, sabemos que los datos con significación estadística son más fáciles de publicar, lo que influyó en la validez de este estudio hasta cierto punto.

El análisis considerando posibles factores de confusión como el tipo de enfermedad, la terapia de mantenimiento y otros, dan solidez a los resultados presentados. Por lo cual demuestra en este meta- análisis que los tratamientos combinados de BCG +/- quimioterapia no muestran resultados estadísticamente significativos y se concluye que el

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN
V°B°

tratamiento adyuvante de BCG de inducción más mantenimiento es eficaz para disminuir la recurrencia del CVNMI.

- Siteng Chen, et al., realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para determinar los efectos del mantenimiento de BCG para CVNMI de riesgo intermedio o alto. Usaron PRISMA para la elaboración del estudio. En su búsqueda sistemática también incluyeron guías de práctica clínica. Los criterios de inclusión y exclusión fueron descritos (Solo ECAs donde comparan grupos con o sin mantenimiento. El mantenimiento debía de ser al menos por 1 año, cualquier cepa de BCG y dosis fue permitido). Hubo 2 revisores independientes que realizaron la búsqueda y extracción de datos, si no había acuerdo entre las revisoras, se discutía. Evaluaron la heterogeneidad con test Cochrane - Q y también evaluaron el riesgo de sesgo. Realizaron análisis de sensibilidad y análisis de subgrupo para ver las fuentes de heterogeneidad. No hubo sesgo de publicación y para medir la calidad de la evidencia usaron GRADE.

Los resultados fueron a favor del grupo de mantenimiento tanto para recurrencia del tumor como para progresión y Sobrevida libre de recurrencia (SLR), en el caso de Sobrevida libre de progresión (SLP), esta fue estadísticamente no significativa. Cuando se analizaba la heterogeneidad entre los estudios esta fue baja, por lo cual haría pensar que el tiempo de mantenimiento no influye en los resultados, sin embargo esto se puede deber a que los estudios incluidos fueron de baja calidad, muy posiblemente por la diferencia en los programas de tratamientos. Por lo que los resultados deben ser tomados con cautela.

- M Huncharek y colaboradores presentaron en el 2001 un meta-análisis de los ensayos clínicos disponibles para cuantificar el efecto de la quimioterapia intravesical en pacientes con recidiva tumoral tras resección transuretral en pacientes con cáncer de vejiga superficial recidivante. Se realizaron búsquedas en MEDLARS desde 1966 hasta 1997. Además, se realizaron búsquedas en Cancerlit y Current Contents y se realizaron búsquedas manuales de los artículos y libros de texto.

Los estudios de quimioterapia intravesical adyuvante que tuvieron un seguimiento mayor de un año fueron elegibles para su inclusión. La quimioterapia se administró por vía intravesical y comprendía diferentes esquemas de dosificación de los siguientes fármacos: epirrubicina (50 mg); epirrubicina (80 mg); adriamicina (20 mg); 1-adriamicina (20 a 80 mg); 2-adriamicina (50 mg); 3-adriamicina (50 mg); mitomicina-C (40 mg); 2-mitomicina-C (5 a 40 mg); 2-etoglucido (1,13 g); tiotepa (30 a 60 mg); 1-tiotepa (30 mg); 2-VM-26 (50 mg). Los estudios de pacientes con carcinoma superficial de células de transición de la vejiga fueron elegibles para su inclusión. Los estadios tumorales aceptables incluyeron Ta, T1 con o sin carcinoma in situ y todos los grados tumorales.

Se incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados en el análisis. Se inscribió un total de 1.609 pacientes en estos brazos de tratamiento. Luego de 1 año de seguimiento, una menor cantidad de pacientes que habían recibido quimioterapia intravesical después de la RTU mostraron evidencia de recurrencia en comparación de los pacientes a los que solamente se les había realizado RTUV (OR 0,62, IC 95%, IC: 0,51, 0,76). De manera similar, en el seguimiento a 2 años (OR 0,46, IC del 95%: 0,33, 0,63) y el seguimiento a 3 años (OR 0,35, IC del 95%: 0,23, 0,54), los pacientes que recibieron quimioterapia intravesical después de la RTU presentaron menor tasa de recurrencia. Sin embargo, se encontró una heterogeneidad significativa para estos efectos (Q = 31,7 a los 2 años y Q = 50,8 a los 3 años; d.f. = 13). Los análisis de sensibilidad revelaron que esta heterogeneidad a los 2 y 3 años de seguimiento no se debió a diferencias en la duración del tratamiento (Q = 27,8, p = 0,006 para la recurrencia a los 2 años; Q = 45,3, p = 0,001 a los 3 años).

Los autores encontraron evidencia que sugiere que el tipo de quimioterapia había contribuido a la heterogeneidad. Cuando analizaron los datos para el seguimiento de 2 años para la adriamicina sola, se eliminó la heterogeneidad (Q = 5,8, valor de p no

informado). No se informaron los resultados de la prueba de heterogeneidad para los ensayos restantes de formas alternativas de quimioterapia y para el seguimiento de tres años. Sin embargo, la recurrencia a los 2 años fue significativamente mayor después de la administración de adriamicina que con los otros fármacos administrados.

Los autores concluyen que la quimioterapia intravesical pareció tener un impacto importante en la disminución de la posibilidad de recurrencia del cáncer de vejiga superficial. Aunque el análisis demostró que todos los fármacos incluidos en el metanálisis tenían un impacto significativo en la reducción de la recurrencia del tumor de vejiga, la adriamicina pareció menos eficaz que cualquiera de los otros fármacos utilizados.

ENSAYOS CLÍNICOS

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO
RESULTADOS DE EFICACIA A LARGO PLAZO DEL GRUPO GENITOURINARIO DEL ESTUDIO EORTC FASE 3 ALEATORIZADO 30911: COMPARACIÓN DE INSTILACIONES INTRAVESICAS DE EPIRUBICINA, BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN Y BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN MÁS ISONIAZIDA EN PACIENTES CON ESTADIO Ta T1 DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO.[20] **(Sylvester RJ - 2010)**	**Objetivo:** El objetivo del estudio fue comparar la eficacia a largo plazo de BCG y epirrubicina. **Metodología:** Desde enero de 1992 hasta febrero de 1997, 957 pacientes con cáncer de vejiga urotelial Ta-T1 de riesgo intermedio o alto se asignaron al azar después de la RTU a uno de los tres grupos de tratamiento de la EORTC. Los pacientes recibieron seis instilaciones semanales de epirrubicina, BCG o BCG más isoniazida (INH) seguidas de tres instilaciones de mantenimiento semanales en los meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36. Los resultados a medir fueron el tiempo hasta la recurrencia, la progresión, las metástasis a distancia, la supervivencia general y la supervivencia específica de la enfermedad. **Resultados:** Con 837 pacientes elegibles y una mediana de seguimiento de 9,2 años, tiempo hasta la primera recurrencia (p <0,001), metástasis a distancia (p = 0,046), supervivencia global (p = 0,023) y supervivencia específica de la enfermedad (p = 0,026) fueron significativamente más largos en los dos brazos de BCG en comparación con la epirrubicina; sin embargo, no hubo diferencia para la progresión. 323 pacientes con tumores en estadio T1 o grado 3 eran de alto riesgo y los 497 pacientes restantes

[20] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoelti W, Calais Da Silva F, Powell PH, Prescott S, Kirkali Z, van de Beek C, Gorlia T, de Reijke TM; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2010 May;57(5):766-73. doi: 10.1016/j.eururo.2009.12.024. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20034729; PMCID: PMC2889174.

	eran de riesgo intermedio. El beneficio del tratamiento observado fue mayor en los pacientes de riesgo intermedio en comparación con los pacientes de alto riesgo.
	Conclusiones: En pacientes con cáncer de vejiga urotelial en estadio Ta y T1 de riesgo intermedio y alto, el BCG intravesical con o sin INH es superior a la epirrubicina intravesical no solo en el tiempo hasta la primera recurrencia sino también en el tiempo hasta las metástasis a distancia, la supervivencia general y supervivencia específica por la enfermedad. El beneficio de BCG no se limita solo a pacientes de alto riesgo; los pacientes de riesgo intermedio también se benefician de la BCG.

ANALISIS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

- El estudio fase 3 EORTC del Grupo Genitourinario, comparó la eficacia a largo plazo de BCG versus epirrubicina en 837 pacientes con cáncer urotelial de vejiga de riesgo intermedio o alto estadio Ta T1. Los pacientes recibieron seis semanas de instilación con Epirrubicina (n=318), BCG (n=320) o BCG más Isoniazida (INH) (n=319) seguido por mantenimiento cada 3 semanas con instilaciones a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses. Los objetivos fueron tiempo recurrencia, progresión, metástasis a distancia, sobrevida global y sobrevida específica de enfermedad. Hubieron 323 pacientes con tumores en estadio T1 o grado 3 tenían alto riesgo y los 497 pacientes restantes tenían riesgo intermedio. Con una mediana de seguimiento de 9 años, el tiempo a la primera recurrencia ($p<0.001$), metástasis a distancia ($p=0.046$), sobrevida global ($p=0.023$) y sobrevida específica de enfermedad ($p=0.026$) fueron significativamente mayor en los dos brazos de BCG comparado con Epirrubicina. No hubo diferencias en progresión. El estudio concluye que en pacientes con estadio de cáncer urotelial de vejiga Ta y T1 de riesgo intermedio y alto, la BCG intravesical con o sin INH es superior a la epirrubicina intravesical no solo por el tiempo hasta la primera recurrencia, sino también por el tiempo hasta las metástasis distantes, la supervivencia general y la supervivencia específica de la enfermedad. El beneficio de BCG no se limita solo a pacientes de alto riesgo; los pacientes de riesgo intermedio también se benefician de la BCG.

Dentro de las limitaciones del estudio, el considerar riesgo alto solo a pacientes grado 3 quizás explique por qué pareciera ser mayor el efecto del tratamiento en los pacientes de riesgo intermedio que en los de alto riesgo. Según la clasificación de la WHO (2004) algunos grados 2 se podrían haber considerado alto riesgo y quizás reducir esta diferencia. Además, algunos pacientes de alto riesgo podrían haber tenido enfermedad residual T2, ya que la segunda revisión luego de la resección transuretral no era un estándar de tratamiento hasta antes de 1990, haciendo la terapia intravesical menos efectiva.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Los medicamentos para ser empleados como terapia de instilación vesical como BCG, Mitomicina C, Gemcitabina, Doxorubicina o Epirubicina, se encuentran en el mercado nacional y cuentan con registro sanitario.[21]

[21] http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - INEN
V°B°

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

El costo de la ampolla de los medicamentos que se emplean en la instilación vesical, se basa en el tarifario de INEN, que es el siguiente:

Fármaco	Costo neto (S/.)
BCG*	608.70
Gemcitabina	18.00
Mitomicina C	93.75
Doxorrubicina	150.00
Mitoxantrona	54.58
Epirrubicina	98.00
*Costo basado en la web de la Revista Kairos.	

El costo del procedimiento de instilación intravesical no cuenta con código tarifario propio, pero según tarifario SEGUS, la instilación vesical tiene un costo de S/. 42.91. Asumiendo que el año pasado se realizaron en promedio 75 instilaciones vesicales, considerando el costo del procedimiento y tomando los valores más extremos de cada una de las quimioterapias, se estima un costo por tratamiento anual aproximado, de:

RIESGO	MEDICAMENTO PROCEDIMIENTO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	N° PCTS/AÑO	COSTO TOTAL
BAJO	Mitomicina C 20mg amp.	2	S/. 93.75	25	S/. 4687.50
	Aplicación de instilación.	1	S/. 42.90	25	S/. 1072.50
	COSTO TOTAL DE TERAPIA				**S/. 5 760.00**
	Gemcitabina 1000mg amp.	2	S/. 18.00	25	S/. 900.00
	Aplicación de instilación.	1	S/. 42.90	25	S/. 1072.50
	COSTO TOTAL DE TERAPIA				**S/. 1 972.50**
INTERMEDIO	Mitomicina C 20mg amp.	850	S/. 93.75	25	S/. 7 9687.00
	Aplicación de instilación.	17	S/. 42.90	25	S/. 1 823..50

	COSTO TOTAL DE TERAPIA				S/. 97 919.75
ALTO	BCG amp.	1350	S/. 600.00	25	S/. 81 000.00
	Aplicación de instilación.	27	S/. 42.90	25	S/. 28 957.50
	COSTO TOTAL DE TERAPIA				S/. 838 957.50

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA[22] (Administración de Alimentos y Medicamentos - USA)	EMA[23] (Agencia Europea de Medicamentos)
Terapia de instilación intravesical	BCG: Sí Gemcitabina: No Mitomicina C:No Doxorubicina: No Epirubicina: No	BCG: Sí. Gemcitabina: No. Mitomicina C:No Doxorubicina: No Epirubicina: No

X. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MÁS SIGNIFICATIVOS

1. La Dirección Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, ha solicitado opinión técnica sobre las tecnologías BCG, Mitomicina C, Gemcitabina, Doxorubicina y Epirubicina, incluidas por el Departamento de Cirugía Urológica en el anteproyecto "Documento técnico: Terapia del Cáncer de Vejiga no Músculo Invasivo"

2. El Cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI) abarca más del 50% de los Cáncer de Vejiga. Sin embargo dentro de su naturaleza, es conocida su alta tasa de recurrencia y progresión a Cáncer de vejiga músculo invasivo, el cual tiene peor pronóstico y tratamiento más cruento (cistectomía radical), deteriorando la calidad de vida de los pacientes, por lo cual el objetivo de tratamiento en el CVNMI es evitar la recurrencia y progresión.

3. El tratamiento de elección del CVNMI es la RTU del tumor vesical, sin embargo existen estrategias de tratamiento adicionales para el mejor control de la enfermedad, destacando la terapia intravesical post RTU como la más importante.

4. En el sumario, *UpToDate* menciona que en el manejo primario de CVNMI, la terapia de instilación intravesical depende del riesgo del paciente, pero siempre está indicada. En caso el riesgo sea leve, se procederá con instilación de quimioterapia; en caso el riesgo sea moderado, se puede emplear BCG o quimioterapia como tratamiento adyuvante y en caso sea un riesgo alto, se indica BCG en adyuvancia.

[22] Administración de Alimentos y Medicamentos - USA). [Internet]. [Fecha de consulta: 20 Julio, 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208065s000lbl.pdf

[23] https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation

5. No se encontraron ETS nacionales ni internacionales.

6. En las guías de práctica clínica como las guías NICE, ESMO, NCCN, AUA y EAU recomiendan el empleo de la terapia de instilación intravesical post RTU. Todas ellas describen la evidencia más relevante, así como sus grados de recomendación. Estas recomendaciones, se manejan de acuerdo al grado de riesgo de recurrencia y progresión del CVNMI. Todas coinciden en la utilidad de la quimioterapia para el tratamiento inmediato y adyuvante, así como el uso de BCG en el tratamiento adyuvante en riesgo intermedio y alto.

7. Las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos analizados concluyen que la terapia de instilación intravesical es eficaz para evitar la recurrencia y progresión de CVNMI. Las RS/MA analizados son a favor de quimioterapia como para BCG. Existe evidencia a favor del empleo de quimioterapia como tratamiento inmediato post RTU en pacientes de bajo riesgo de recurrencia, mostrando mejores resultados Gemcitabina y Mitomicina C. En riesgo intermedio, se muestra a BCG como el tratamiento de elección pero la quimioterapia también es una opción de tratamiento. No hallándose diferencias sustanciales entre los diferentes tipos de quimioterápicos. En caso de riesgo alto, el tratamiento con BCG es de lo que se tiene evidencia.

8. Los eventos adversos descritos por el uso de quimioterápicos son en general frecuentes pero leves. La mayoría cursará con disuria, irritación y urgencia vesical. Los eventos adversos de BCG son similares a los producidos por la quimioterapia pero además se suma el riesgo de enfermedad sistémica y otros síntomas como el *flu like*.

9. Los quimioterápicos y BCG empleados para las terapias de instilación intravesical cuentan con registro sanitario y son comercializados en nuestro país. BCG cuenta con aprobación de FDA y EMA para tratamiento intravesical de CVNMI.

10. Implementar esta nueva tecnología no repercutiría sustancialmente en un costo adicional a la institución debido al relativo bajo costo directo de la intervención.

XI. DISCUSIÓN

El CVNMI tiene una alta probabilidad de recurrencia y progresión lo cual disminuye la calidad de vida del paciente y llevaría a un mayor gasto económico porque se tendrían que repetir procedimientos, y aunque estos son en su mayoría ambulatorios, no están exentos de complicaciones. En ese sentido, brindar un tratamiento adicional a la RTU, el cual es el tratamiento de elección en todos los CVNMI, se hace necesario.

En ese sentido, existe evidencia científica, tanto de ensayos clínicos como de revisiones sistemáticas que dan soporte a las recomendaciones de las diferentes guías para el manejo del CVNMI. Así se tienen que los estudios que comparan el empleo de quimioterapia inmediata post RTU demostró tener menores tasas de recurrencia de enfermedad, y los meta - análisis no han encontrado una diferencia significativa entre los quimioterápicos a emplear. Sin embargo debido al bajo costo y menos efectos adversos, la gemcitabina suele ser preferida.

De acuerdo a la clasificación de riesgo, siendo la de la EORCT la más usada, el CVNMI se puede clasificar en bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia y progresión. Por lo tanto el empleo de terapia de instilación intravesical en estos escenarios también fue analizado. En caso se trate de CVNMI de bajo riesgo, el tratamiento sólo consistiría en el empleo de quimioterápicos como monodosis en el post RTU inmediato. En los casos de riesgo intermedio, la evidencia demuestra que lo recomendado es hacerlo con BCG o

quimioterápicos, mostrando mayor eficacia BCG, y en ambos casos debe seguirse de un mantenimiento. Los programas de instilación aún siguen siendo controversiales, pero lo que no hay duda es la efectividad que tiene para cumplir con el objetivo de disminuir la recurrencia. Por otro lado, en los casos de riesgo alto, el tratamiento de BCG es el que ha demostrado mayor evidencia y siempre se debe seguir de un mantenimiento, la duración del mantenimiento también es tema de discusión, prefiriéndose 3 años en este escenario. La quimioterapia en este escenario no ha mostrado efectividad.

Respecto a la seguridad de los medicamentos empleados, se reportan que todos producen irritación vesical en menor o mayor grado, pero estos suelen ser leves. Sin embargo existe riesgo de sufrir extravasaciones y reacciones sistémicas, pero estas son muy poco frecuentes.

Por otro lado, en los años 2014 y 2019 hubo escasez en la producción de BCG. La Asociación Americana de Urología[24], envió una nota con recomendaciones para el manejo del CVNMI en ese contexto, donde entre otras cosas, promovía el uso de quimioterapias, así como disminuir la dosis de BCG y/o realizar cistectomías en casos de CVNMI de alto grado. Con lo cual podemos decir, de manera indirecta, que se promueve el uso de quimioterápicos porque sí han demostrado efectividad en el tratamiento de CVNMI.

Existe disponibilidad de los medicamentos recomendados para terapia de instilación intravesical en nuestro país e institución, pero se hace indispensable la disponibilidad de los medicamentos en las presentaciones adecuadas. Por ejemplo, se debe disponer de Mitomicina C de 20mg, ya que se emplearían solo 2 ampollas en lugar de 20 ampollas de 2mg. Por otro lado, haciendo cálculos de costos directos, estos no repercuten en el presupuesto institucional, además que disminuye el gasto para otras intervenciones al tratar las recurrencias y progresiones, los cuales disminuyen la calidad de vida de los pacientes (cistectomía radical).

XII. CONCLUSIONES

Existe evidencia que la terapia de instilación intravesical disminuye las tasas de recurrencia y progresión del CVNMI tratados con RTU.

Las principales agencias reguladoras de alta vigilancia y las principales guías de práctica clínica basadas en evidencia, brindan recomendaciones a favor del uso de esta tecnología.

La evidencia disponible demuestra que la terapia de instilación intravesical, sea esta mediante quimioterapia en el RTU inmediato o, en adyuvancia empleándose BCG y quimioterápicos, es eficaz y segura para disminuir el riesgo de recurrencia y progresión del CVNMI.

Por lo tanto, basándonos en la eficacia, seguridad y costo de la tecnología evaluada, se recomienda el empleo de la terapia de instilación intravesical, sea tanto con BCG o quimioterápicos, de acuerdo a su clasificación de riesgo y se debe garantizar las dosis de presentación más adecuadas de cada una de las tecnologías evaluadas.

[24] https://www.auanet.org/practice-resources/bcg-info/bcg-shortage-notice