

Artículo de revisión

Comparar la eficacia de la instilación intravesical de Gemcitabina y Bacille Calmette-Guérin (BCG) en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo primario y recurrente.

Comparison efficacy of intravesical instillation of Gemcitabine and Bacille Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of patients with primary and recurrent high-grade non-muscle invasive bladder cancer.

Calderón Cuastumal Verónica del Carmen *, Granda González David Francisco **

*Universidad Central del Ecuador - FF.AA Quito – Ecuador. Orcid <https://orcid.org/0009-0000-9851-3274>

**Universidad Central del Ecuador, Alta Especialidad en Medicina Urología Oncológica (Universidad Nacional Autónoma de México). Orcid <https://orcid.org/0009-0007-3791-2387>

vecamet@hotmail.com

Recibido: 11 de junio del 2024

Revisado: 26 de julio del 2024

Aceptado: 9 de septiembre del 2024

Resumen.

Introducción: Tradicionalmente el cáncer de vejiga no músculo invasivo se ha tratado con resección transuretral seguida de quimioterapia intravesical y/o Bacilo Calmette Guérin (BCG) según el riesgo. La quimioterapia intravesical se utiliza cada vez más y tiene una buena relación costo-efectividad.

Objetivo: Demostrar la eficacia del uso de gemcitabina como terapia intravesical en el manejo de pacientes con Cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo primario y recurrente.

Métodos: Se realizó una revisión teórica, se implementó una búsqueda en bases de datos especializadas a través de la estrategia PICOT; mediante términos DeCS/ MeSH, en Pubmed, European Association of Urology, y buscadores como TripDatabase. Se seleccionaron solamente ensayos clínicos, que se evaluaron mediante criterios CONSORT.

Resultados: Se identificaron 621 artículos, se incluyeron 6 ensayos clínicos, con 562 pacientes con Cáncer de vejiga no músculo invasivo. La gemcitabina intravesical, en monoterapia o combinada con docetaxel, se asoció con menor tasa de eventos secundarios graves, en pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo. Los eventos fueron leves y consistían en hematuria, y sintomatología urinaria baja. La respuesta al tratamiento fue similar al obtenido con el Bacilo Calmette Guérin (BCG), con tasas de sobrevida libre de remisión, libre de enfermedad de 12 a 24 meses. Se considera una opción segura y eficiente en comparación con el uso de Bacilo Calmette Guérin intravesical (BCG).

Conclusiones: se evidenció que gemcitabina intravesical es una opción segura y efectiva en el tratamiento de los pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo que no han tenido respuesta adecuada al uso de Bacilo Calmette Guérin (BCG), con una baja incidencia de eventos adversos graves, y, resultados oncológicos similares. Se precisan más investigaciones, con seguimiento a largo plazo.

Palabras clave: neoplasias de la vejiga, administración intravesical, Bacilo Calmette Guérin (BCG), quimioterapia [DeCS].

Abstract

Introduction: non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) has traditionally been managed with transurethral resection followed by intravesical chemotherapy and/or bacillus Calmette-Guerin (BCG) in a risk-adapted manner. The use of intravesical chemotherapy is increasingly widespread, with a favorable cost-benefit ratio.

Objective: To know the effectiveness of the use of gemcitabine as intravesical therapy in the management of patients with high risk and recurrent non-muscle invasive bladder cancer.

Methods: A theoretical review was carried out, a search in specialized databases was implemented through the PICOT strategy; through DeCS/ MeSH terms, in Pubmed, European Association of Urology, and search engines such as TripDatabase. Only clinical trials were selected, which were evaluated using CONSORT criteria.

Results: 621 articles were identified, 6 clinical trials were included, with 562 patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). Intravesical gemcitabine, in monotherapy or combined with docetaxel, was associated with a lower rate of serious secondary events in patients with non-muscle invasive bladder cancer. The events were mild and consisted of hematuria, and lower urinary tract symptoms. Treatment response was similar to bacillus Calmette-Guerin (BCG), with of free referral, disease-free, survival rates of 12 to 24 months . It is considered a safe and efficient option compared to the use of bacillus Calmette-Guérin intravesical (BCG). **Conclusions:** The intravesical gemcitabine is a safe and effective option in the treatment of patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) who have not had an adequate response to the use of bacillus Calmette-Guerin intravesical (BCG), with a low incidence of serious adverse events, and similar oncological results. More research is needed, with long-term follow-up.

Keywords: bladder neoplasms, intravesical administration, bacillus Calmette-Guerin intravesical (BCG), chemotherapy.

Introducción.

El cáncer de vejiga (CV) es el séptimo cáncer más frecuente diagnosticado en la población de sexo masculino en todo el mundo, y es el décimo tomando en consideración ambos sexos. La tasa de incidencia global según la edad (por 100.000 personas/año) es de 9,5 en hombres y 2,4 en mujeres (1). En el Ecuador la incidencia reportada del cáncer de vejiga desde 2017 hasta 2022, es de 2, 5 por cada 100.000 habitantes (2).

En cuanto a la tasa de mortalidad de cáncer de vejiga por edad (por 100.000 persona/año) es de 3,3 para los hombres vs. 0,896 para mujeres, siendo estas cifras variables según el país, por diferencias en los factores de riesgo, la detección, prácticas diagnósticas, además el acceso a la atención médica y a la prestación de servicios de salud. El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el cáncer de vejiga representando aproximadamente el 50% de los casos (3). Las aminas aromáticas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos contenidos en el humo del tabaco están vinculados al desarrollo de CV. El riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la duración y la intensidad del tabaquismo (1).

El carcinoma urotelial es el tipo histológico más frecuente, aunque en algunas partes de África es el carcinoma de células escamosas el más común. El cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI) representa aproximadamente el 75% de los casos de CV y se considera un grupo heterogéneo de

pacientes con diferentes riesgos de recurrencia y progresión a cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI). Es una enfermedad común; que puede recurrir o progresar hacia una enfermedad músculo invasiva (4)

La cistectomía radical con linfadenectomía de ganglios linfáticos pélvicos es el tratamiento de elección para el CVMI localizado, con tasas reportadas de supervivencia globales a los 5 años de aproximadamente 60% (3).

Los tumores limitados a la mucosa y con invasión de la lámina propia se clasifican como estadio Ta y T1, según el sistema de clasificación Tumor, Nódulo, Metástasis (TNM), y con fines terapéuticos a este grupo de tumores se los conoce como no músculo invasivos (CVNMI). Los tumores intraepiteliales de alto grado (AG) limitados a la mucosa se clasifican como carcinoma in situ (CIS), los mismos que no se curan únicamente mediante resección transuretral de la vejiga (RTUV), por lo tanto, es necesaria además la instilación intravesical de BCG o cistectomía radical (CR) (1). Según las guías de ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica), la cistectomía radical está indicada en casos de tumores de alto riesgo, incluido el carcinoma in situ intravesical (5).

Por otra parte, el tratamiento para CVNMI de riesgo intermedio y bajo, incluyen instilación intravesical en el postquirúrgico inmediato, los agentes quimioterapéuticos intravesicales incluyen

mitomicina y gemcitabina, epirrubicina y doxorubicina, cuyo mecanismo de acción es impedir la nueva implantación de células tumorales libres posterior a la resección transuretral de vejiga con reducción establecida de recurrencia entre el 12 y 14% (6).

Para seleccionar la terapia intravesical se debe estratificar el riesgo para reducir la progresión y recurrencia, así, para CVNMI de bajo riesgo (bajo grado, solitario y menor de 3cm) se recomienda una sola instilación de quimioterapéutico postquirúrgica. Riesgo intermedio (lesiones multifocales bajo grado o pequeña lesión de alto grado Ta), se recomienda quimio o inmunoterapia de inducción con Bacille Calmette-Guérin (BCG) de 6 semanas y si hay buena respuesta, mantenimiento por 1 año; en riesgo alto (Ta multifocales, cualquier T1 y CIS) la terapia de elección es terapia intravesical con BCG, seguida de terapia de mantenimiento por 3 años (6).

Se ha demostrado que BCG disminuye la progresión y la recurrencia de CVNMI; por tanto, la instilación intravesical de BCG es el tratamiento fundamental del CVNMI después de la resección quirúrgica o ablación del tumor (1). En este sentido, existen diferentes términos para describir escenarios clínicos en los que BCG no tiene éxito en el tratamiento del CVNMI de alto riesgo y ya no es una opción de tratamiento, incluido el fracaso de BCG (donde se detecta cáncer de vejiga con invasión muscular), refractario a BCG (detección de cáncer de vejiga con invasión muscular) lesiones de riesgo durante o después del tratamiento adecuado a los 3 o 6 meses de tratamiento), y BCG-recidivante (detección de tumor tras la respuesta inicial tras finalizar el tratamiento) (7,8).

En el 2021, en la actualización de un revisión sistemática, publicada en 2012 por Cochrane, en donde se compara gemcitabina con solución salina, mitomicina y BCG; se incluyen 7 estudios relevantes, de los cuales 2 comparan gemcitabina en CVNMI alto grado y otro en recurrencia de alto grado, y un estudio que compara gemcitabina vs 3 dosis de BCG, concluye que la instilación con gemcitabina tiene eficacia similar a BCG en riesgo intermedio, y es menos eficaz en pacientes con alto riesgo y superior en pacientes refractarios con tratamientos previos con BCG, sin embargo, informa de limitaciones en el estudio, número

pequeño de participantes y sin reporte de efectos adversos (9).

Desde la experiencia de Zeng et al., (10) al evaluar la seguridad y eficacia de la gemcitabina intravesical como terapia adyuvante de primera línea para el cáncer de vejiga no invasivo de músculo (NMIBC) en pacientes en los que no se había usado el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), encontraron que, de los 33 pacientes analizados, el 84.8% mostró una respuesta completa (CR) a los 3 meses; además, la supervivencia libre de enfermedad a los 6 y 12 meses fue del 87,2% y 76,5%, respectivamente. Estos autores concluyeron que la gemcitabina intravesical es segura y factible a corto plazo para CVNMI de alto riesgo en áreas con suministro limitado de BCG; sin embargo, aún es preciso profundizar en el estudio de su utilidad y seguridad.

En otro orden de ideas, Yanagisawa et al., (11) evaluaron la eficacia y seguridad de la quimioablación, dentro de la que se incluye el tratamiento con gemcitabina, para el CVNMI y compararla con el tratamiento estándar. Encontraron que la gemcitabina mostró tasas de remisión completa del 47.5% (IC95%: 36.5–58.7) para casos seleccionados de CVNMI, como tumores pequeños o un número pequeño de tumores. Los resultados indican que la gemcitabina es efectiva en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores bien seleccionados, lo que sugiere su potencial para evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios en ciertos casos; por lo que establecieron que esto puede ser prometedor en el enfoque terapéutico de CVNMI, especialmente en algunos pacientes, adultos mayores, con riesgo intermedio.

Adicionalmente, Kawada et al., (12) en otro metaanálisis, evaluaron la eficacia y seguridad de reducir la dosis de BCG en comparación con la quimioterapia intravesical en pacientes con CVNMI. Determinaron que la gemcitabina fue preferible a la BCG de dosis baja en términos de riesgo de recurrencia y también fue preferible en términos de riesgo de eventos adversos. Los autores descubrieron que disminuir la dosis de BCG reduce el riesgo de eventos adversos y la tasa de discontinuación en comparación con la dosis estándar, pero no hay diferencia en estos puntos finales en comparación con otras quimioterapias intravesicales. Además los autores concluyeron

que, en función de su eficacia oncológica la dosis estándar de BCG es la mejor opción para todos los pacientes con CVNMI de riesgo intermedio y alto; sin embargo, las quimioterapias intravesicales particularmente la gemcitabina y la BCG a dosis bajas, podrían considerarse una alternativa razonable.

Desde la perspectiva de Lu et al., (13) en un metaanálisis no se encontraron diferencias significativas en la sobrevida libre de recurrencia y libre de progresión entre los tratamientos con gemcitabina y BCG. Sin embargo, los pacientes tratados con gemcitabina tuvieron menos eventos adversos urinarios, como disuria y hematuria. A partir de esto, los autores citados consideran que la instilación intravesical programada de gemcitabina tiene un efecto similar al del BCG en la prevención de la recurrencia y progresión del CVNMI, pero con una menor incidencia de disuria y hematuria.

Considerando que el cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI) representa aproximadamente el 75% de los casos de CV y a un grupo variado de pacientes con diferentes riesgos de recurrencia y progresión a cáncer de vejiga músculo invasivo (CVMI) (3), además, se debe tener en cuenta que la terapia farmacológica intravesical con inmunoterapia con bacilo intravesical Calmette-Guérin (BCG) es el tratamiento de elección para el cáncer de vejiga no músculo invasivo de riesgo intermedio y alto riesgo (CVNMI); desde hace medio siglo hasta la actualidad, sin embargo, muchos pacientes con patología de alto riesgo experimentarán recurrencia, incluyendo aquellos que progresan y aquellos que experimentan abandono de la terapia con BCG (14).

La terapia farmacológica intravesical con inmunoterapia con bacilo intravesical Calmette-Guérin (BCG) es el tratamiento de elección para el cáncer de vejiga no músculo invasivo de riesgo intermedio y alto riesgo (CVNMI); desde hace medio siglo hasta la actualidad, sin embargo, muchos pacientes con patología de alto riesgo experimentarán recurrencia, incluyendo aquellos que progresan y aquellos que experimentan abandono de la terapia con BCG (14).

El CVNMI ha sido tradicionalmente manejado con resección transuretral seguida de quimioterapia intravesical y/o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) de manera adaptada al riesgo. Estos tumores suelen recurrir y pueden progresar potencialmente a una

enfermedad invasiva del músculo letal. Una necesidad importante no satisfecha en el campo del CVNMI es la terapia de preservación de la vejiga para los tumores de alto grado recurrente después de una terapia intravesical BCG adecuada. El tratamiento de primera línea actual para estos pacientes que no responden a BCG es la cistectomía radical, que se asocia con una morbilidad y mortalidad considerables, particularmente en pacientes más frágiles (15). Por lo tanto, es imprescindible conocer las opciones de tratamiento alternativas con resultados oncológicos aceptables.

En este contexto, el problema que motivó el planteamiento de esta revisión teórica surge de la necesidad de demostrar la eficacia del uso de gemcitabina como terapia intravesical frente al uso de BCG para el tratamiento de CVNMI de alto riesgo primario y recurrente, en vista de que en el Ecuador este medicamento forma parte del cuadro básico, por lo que, su disponibilidad garantizaría la continuidad del tratamiento con la consecuente disminución de tasas de progresión. Para esto, se plantea la siguiente pregunta, que guiará el desarrollo de esta revisión teórica: ¿Cuál es la diferencia en la eficacia entre la gemcitabina intravesical y la BCG, en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo y recurrente?

Tomando en cuenta la importancia del tratamiento efectivo de esta patología para evitar o disminuir su recurrencia o progresión, el objetivo es esta revisión es conocer la eficacia del uso de gemcitabina como terapia intravesical en el manejo de pacientes con CVNMI de alto riesgo primario y recurrente, mediante una revisión teórica de ensayos clínicos, de los últimos cinco años.

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda y selección de artículos

Se realizó una revisión teórica, tomando como punto de partida la pregunta significativa: ¿Cuál es la diferencia en la eficacia entre la gemcitabina intravesical y la BCG, en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo de alto riesgo primario y recurrente? Para responder esa pregunta, se implementó una búsqueda en bases de datos especializadas a través de la estrategia PICOT; mediante términos DeCS/ MeSH y operadores booleanos, en Pubmed,

European Association of Urology, American Association of Urology y buscadores como TripDatabase; los artículos encontrados se evaluaron con estándares de calidad mediante criterios CONSORT (16).

Los documentos incluidos abordaron el periodo desde el 2019 – 2024; se decidió incluir solamente ensayos clínicos porque aportan la evidencia de mejor calidad, con homogeneidad de diseños. Se tomaron como resultados de interés: los efectos adversos, tasa de recurrencia al año, progresión.

Los términos DeCS/ MeSH y operadores booleanos, que conformaron la búsqueda son:

Tabla 1. Huella de búsqueda según términos MeSH.

((("Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[Mesh]) AND "BCG Vaccine"[MeSH]) AND "Gemcitabine"[MeSH] // (((("Administration, Intravesical" [Mesh]) AND "Gemcitabine"[MeSH]) AND "BCG Vaccine/therapeutic use"[Mesh]) AND "Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH] // (((("BCG Vaccine/therapeutic use"[Mesh]) OR "Gemcitabine"[MeSH]) AND "Administration, Intravesical"[MeSH]) AND "Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[MeSH]).

Base de datos	Huella	Búsqueda genérica	Filtro 1 (fecha)	Filtro 2 (Diseño)	Filtro 3 (Gemcitabina /BCG)	Incluidos
Pubmed	((("Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[Mesh]) AND "BCG Vaccine"[Mesh]) AND "Gemcitabine"[Mesh]	4	4	1	1	1
Pubmed	((("Administration, Intravesical" [Mesh]) AND "Gemcitabine"[Mesh]) AND "BCG Vaccine/therapeutic use"[Mesh]) AND "Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[Mesh]	2	2	1	1	1
Pubmed	((("BCG Vaccine/therapeutic use"[Mesh]) OR "Gemcitabine"[Mesh]) AND "Administration, Intravesical"[Mesh]) AND "Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[Mesh].	26	18	0	1	1
Pubmed	((("Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms"[Mesh]) AND "Gemcitabine"[Mesh]) AND "BCG Vaccine/therapeutic use"[Mesh]) AND "Controlled Clinical Trial" [Publication Type]	2	2	2	2	2
ScienceDirect	Non-Muscle Invasive Bladder cancer AND BCG AND Gemcitabine	528	325	0	0	0
LILACS	cáncer de vejiga no músculo invasivo BCG	1	1	0	0	0
Tripdatabase	"Gemcitabine AND bcg nmibc"	54	30	5	1	1
Uroweb	"Gemcitabine AND BCG NMIBC"	4	3	0	0	0

Elaboración propia

Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos, publicados desde 2019 hasta 2024 (cinco años), sin restricción de idiomas, en los que se establezca una comparación sobre la eficacia del uso de BCG y gemcitabina intravesical para el tratamiento del CVNMI de alto riesgo primario y / o recurrente. Estos artículos tienen bajo riesgo de sesgo y una calidad metodológica alta ($\geq 90\%$ cumplimiento de las listas de chequeos de evaluación).

Criterios de exclusión

Artículos metodológicamente deficientes, que por su diseño sean de baja calidad: actas de conferencias, editoriales, tesis de grado; observacionales, de más de 5 años.

Extracción de datos

Se seleccionaron los artículos que por su título y resumen cumplieron con los criterios de selección. Se realizó una lectura analítica, en la que se extrajo la información necesaria para dar respuesta a la pregunta de esta revisión teórica.

Tabla 2. Evaluación de los artículos

		<i>Djafari et al. (2023)</i>	<i>Hurle et al. (2020)</i>	<i>Patel et al. (2024)</i>	<i>Pareek et al. (2022)</i>	<i>McFree et al. (2023)</i>	<i>Valenberg et al. (2024)</i>
Título y resumen	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	1a	1a	1a	-	-	1a
	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo	1b	1b	1b	1b	1b	1b
Antecedentes y Objetivos	Antecedentes científicos y justificación	2a	2a	2a	2a	2a	2a
	Objetivos específicos o hipótesis	2b	2b	2b	2b	2b	2b
Diseño del ensayo	Descripción del diseño del ensayo, incluida la razón de asignación	3a	3a	3a	3a	3a	3a
	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo y su justificación	3b	3b	3b	3b	3b	3b
Participantes	Criterios de selección de los pacientes	4a	4a	4a	4a	4a	4a

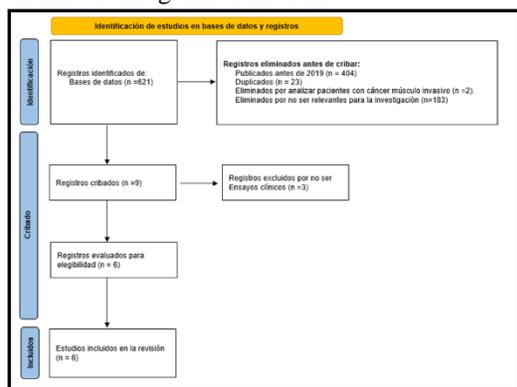
Evaluación de la Calidad de los Estudios

Se utilizó la lista de chequeos CONSORT (16) (para ensayos clínicos).

Cribado

Se identificaron 621 artículos, de los cuales, se eliminaron 404 por su fecha de publicación, 23 duplicados, 2 por centrarse en pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo, 183 por no ser relevantes para el objetivo de esta revisión y, 3 por no ser ensayos clínicos. El finalizar el proceso de cribado, quedaron 6 ensayos clínicos, que fueron incluidos en esta revisión. El diagrama PRISMA de selección de artículos se muestra a continuación.

Gráfico 1. Diagrama PRISMA



Fuente: Page et al.,(33). Elaboración propia.

Resultados

Se analizaron 6 ensayos clínicos en esta revisión, en los que se incluyó un total de 562 pacientes adultos con CVNMI. Tres de estos artículos fueron realizados en los Estados Unidos (17-19), uno en la India (20), otro en Italia (21) y otro en Países bajos (22). En los cinco ensayos clínicos predominaron los pacientes de sexo masculino, con antecedentes de tabaquismo (17-21). El promedio de edad de los pacientes fue 57 años en un artículo (20), fue mayor a 63 años en dos artículos (17,18) y mayor de 70 años en tres artículos (19,21,22).

En 2 ensayos clínicos se evaluó la efectividad de la gemcitabina en pacientes con CVNMI que no habían tenido una respuesta adecuada al uso de BCG intravesical (18,21). En los otros ensayos clínicos se compararon pacientes en los cuales se utilizó BCG intravesical y gemcitabina (17,19,20,22). En dos de estos, se utilizó gemcitabina + docetaxel (19,20); en el otro, se utilizó gemcitabina en monoterapia (17) y, en uno, se describe el uso del dispositivo intravesical de

liberación de gemcitabina (TAR-200) (22). La dosis de gemcitabina fue de 1 g diluido en 50 ml de solución salina en 3 artículos (17-19) y, fue de 2 g diluidos en 50 ml de solución salina en 2 artículos (20,21). Ver Tabla 2. En este punto, es válido señalar que la dosis recomendada de Gemcitabina intravesical, tanto en inducción como en mantenimiento, es de 1g a 2g (23,24).

Los esquemas de tratamiento utilizados fueron:

- Gemcitabina (1g, intravesical, diluido en 50 ml de solución salina) inmediatamente después de realizar la cirugía. Luego, los pacientes se dividieron en dos grupos, que recibieron gemcitabina intravesical o BCG intravesical semanalmente durante 6 semanas (17).
- Gemcitabina y docetaxel intravesical semanalmente por 6 semanas como inducción y mantenimiento mensual durante 24 meses. La dosis de gemcitabina fue 1 g, diluido en 50 ml de agua estéril y, la dosis de docetaxel fue 37,5 mg diluido en 50 ml de solución salina (18).
- Gemcitabina secuencial 6 instilaciones intravesicales semanales de 1 g y 37,5 mg de docetaxel, ambos diluidos en 50 ml de solución salina, después de la resección transuretral completa; con mantenimiento mensual de 24 meses (19).

- BCG o Gemcitabina y Docetaxel intravesical, 6 ciclos semanales seguidos de 6 ciclos mensuales. La dosis de Gemcitabina fue 2 g diluidos en 50 ml de solución salina y, se les solicitó a los pacientes que no orinaran en 90 minutos. Después de vaciar la vejiga, se les instiló 40 mg de Docetaxel diluidos en 50 ml de solución salina, que debían retener por otros 60 minutos (20).

- Gemcitabina intravesical una vez por semana por 6 semanas consecutivas y una vez al mes durante 12 meses. La dosis utilizada fue 2 g diluidos en 50 ml de solución salina (21).

- Dos ciclos de dosificación de TAR-200 de 7 días, con la inserción inicial de TAR-200 en el día 0 y su retirada en el día 7. Después de un período de descanso de 14 días, se insertó un segundo TAR-200 en el día 21. En el brazo 2, TAR-200 se dosificó en dos ciclos consecutivos de 21 días, con la inserción del primer TAR-200 en el día 0 y su reemplazo en el día 21. La TURBT o biopsia de vejiga se realizó en el día 42. Una visita final/post-TURBT (días 32 y 47 para los brazos 1 y

2, respectivamente) ocurrió antes de que los participantes entraran en un período de vigilancia para evaluar la recurrencia (22).

El tiempo promedio de seguimiento en las investigaciones consultadas fue variable. El tiempo mínimo fue 6 meses (20) y el tiempo máximo fue de 4 años (22).

Con respecto a los efectos secundarios, en la investigación de Djafari et al., (17) se reportó que, en el grupo que recibió gemcitabina, esto ocurrió en el 13,6% de los casos, lo que fue mucho menor que la del grupo que recibió BCG, en el que estuvieron afectados el 44,8%; (p 0,016). Hurle et al., (21) reportaron que, en ningún caso hubo eventos graves y, los eventos adversos más comunes informados fueron síntomas del tracto urinario bajo y la fatiga.

Por otra parte, Patel et al., (18) observaron que los eventos adversos de grado 1 fueron comunes (23 de 25 pacientes) e incluían hematuria, polaquiuria, urgencia y fatiga; además, 5 pacientes (20%) experimentaron un evento adverso de grado 3 que consistían en hematuria e infección del tracto urinario. Pareek et al., (20) constataron que entre los pacientes que recibieron BCG, el perfil de toxicidad fue más alto que entre los pacientes que recibieron gemcitabina + docetaxel.

De forma similar, McElree et al., (19) encontraron que la terapia de inducción con BCG se asoció con una mayor interrupción del tratamiento (9,2%) que la inducción con gemcitabina + docetaxel (2,9 %; p 0,02); mientras que Valenberg et al., (22) no describen eventos adversos severos en ningún paciente; 9 participantes tuvieron eventos adversos de grado ≤ 2, siendo la urgencia, disuria y hematuria los más comunes. Debido a la urgencia y frecuencia urinaria dos participantes se negaron a un segundo ciclo de dosificación.

Al analizar la respuesta al tratamiento, Djafari et al., (17) observaron una tasa de recurrencia menor en el grupo de pacientes que recibieron

gemcitabina en comparación con el grupo que recibió BCG (19 pacientes vs a 23 pacientes), aunque sin significación estadística (p0,401), después del primer año de tratamiento. En la investigación de Patel et al., (18) la tasa de respuesta completa a los 3 meses fue del 100% y la supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses fue del 92%. Ningún paciente progresó a la enfermedad T2, se sometió a cistectomía radical, y ningún paciente tuvo evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad.

Por otra parte, en la investigación de McElree et al., (19) se determinó que el tratamiento con gemcitabina y docetaxel se asoció con una mejor supervivencia libre de recurrencia (HR: 0,57; IC95%: 0,33-0,97; p 0,4) que el tratamiento con BCG; mientras que, Pareek et al., (20) describieron que, al final de los 6 meses posteriores a la terapia de mantenimiento, el perfil demográfico, el estadio histológico y el grado eran comparables entre los dos grupos de tratamiento.

Además, para Hurle et al., (21) encontraron que la supervivencia libre de enfermedad al final de la fase de inducción fue de 68,75%, y la supervivencia libre de enfermedad a los 12 y 24 meses fué de 44,44% y 31,66, respectivamente. La supervivencia libre de progresión fue del 43,75%. La sobrevida general y la sobrevida específica para el cáncer (CSS) fueron del 77,9 % ;IC95 %: 58,78 %-88,92 % y del 80,68 % ; IC95%: 61,49 %-90,96 %, respectivamente; mientras que Valenberg et al., (22) describen que el 42% de los participantes tuvo una respuesta completa de su enfermedad.

Finalmente, dos de los autores consultados consideran que gemcitabina es igualmente efectiva que BCG en el tratamiento del CVNMI (17,20) y, cuatro concluyeron que es una alternativa segura y efectiva, que se asocia con menor tasa de eventos adversos e indicadores de respuesta similares, por lo que lo recomiendan en el manejo habitual de los pacientes con CVNMI (18,19,21,22).

Tabla 2. Resumen de los artículos analizados

AUTOR (año)	TÍTULO	PAÍS	DISEÑO	PERÍODO DE ESTUDIO	N	B C G	GEMCITABINA	ESQUEMA	POBLACIÓN	RESULTADOS
----------------	--------	------	--------	--------------------	---	-------------	-------------	---------	-----------	------------

Djafari	Intravesical Gemcitabine versus Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for the Treatment of Intermediate-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Randomized Controlled Trial	USA	EC	13.74 ±	11 7	58	59	1 gr de gemcitabina intravesical inmediatamente después de cirugía. Luego se dividieron en dos grupos, que recibieron gemcitabina intravesical o BCG intravesical semanalmente durante 6 semanas.	117 pacientes con CVNMI de riesgo intermedio. La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres (78,63%) que tenían algún factor de riesgo de fumar (79,48%). El paciente más joven tenía 36 años y el mayor 88 años.	La tasa de efectos secundarios en el grupo que recibió gemcitabina (13,6%) . Grupo que recibió BCG (44,8%) ; (p = 0,016). La tasa de recurrencia en el grupo gemcitabina en comparación con el grupo BCG (19 VS 23) (p = 0,401)
et al. 17				3,44						
-2023				meses						

Hurle	Intravesical gemcitabine as bladder-preserving treatment for	Italia	EC	27 meses	36	**	36	Se administró gemcitabina intravesical una vez por semana durante seis semanas consecutivas y una vez al mes durante 12 meses.	Todos los pacientes eran caucásicos blancos con una edad media de $70,25 \pm 7,69$ y una proporción hombre/mujer de 29/7.	La Sobrevivida libre de enfermedad fue de 68,75% al final de la fase de inducción y de 44,44% y 31,66% a los 12 y 24 meses, respectivamente. La sobrevivida libre de progresión fue del 43,75%. La SG y la CSS fueron del 77,9% (IC del 95%: 58,78%-88,92%) y del 80,68% (IC del 95%: 61,49%-90,96%), respectivamente. No hubo ningún acontecimiento que pusiera en peligro la vida ni muerte relacionada con el tratamiento.
et al. 21	BCG unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. Results									
-2020	from a single-arm, open-label study									

Patel	A Phase II Trial of Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in the Treatment of Bacillus Calmette-Guérin-Naïve Nonmuscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder	USA	EC	19,6 meses	25	**	25	Gem/Doce intravesical se administró semanalmente durante 6 semanas como inducción seguida de una terapia de mantenimiento mensual durante 2 años entre los que respondieron.	La mediana de edad fue 68,9 años. La cohorte era predominantemente masculina (21/25 [84 %]), y tenía antecedentes de tabaquismo (15 [60 %]). 24 pacientes tenían enfermedad papilar con o sin CIS, incluidos 16 (64%) con HGT1 y 8 (32%) con HGTa. CIS con HGT1 o HGTa estuvo presente en 4 (16%) pacientes. Un paciente (4%) tenía sólo CIS.	La tasa de respuesta completa a los 3 meses fue del 100% y la supervivencia libre de recurrencia a los 12 meses fue del 92%. Ningún paciente progresó a la enfermedad T2, se sometió a cistectomía radical, ni presentó ninguna evidencia radiográfica de progresión. Los eventos adversos de grado 1 fueron comunes incluyendo hematuria, frecuencia urinaria, urgencia y fatiga.
et al., 18										
-2024										

Pareek	Quality of Life, Efficacy, and Safety of Sequential	India	EC	6 meses	60	30	30	Los pacientes fueron asignados alternativamente para recibir 6 ciclos semanales seguidos de 06 ciclos mensuales de BCG intravesical o Gem/Doce	La media de edad de los pacientes del grupo 1 (BCG) fue de 57,5 (8,89) años y del grupo 2 (Gem + Doce) de 59,17 (9,1) años. Hubo un predominio general masculino con 46 hombres y 14 mujeres. Se observó tabaquismo en aproximadamente el 70% de la población del estudio.	El perfil demográfico, el estadio histológico y el grado eran comparables entre los dos grupos. Las puntuaciones de calidad de vida mostraron diferencias estadísticamente significativas y el grupo de gemcitabina/doce mostró mejores resultados. No hubo progresiones a un estadio superior, mientras que se observó una recurrencia en ambos grupos. El grupo BCG tuvo un perfil de toxicidad más alto en comparación con el grupo Gem/Doce
et al. 20	Intravesical Gemcitabine + Docetaxel versus BCG									
	for Non-Muscle Invasive Urinary Bladder Cancer:									
-2022	A Pilot Study									

McElree	Comparison of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel vs Bacillus Calmette-Guérin for the Treatment of Patients With High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer	USA	EC	23 (12-33) meses para pacientes que reciben gemcitabina y docetaxel y 49 (27-79) meses para pacientes que reciben BCG	31 2	17 4	138	Los pacientes recibieron 6 instilaciones intravesicales semanales de 1 g de gemcitabina secuencial y 37,5 mg de docetaxel después de la resección transuretral completa. Mantenimiento mensual de 2 años.	Entre 312 pacientes con NMIBC de alto grado (mediana de edad [IQR], 73 [66-79] años; 255 [91,7%] hombres, 57 [18,3%] mujeres y 292 [93,6%] blancos); 174 recibieron BCG y 138 recibieron gemcitabina y docetaxel. Los grupos BCG versus gemcitabina y docetaxel tuvieron características clínico-patológicas similares	Tratamiento con gemcitabina y docetaxel se asoció con una mejor supervivencia libre de recurrencia de (HR: 0,57; IC 95%, 0,33-0,97; P = .04) que BCG. La terapia de inducción con BCG se asoció con una mayor interrupción del tratamiento (9,2 % vs 2,9 %; p = 0,02).
et al., 19 (2023)										

Valenberg	The Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of a Gemcitabine-releasing Intravesical System (TAR-200) in American Urological Association-defined Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients: A Phase 1b Study	Países Bajos	EC	4 años (julio 2016 hasta marzo de 2020)	12	**	12	Recibieron dos ciclos de dosificación de TAR-200 de 7 días o dos de 21 días durante un período de 4 a 6 semanas en un diseño de ablación/lesión marcadora.	Predominar on los hombres (75%), enfermedad papilar.	No se produjeron eventos adversos graves o de grado ≥ 3 relacionados con TAR-200. Siendo los más comunes la urgencia, la disuria y la hematuria. La inserción y extracción de TAR-200 fue exitosa en todos los casos. 5 participantes (42%) tuvieron respuesta completa.
et al. 22										
-2024										

Fuente: Elaboración Propia

Discusión

La gemcitabina es un fármaco de quimioterapia que inhibe la síntesis de ADN en las células en división. Los regímenes que contienen gemcitabina se utilizan sistémicamente para tratar la invasión muscular (25). Con el propósito de conocer la eficacia del uso de gemcitabina como terapia intravesical en el manejo de pacientes con CVNMI primario y recurrente, en comparación con BCG intravesical, se realizó esta revisión de ensayos clínicos. Los autores consultados indican que, ambos abordajes terapéuticos tienen una efectividad similar (17,20), sin embargo, la tasa de efectos adversos parece ser menor con gemcitabina

(17,21,22) y, en consecuencia, la afectación a la calidad de vida es menor (20).

Estos resultados concuerdan con los de Charalampos et al., (26) en una revisión similar, determina que para aquellos pacientes en los que BCG ha fallado una vez, especialmente si es más allá de 6-12 meses para la enfermedad papilar y carcinoma in situ (CIS), respectivamente, parece ser una práctica clínica razonable repetir un curso de BCG o BCG más interferón. De igual manera, la gemcitabina como agente único puede ser considerada como una modalidad de tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, después de 2 o más fracasos de BCG, especialmente en pacientes con recaídas tempranas o persistencia del cáncer, la

quimioterapia intravesical con un solo agente (valrubicina, gemcitabina o docetaxel) parece ser menos activa que la quimioterapia intravesical doble o incluso triple.

En la actualidad, hay poca evidencia que compare la monoterapia con gemcitabina y BCG (9). Varios estudios que compararon los dos mostraron tasas de recurrencia (BCG 30% y gemcitabina 25%), progresión (BCG 37.5% y gemcitabina 33%) similares en el tratamiento de NMIBC (17). En cuanto al perfil de seguridad, la gemcitabina fue bien tolerada, con una toxicidad mínima hasta 2000 mg/50 mL de solución salina en instilaciones de aproximadamente 2 horas (27). A esto se suma que, gemcitabina es eficaz y menos costosa que el tratamiento habitual con BCG, según un análisis de costos realizado por Bukavina et al., (28).

Por su parte, también Steinberg et al., (29) sustentan la eficacia de gemcitabina en monoterapia o combinada con docetaxel para el tratamiento de CVNMI. Según estos autores, este régimen es eficaz en prácticamente todos los estratos de riesgo y estados previos al tratamiento del CVNMI. Por lo tanto, se puede considerar el uso no adaptado al riesgo de gemcitabina + docetaxel para pacientes con CVNMI que requieren terapia intravesical, especialmente cuando BCG no se encuentre disponible.

En un estudio multicéntrico, la evidencia indicó que el uso de gemcitabina + docetaxel es efectivo (2 años de supervivencia libre de recurrencia (RFS) 46%, 2 años de supervivencia libre de recurrencia de alto grado (HG-RFS) 52%, HG-RFS para casos que no respondieron a BCG con cualquier carcinoma in situ 50%) como terapia de rescate en un grupo de NMIBC con fracaso de BCG muy pretratado. Las tasas de progresión fueron bajas (7% a los 2 años) y la supervivencia específica del cáncer a los 2 años fue excelente (96%). Además, el tratamiento fue bien tolerado, con una baja tasa de interrupción debido a efectos adversos (3.3%), y una mejor adherencia al tratamiento de mantenimiento (30).

Además, TAR-200 es un novedoso sistema de administración intravesical de fármacos que permite la distribución local continua, controlada y en dosis bajas de gemcitabina a la vejiga. Con este sistema de administración de medicamentos, la gemcitabina se disemina en la orina intravesical y se transporta a las capas profundas del tejido de la vejiga con una dosificación local sostenida (31).

Un beneficio importante es que TAR-200 administra una dosis total de gemcitabina sustancialmente menor que las instilaciones estándar de gemcitabina intravesical, lo que resulta en una posible reducción de la toxicidad sistémica y de la vejiga. TAR-200 es seguro y bien tolerado (32).

Una limitación de este estudio es no incluir un metaanálisis.

Conclusiones

-Los autores consultados concuerdan en que gemcitabina intravesical es una opción segura y eficaz en el tratamiento de los pacientes con CVNMI que no han tenido la respuesta adecuada al uso de BCG, sin embargo, la quimioterapia en monoterapia (valrubicina, gemcitabina, docetaxel) parece ser menos efectiva que la quimioterapia intravesical doble o triple.

- La gemcitabina demostró tasas de recurrencia del 25%, mientras que con BCG la recurrencia es del 30%, siendo similares en eficacia; pero además la gemcitabina demostró mejor perfil de seguridad y menor costo en comparación con BCG.

- En el Ecuador la gemcitabina está disponible en el cuadro básico de medicamentos en presentaciones de 250 y 1000 mg, por lo que se puede utilizar como tratamiento alternativo intravesical en pacientes con CVNMI de alto riesgo, refractarios a BCG y en quienes no son candidatos o no desean cistectomía radical, con un buen perfil de seguridad y baja incidencia de efectos adversos.

Financiamiento

Financiado por la autora, sin recibir fondos de ninguna institución

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias.

1. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat E, Dominguez Escrig J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). Eur Urol [Internet].

- 2022;81(1):75-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin D, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* [Internet]. 2021 [citado 17 de abril de 2024];149(4):778-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
 3. Lobo N, Afferi L, Moschini M, Mostafid H, Porten S, Psutka S, et al. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 17 de abril de 2024];5(6):628-39. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2588931122001730>
 4. Ward K, Kitchen M, Mathias S, Khanim F, Bryan R. Novel intravesical therapeutics in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: Horizon scanning. *Front Surg* [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2024];9(2):912-25. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2022.912438/full>
 5. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 5 de junio de 2024];33(3):244-58. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04827-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04827-4/fulltext)
 6. Slovacek H, Zhuo J, Taylor J. Approaches to Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 16 de julio de 2021 [citado 17 de abril de 2024];23(9):105. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01091-1>
 7. Al Hussein B, Chang S. Novel Therapies for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2023 [citado 17 de abril de 2024];25(2):83-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9791638/>
 8. Larsen E, Joensen U, Poulsen A, Goletti D, Johansen I. Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. *APMIS* [Internet]. 2020 [citado 17 de abril de 2024];128(2):92-103. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apm.13011>
 9. Han M, Maisch P, Jung J, Hwang J, Narayan V, Cleves A, et al. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 17 de abril de 2024];62(6):623-30. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009294.pub3/full>
 10. Zeng J, Funk J, Lee B, Hsu C, Messing E, Chipollini J. Gemcitabine as first-line therapy for high-grade non-muscle invasive bladder cancer: results from a tertiary center in the contemporary BCG-shortage era. *Transl Androl Urol* [Internet]. 30 de junio de 2023 [citado 29 de abril de 2024];12(6):960-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10323448/>
 11. Yanagisawa T, Quhal F, Kawada T, Mostafaei H, Motlagh R, Laukhtina E, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Chemoablation for Non–muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Focus* [Internet]. 1 de mayo de 2023 [citado 29 de abril de 2024];9(3):463-79. Disponible en: [https://www.eurofocus.europeanurology.com/article/S2405-4569\(22\)00287-5/fulltext](https://www.eurofocus.europeanurology.com/article/S2405-4569(22)00287-5/fulltext)
 12. Kawada T, Yanagisawa T, Bekku K, Laukhtina E, von Deimling M, Chlosta M, et al. The efficacy and safety outcomes of lower dose BCG compared to intravesical chemotherapy in non–muscle-invasive bladder cancer: A network meta-analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 1 de junio de 2023 [citado 29 de abril de 2024];41(6):261-73. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143923001187>
 13. Lu J, Xia Q, Liu C, Sun J, Yang Y, Hu H, et al. Efficacy and toxicity in scheduled intravesical gemcitabine versus Bacille Calmette–Guérin for Ta and T1 bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2021 [citado 29 de abril de 2024];10(6):2849-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8797991/>
 14. Lobo N, Martini A, Kamat A. Evolution of immunotherapy in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 3 de abril de 2022 [citado 17 de abril de 2024];22(4):361-70. Disponible en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737140.2022.2046466>

15. Yassaie O, Chehroudi C, Black P. Novel and emerging approaches in the management of non-muscle invasive urothelial carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 14 de agosto de 2021 [citado 21 de mayo de 2024];13:17588359211039052. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366114/>

16. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials | EQUATOR Network [Internet]. [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>

17. Djafari A, Javanmard B, Razzaghi M, Hojjati S, Razzaghi Z, Faraji S, et al. Intravesical Gemcitabine versus Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for the Treatment of Intermediate-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Urol J* [Internet]. 2023 [citado 17 de abril de 2024];20(02):123-8. Disponible en: <https://journals.sbmu.ac.ir/urolj/index.php/uj/article/view/7194>

18. Patel S, Gabrielson A, Chan S, Schwartz D, Collins C, Singla N, et al. A Phase II Trial of Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in the Treatment of Bacillus Calmette-Guérin–Naïve Nonmuscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *J Urol* [Internet]. 23 de abril de 2024 [citado 20 de mayo de 2024];0(0):10.1097/JU.0000000000003977. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000003977>

19. McElree I, Steinberg R, Martin A, Richards J, Mott S, Gellhaus P, et al. Comparison of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel vs Bacillus Calmette-Guérin for the Treatment of Patients With High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023 [citado 17 de abril de 2024];6(2):589-99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36853609/>

20. Pareek T, Parmar K, Sharma A, Kumar S. Quality of Life, Efficacy, and Safety of Sequential Intravesical Gemcitabine + Docetaxel versus BCG for Non-Muscle Invasive Urinary Bladder Cancer:

A Pilot Study. *Urol Int* [Internet]. 2022 [citado 20 de mayo de 2024];106(8):784-90. Disponible en: <https://karger.com/UIN/article/doi/10.1159/000524098>

21. Hurle R, Casale P, Morengi E, Saita A, Buffi N, Lughezzani G, et al. Intravesical gemcitabine as bladder-preserving treatment for BCG unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. Results from a single-arm, open-label study. *BJUI Compass* [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2024];1(4):126-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bco2.28>

22. Valenberg F, Heijden A, Cutie C, Bhanvadia S, Keegan KA, Hampras S, et al. The Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of a Gemcitabine-releasing Intravesical System (TAR-200) in American Urological Association–defined Intermediate-risk Non–muscle-invasive Bladder Cancer Patients: A Phase 1b Study. *Eur Urol Open Sci* [Internet]. 2024 [citado 21 de mayo de 2024];62(2):8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10998271/>

23. American Urological Association. Intravesical Administration of Therapeutic Medication for the Treatment of Bladder Cancer [Internet]. 2020 [citado 5 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.sun.org/sites/default/files/download/resources/AUA_SUNA_Intrav_Admn_for_the_Treatment_of_Bladder_Cancer.pdf

24. Black P. BC Cancer Protocol Summary for Intravesical Therapy for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Using Gemcitabine [Internet]. 2020 [citado 5 de junio de 2024]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Genitourinary/GUBGEM_Protocol.pdf

25. Pandit B, Royzen M. Recent Development of Prodrugs of Gemcitabine. *Genes* [Internet]. 5 de marzo de 2022 [citado 21 de mayo de 2024];13(3):466. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954202/>

26. Charalampos F, Ioannis G, Aristotelis B, Georgios S, Georgios P, Konstantinos N. NOVEL TREATMENTS IN BCG FAILURE. WHERE DO WE STAND TODAY? *Arch Esp Urol* [Internet].

- 28 de septiembre de 2021 [citado 21 de mayo de 2024];74(7):681-91. Disponible en: <https://www.aeurologia.com/EN/Y2021/V74/I7/681>
27. Kuperus J, Busman R, Kuipers S, Broekhuizen H, Noyes S, Brede C, et al. Comparison of Side Effects and Tolerability Between Intravesical Bacillus Calmette-Guerin, Reduced-Dose BCG and Gemcitabine for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Urology* [Internet]. 2021 [citado 20 de mayo de 2024];156(2):191-8. Disponible en: [https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(21\)00577-X/abstract](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(21)00577-X/abstract)
28. Bukavina L, Bell S, Packiam V, Smaldone M, Abbosh P, Uzzo R, et al. Sequential intravesical gemcitabine-docetaxel vs. bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: A preliminary cost-effectiveness analysis. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 1 de septiembre de 2023 [citado 21 de mayo de 2024];41(9):391.e1-391.e4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143923001199>
29. Steinberg R, O'Donnell Michael, Packiam V. Nonrisk-adapted Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel for Nonmuscle-invasive Bladder Cancer: The Time Is Now. *J Urol* [Internet]. 2023 [citado 21 de mayo de 2024];210(1):5-7. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000003438>
30. Steinberg R, Thomas L, Brooks N, Mott S, Vitale A, Crump T, et al. Multi-Institution Evaluation of Sequential Gemcitabine and Docetaxel as Rescue Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *J Urol* [Internet]. 2020 [citado 21 de mayo de 2024];203(5):902-9. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000688>
31. Daneshmand S, Brummelhuis I, Pohar K, Steinberg G, Aron M, Cutie C, et al. The safety, tolerability, and efficacy of a neoadjuvant gemcitabine intravesical drug delivery system (TAR-200) in muscle-invasive bladder cancer patients: a phase I trial. *Urol Oncol* [Internet]. 2022;40(7):344-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.02.009>
32. Tyson M, Morris D, Palou J, Rodriguez O, Mir M, Dickstein R, et al. Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of TAR-200 in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer Who Refused or Were Unfit for Curative-intent Therapy: A Phase 1 Study. *J Urol* [Internet]. 2023 [citado 21 de mayo de 2024];209(5):890-900. Disponible en: <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.00000000003195>
33. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado 17 de abril de 2024];372(2):71. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>