



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
GESTORÍA GENERAL DE POSGRADO**

TÍTULO:

**“RECIDIVA DE LOS CÁNCERES SUPERFICIALES DE
VEJIGA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL
CON DOXORRUBICINA”**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO
PREVIO PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
UROLOGÍA**

AUTOR:

MD. RONALD ANDRES PARDINA SALAZAR

TUTOR:

Dr. JIMMY EDUARDO LABANDA MUÑOZ

AÑO:

2022

GUAYAQUIL – ECUADOR

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| CAPÍTULO I..... | 7 |
| 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 7 |
| 1.1. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA | 7 |
| 1.2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN..... | 8 |
| 1.3. JUSTIFICACIÓN..... | 8 |
| 1.4. VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN | 9 |
| 1.5. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS | 9 |
| 1.5.1. OBJETIVO GENERAL | 9 |
| 1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 9 |
| CAPÍTULO II | 11 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 11 |
| 2.1. TEORÍA GENERAL..... | 11 |
| 2.1.1. CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA..... | 11 |
| 2.2. TEORÍAS SUSTANTIVAS | 21 |
| 2.3 REFERENTES EMPÍRICOS..... | 27 |
| 2.4 HIPÓTESIS | 30 |
| 2.5 VARIABLES..... | 30 |
| 2.5.1 VARIABLES INDEPENDIENTES..... | 30 |
| 2.5.2 VARIABLES DEPENDIENTES | 31 |
| 2.5.3 VARIABLES INTERVINIENTES..... | 31 |
| 2.5.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES | 31 |
| CAPÍTULO III..... | 33 |
| 3. MATERIALES Y MÉTODOS | 33 |
| 3.1. MATERIALES | 33 |
| 3.1.1. LOCALIZACIÓN | 33 |
| 3.1.2. PERÍODO DE INVESTIGACIÓN..... | 33 |
| 3.1.3. RECURSOS EMPLEADOS | 33 |
| 3.1.4. UNIVERSO Y MUESTRA | 33 |
| 3.2. MÉTODO..... | 35 |
| 3.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN | 35 |
| 3.2.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN | 36 |

| | | |
|-------------------------------------|--|----|
| 3.2.3. | PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN | 36 |
| 3.2.4. | CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN | 37 |
| 3.2.5. | ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN..... | 37 |
| 3.2.6. | ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS..... | 38 |
| 3.2.7. | CRONOGRAMA..... | 39 |
| CAPÍTULO IV | | 41 |
| 4. | RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 41 |
| CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | | 55 |
| CONCLUSIONES..... | | 55 |
| RECOMENDACIONES | | 56 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | | 57 |
| ANEXOS..... | | 61 |

RESUMEN

El cáncer de vejiga es una enfermedad de gran prevalencia, siendo su mayor problema la tendencia a la recidiva y a la progresión. Para disminuir en lo posible esta recidiva y progresión se han utilizado muchos quimioterapéuticos intravesicales aplicados a lo largo de meses tras la resección transuretral de vejiga con resultados desiguales. La doxorrubicina es un antibiótico antraciclino con actividad antitumoral producido por *Streptococcus peucetius* var. *caesius*. Tiene la capacidad de intercalarse con el DNA, afecta muchas de sus funciones e inhibe la síntesis de DNA y RNA, que por vía intravesical actúa evitando la implantación de células tumorales circulantes. El **Objetivo** Analizar el efecto de la instilación con doxorrubicina sobre la recidiva de los cánceres superficiales de vejiga posterior a la quimioterapia. **Metodología:** El estudio será de tipo observacional descriptivo, retrospectivo de corte transversal, comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de enero de 2021 y desarrollado en el Servicio de Urología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo. **Resultados esperados:** realizando un cruce de variables determinará los efectos adversos y el aumento o disminución de las recidivas utilizando plataformas estadísticas como SPSS. Excel, con valor de significancia estadística “p” menor a 1 y con intervalo de confianza 95%. (IC95%)

Palabras clave: Cáncer Vesical, Doxorrubicina, Tumor vesical superficial, *Streptococcus peucetius*

INTRODUCCIÓN

En general, la carga de la incidencia y mortalidad por cáncer está creciendo rápidamente en todo el mundo; esto refleja tanto el envejecimiento y crecimiento de la población como cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo de cáncer, varios de los cuales están asociados con el desarrollo socioeconómico (Sung et al., 2021). El cáncer de vejiga es el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado en la población masculina en todo el mundo, mientras que desciende al décimo cuando se consideran ambos sexos. La tasa de incidencia estandarizada por edad en todo el mundo (por 100.000 personas / año) es de 9,5 para los hombres y 2,4 para las mujeres (Wong et al., 2018). Aproximadamente el 75% de los casos presentan una enfermedad confinada a la mucosa (estadio Ta, CIS) o submucosa (estadio T1); en pacientes más jóvenes (<40 años de edad) este porcentaje es incluso mayor. Si se considera la preservación de la vejiga, la quimiorradiación es una alternativa en pacientes bien seleccionados sin carcinoma in situ y después de una resección máxima (Witjes et al., 2021).

El cáncer de vejiga constituye la neoplasia urológica más común, y una de las más frecuentes causas de muerte por cáncer. Su incidencia ha aumentado de manera sostenida, especialmente en países desarrollados (Wong et al., 2018). Aproximadamente 70% a 80% de los pacientes recién diagnosticados de cáncer de vejiga corresponde a los tumores no músculo- invasivos, y se estima que el 50% y el 70% de casos van a tener una alta tasa de recurrencia y progresión (Sung et al., 2021).

Según los últimos datos de GLOBOCAN, el cáncer de vejiga representa el 3% de los diagnósticos de cáncer a nivel mundial y es especialmente frecuente en el mundo desarrollado. En los Estados Unidos, el cáncer de vejiga es la sexta neoplasia más incidente. Un total del 90% de los diagnósticos de cáncer de vejiga se realizan en personas mayores de 55 años, y la enfermedad es cuatro veces más común en hombres que en mujeres. Mientras que la supervivencia promedio a 5 años en los EE. UU. es del 77 %, la supervivencia a 5 años para las personas con enfermedad metastásica es de tan solo 5 % (Saginala et al., 2020).

La mayoría (90%) del cáncer de vejiga consiste en carcinoma urotelial como tipo histológico predominante en Europa occidental y los Estados Unidos, aunque el cáncer de

vejiga de células escamosas es más común en África, donde las infecciones por esquistosomiasis son más frecuentes (Wong et al., 2018). Estudios recientes mostraron que América del Norte y Europa Occidental reportaron tasas de incidencia particularmente altas, mientras que Europa del Este y los países asiáticos tuvieron las tasas más bajas (Saginala et al., 2020).

En América Latina las cifras no difieren de las estadísticas mundiales, los cánceres de próstata (21%), colon y recto (12%) y pulmón (8%) son los cánceres más comúnmente diagnosticados en hombres hispanos, mientras que los cánceres de seno (29%), tiroides (8%) y cuerpo uterino (8%) son más comunes en las mujeres, mientras que el cáncer de vejiga representa el 4% de los nuevos casos estimados en hombres (Sociedad Americana Contra El Cáncer (TM), 2018).

En México, se encuentra en el cuarto lugar de presentación, con el 14.4% de los tumores diagnosticados detrás del cáncer de próstata, testículo y riñón, y con una relación hombre: mujer de 3.8 a uno. Aproximadamente el 75% de los casos nuevos diagnosticados son no músculos invasivos y tienen una alta tasa de recurrencia y progresión a pesar de la terapia local (De la Rosa et al., 2015). En 2015, en Chile se registraron 534 defunciones por cáncer de vejiga, lo que representó el 2% de las muertes oncológicas totales del mismo año (Ministerio de Salud, 2021). En Ecuador, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018 las muertes causadas por cáncer de vejiga llegan al 0,21% de todas las muertes registradas; la tasa de mortalidad es de 1,08 por cada 100,000 habitantes (Corral et al., 2018).

El pilar del tratamiento del cáncer vesical no músculo invasivo es la resección transuretral. La primera intervención es esencial para el diagnóstico y el pronóstico. La remoción completa micro- y macroscópica es la meta en este procedimiento (De la Rosa et al., 2015). Por otro lado, la quimioterapia estándar en sarcomas de partes blandas avanzada (SPB), debe incluir doxorubicina con otro fármaco, siendo la ifosfamida la más utilizada (Calderillo-Ruiz et al., 2009). Los factores que predicen recurrencia son el número de tumores ≥ 8 y el estadio tumoral patológico T1, y el que predice progresión es la ectasia renal y el estadio avanzado T2 (De la Rosa et al., 2015). La doxorubicina (DOX) se considera uno de los agentes quimioterapéuticos más eficaces y se utiliza como fármaco de primera línea en

numerosos tipos de cáncer. No obstante, presenta efectos adversos graves, como cardiotoxicidad letal y mielosupresión limitante de la dosis (Cagel et al., 2016).

El objetivo de este estudio fue demostrar si el tratamiento adyuvante endovesical con Doxorubicina en los enfermos con tumores vesicales superficiales (Ta, T1 y CIS) disminuye o aumenta las recidivas, así también evaluar la calidad de vida a largo plazo de los pacientes tratados con este medicamento.

CAPÍTULO I

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

Aproximadamente uno de cada tres cánceres de vejiga se propaga a capas más profundas, pero aún se encuentran solo en la vejiga. En la mayoría de los casos restantes, el cáncer se diseminó a los tejidos cercanos o a los ganglios linfáticos fuera de la vejiga. En raras ocasiones (en alrededor del 4% de los casos), se ha propagado a partes distantes del cuerpo (Sociedad Americana Contra El Cáncer (TM), 2018)

Respecto al tratamiento muchas veces, la mejor opción puede incluir más de un solo tipo. La cirugía, sola o con otros tratamientos, se usa para combatir la mayoría de los cánceres de vejiga, que en etapa temprana a menudo se pueden extirpar. Sin embargo, una de las principales preocupaciones de las personas con cáncer de vejiga en etapa inicial es que, con el tiempo, existe la posibilidad de que se formen nuevos cánceres en otras partes de la vejiga (American Cancer Society (AMS), 2020). La extirpación de toda la vejiga (llamada cistectomía radical) es una forma de evitar esto, pero causa efectos secundarios importantes. Si no se extirpa toda la vejiga, se pueden usar otros tratamientos para tratar de reducir el riesgo de nuevos cánceres. Ya sea que se administren o no otros tratamientos, se necesita un seguimiento minucioso para detectar signos de nuevos cánceres en la vejiga (Witjes et al., 2021).

Aunque una resección transuretral (RTU) de última generación por sí sola podría erradicar por completo un tumor Ta o T1, estos tumores recurren en un alto porcentaje de pacientes y progresan a cáncer de vejiga músculo-invasivo en un número significativo de casos. La elección entre quimioterapia e inmunoterapia depende en gran medida del riesgo a reducir: recurrencia o progresión (Cagel et al., 2016). Los cánceres en etapa IV son muy difíciles de eliminar por completo que, han llegado a la pared pélvica o abdominal (T4b), pueden haberse diseminado a los ganglios linfáticos cercanos (cualquier N) y/o se han diseminado a partes distantes del cuerpo (M1). La quimioterapia (con o sin radiación) suele ser el primer tratamiento si el cáncer no se ha propagado a partes distantes del cuerpo (M0)

(Witjes et al., 2021). La quimioterapia intravesical con doxorubicina es eficaz en el tratamiento de tumores vesicales no invasivos. El grado, tamaño, multifocalidad y estadio del tumor son indicadores pronósticos importantes (Corral et al., 2018).

No existe un fármaco superior en cuanto a eficacia. Se ha demostrado que la mitomicina C, la epirrubicina y la doxorubicina tienen un efecto beneficioso (Cagel et al., 2016). El tratamiento puede considerarse ineficaz cuando aparece un grado más alto de categoría T o CIS durante la terapia. Si se detecta una recurrencia (incluso del mismo grado y categoría T) después de tres meses y seis meses, la terapia puede considerarse un fracaso, ya que pocos pacientes responderán a una terapia intravesical adicional (Corral et al., 2018). Se han informado complicaciones graves en pacientes en los que se produjo extravasación del fármaco. Por lo tanto, no se debe administrar una instilación inmediata en procedimientos de RTU extensos (Corral et al., 2018).

En este contexto, se evaluará la instilación con doxorubicina en su efecto sobre la recurrencia de la enfermedad, la tolerancia de los pacientes, los efectos secundarios y las complicaciones de la instilación, en pacientes con tumor vesical no invasivo.

1.2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuáles son las características demográficas de los pacientes más recurrentes de cáncer superficial de vejiga?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo de los pacientes con cáncer vesical superficial?
- ¿Cuál es el efecto de la instilación intravesical con doxorubicina sobre la recidiva de los cánceres superficiales de vejiga?
- ¿Cuál es la relación en el tipo de cáncer vesical y la respuesta al tratamiento con Doxorubicina?

1.3. JUSTIFICACIÓN

La finalidad de este estudio fue analizar el efecto de la instilación intravesical con doxorubicina en la recidiva del cáncer superficial de vejiga en una muestra de pacientes del hospital “Teodoro Maldonado Carbo”. Sus resultados permitirán aportar con información

sobre las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que padecen cáncer de vejiga, relación en el tipo de cáncer vesical y la respuesta al tratamiento con Doxorubicina. Además, ofrecerán una matriz de datos estadísticos actualizados sobre la efectividad del uso doxorubicina en el tratamiento del cáncer de vejiga.

Desde el punto de vista académico, esta investigación contribuye con fuentes de consulta para futuras investigaciones sobre el nivel de efectividad del uso de este fármaco y la determinación de los efectos adversos más frecuentes. Respecto a la significancia social, de esta investigación se beneficiarán los pacientes con cáncer vesical superficial sometidos a resección transuretral e instilaciones vesicales con Doxorubicina determinando el impacto de este medicamento con relación a la Remisión/Recidiva. Finalmente, Los resultados de este trabajo sugerirán protocolos de tratamiento de cáncer vesical superficial con Doxorubicina.

1.4. VIABILIDAD DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación fue viable debido a que el hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” cuenta con la infraestructura y personal médico necesario para realizar intervenciones quirúrgicas de alta complejidad en el campo de la urología y oncología. Tiene a su disposición quirófanos inteligentes equipados con los materiales necesarios para el desarrollo de la especialidad, además de contar con endoscopios flexibles, intensificador de imágenes y personal de enfermería capacitado en el manejo de pacientes con patologías urológicas y oncológicas. Además, cuenta con el departamento de informática y archivo estadístico que será el encargado de facilitar los expedientes clínicos de los pacientes que participarán en el estudio, previa autorización por la subdirección de investigación del hospital.

1.5. FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

1.5.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar el efecto de la instilación intravesical con doxorubicina sobre la recidiva de los cánceres superficiales de vejiga posterior a la quimioterapia.

1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar las características demográficas de los pacientes más recurrentes de cáncer superficial de vejiga

- b) Identificar las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo del cáncer de vejiga en la muestra de pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- c) Determinar la relación entre el tipo de cáncer vesical y la respuesta al tratamiento con Doxorrubicina.
- d) Determinar la recidiva de los cánceres superficiales de vejiga posterior a la quimioterapia intravesical con Doxorrubicina.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. TEORÍA GENERAL

2.1.1. CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA.

El cáncer de vejiga, también conocido como cáncer urológico o cáncer de vejiga urinaria, es el décimo cáncer más común en el mundo, y su incidencia aumenta constantemente en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados (Saginala et al., 2020). La vejiga es un órgano hueco en la parte inferior del abdomen cuyo propósito principal es almacenar la orina recibida de los riñones (a través del uréter) hasta la micción. Las células epiteliales de transición especializadas que recubren la vejiga urinaria y el tracto urinario, conocidas como células uroteliales, acomodan el volumen de orina producido al aplanarse bajo presión. La vejiga también está revestida con músculo liso que puede relajarse para acomodar mayores volúmenes, así como contraerse (bajo control voluntario o reflejo) para expulsar la orina por la uretra y fuera del cuerpo (Silverman et al., 2017)

Las células uroteliales que recubren la vejiga y el tracto urinario están constantemente expuestas a agentes ambientales potencialmente mutagénicos que son filtrados en la orina por los riñones (Mushtaq et al., 2019). El 90 % de los casos de cáncer de vejiga, especialmente aquellos en el mundo desarrollado, surgen de estas células uroteliales, principalmente en la vejiga, pero en raras ocasiones también en el tracto urinario. Si bien las formas localizadas de cáncer urotelial tienen un excelente pronóstico, si el músculo liso está invadido, las tasas de supervivencia disminuyen significativamente. El cáncer de vejiga de células escamosas, que representa el 10 % restante de los casos, es más frecuente en África y probablemente esté asociado con la infección por protozoos esquistosomiasis (Tublin et al., 2018).

2.1.1.1. Epidemiología

La epidemiología del cáncer de vejiga todavía muestra un claro predominio masculino, y las tasas de incidencia y mortalidad difieren según el país, probablemente debido a diferencias en los factores de riesgo, detección y disponibilidad. Varios estudios han demostrado que las mujeres presentan una enfermedad más avanzada y tienen peores tasas de

supervivencia (Witjes et al., 2021). Aproximadamente el 25% de los pacientes con BC presentan enfermedad con invasión muscular o metastásica. Una resección adecuada (transuretral) debe ir seguida de un manejo patológico adecuado y documentación de todos los márgenes, tejido adyacente y ganglios linfáticos (LNs) (Witjes et al., 2021). Un estudio mostró que la incidencia específica por edad del cáncer de vejiga papilar no invasivo aumentó de 5,52 a 9,09 por 100 000 entre 1998 y 2006, pero esto se limita a la población de EE. UU. (Wong et al., 2018).

2.1.1.2. Patología

Aproximadamente el 25% de los pacientes con BC presentan enfermedad con invasión muscular o metastásica. Una resección adecuada (transuretral) debe ir seguida de un manejo patológico adecuado y documentación de todos los márgenes, tejido adyacente y ganglios linfáticos (LNs) (Hansel et al., 2013). El carcinoma urotelial (de células de transición) es el tipo más común de cáncer de vejiga y representa aproximadamente el 90 % de los casos (DeGeorge et al., 2017).

Los cánceres de vejiga no uroteliales incluyen carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas y tumores de histología mixta, con células escamosas y adenocarcinomas que constituyen la mayoría de los tumores no uroteliales. Aunque el carcinoma de células escamosas representa solo una pequeña fracción de los casos de cáncer de vejiga en el mundo desarrollado, es el tipo más común en lugares donde la esquistosomiasis es endémica y representa hasta el 81 % de los casos en estas áreas (DeGeorge et al., 2017).

Las variantes morfológicas deben identificarse y describirse de acuerdo con la última actualización de la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido a su relevancia pronóstica (Veskimaie et al., 2019; Comperat et al., 2019).

Actualmente, se utilizan las siguientes diferenciaciones:

1. CU (>90% de todos los casos).
2. CU con diferenciación parcial escamosa y/o glandular o trofoblástica.
3. CU micropapilar o microquística.
4. Variante anidada (incluida la variante anidada grande).

5. Similar a linfopitelioma.
6. Plasmocitoide, anillo de sello, difuso.
7. Algunas CU con carcinomas de células pequeñas.
8. Carcinomas sarcomatoides.
9. Pobremente diferenciado.

Existen otras variantes, extremadamente raras, que no se enumeran anteriormente.

Además de las recomendaciones de la guía, se agregaron declaraciones basadas en la reunión de consenso de la EAU/Sociedad Europea de Oncología Médica (Veskimae et al., 2019).

2.1.1.3. Etiología

El carcinoma de vejiga es la neoplasia maligna más frecuente que afecta al tracto urinario. Ocurre más comúnmente en hombres que en mujeres (Sung et al., 2021; Wong et al., 2018). La mayoría de los cánceres de vejiga son de origen urotelial y hasta el 90% son carcinomas de células de transición. Los carcinomas de células escamosas (5% a 10%) y los adenocarcinomas (2%) son los otros tipos de cáncer epitelial de vejiga. Los carcinomas de células escamosas se asocian con enfermedades inflamatorias crónicas de la vejiga urinaria (Tublin et al., 2018). El pronóstico del cáncer de vejiga urinaria depende del tipo histológico, el patrón de crecimiento del tumor y la extensión anatómica de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad superficial, para la cual la resección transuretral y múltiples biopsias cistoscópicas son suficientes para el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento definitivo. La estadificación con imágenes transversales es necesaria cuando se detectan tumores profundamente invasivos

2.1.1.4. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para el cáncer de vejiga incluyen el tabaquismo; exposición industrial a carcinógenos potenciales como aminas aromáticas y polvo de negro de humo; consumo prolongado de agua contaminada con arsénico o clorada; y antecedentes familiares de cánceres concordantes. Muchos de estos factores de riesgo pueden modificarse mediante medidas de estilo de vida e iniciativas de protección ambiental, lo que implica una fuerte perspectiva de intervención (Wong et al., 2018). De todos ellos, el principal factor de riesgo asociado al cáncer de vejiga es el tabaquismo (Comperat et al., 2019; De la Rosa et al.,

2015; Hansel et al., 2013; Kamaya et al., 2016; Mushtaq et al., 2019; Saginala et al., 2020; Witjes et al., 2021).

La intensidad del tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido y directamente relacionado con el BC, que causa el 50-65% de los casos masculinos y el 20-30% de los casos femeninos (Witjes et al., 2021). Se observó una disminución inmediata del riesgo de BC en aquellos que dejaron de fumar. La reducción fue de alrededor del 40 % en 1 – 4 años de dejar de fumar y 60% después de 25 años de dejar de fumar, por su parte Saginala et al. (2020), señalan que una mayor exposición al humo del tabaco y ocupacional en los hombres puede ayudar a explicar la discrepancia de género cuádruple en la incidencia del cáncer de vejiga.

La exposición ocupacional a aminas aromáticas cancerígenas es el segundo factor de riesgo más importante, representando el 20-25% de los BC (tintes, cauchos, textiles, pinturas y cueros) con un período de latencia de varias décadas. Estudios más antiguos informaron un aumento en la tasa de BC después de la radioterapia de haz externo (EBRT) para las neoplasias malignas ginecológicas y el cáncer de próstata (PCa). Más recientemente, se propuso que las modalidades modernas de EBRT para el CaP, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), pueden tener tasas más bajas de neoplasias malignas secundarias de la vejiga y el recto en el campo (Witjes et al., 2021). Wong et al. (2018), señalan que existe evidencia de que los factores ambientales y socioeconómicos afectan la mortalidad por cáncer de vejiga, y los efectos parecen variar en función del género y la raza, por su parte, Mahdavi et al. (2016), ponen de manifiesto la relación entre la incidencia entre la mortalidad del cáncer de vejiga y el índice de desarrollo mundial, pero no se tuvo en cuenta la influencia del género.

2.1.1.5. Estadificación y Clasificación del Cáncer de Vejiga

El cáncer de vejiga se clasifica de acuerdo al grado de infiltración de la pared vesical y sus estructuras adyacentes; los cánceres de vejiga que no han invadido la capa muscular (Etapa Tis Carcinoma in situ), Ta (carcinoma papilar no invasivo), y T1 (cáncer que invade el tejido conectivo subepitelial) son considerados como cáncer de vejiga no músculo-invasivo. Los cánceres en estadio T2 son músculo- invasivos, y los cánceres en etapas avanzadas, que invaden más allá de la capa muscular hacia la grasa circundante (Etapa T3) o que van más

allá de la grasa, que comprometen los órganos o estructuras cercanas (Etapa T4) (Netto & Epstein, 2019). De manera más específica la clasificación Tumor, Nodo, Metástasis (TNM) contempla la siguiente estadificación (Netto & Epstein, 2019):

T0: Sin tumor

Tis: Carcinoma in situ

Ta: tumor papilar confinado a la mucosa (epitelio)

T1: invasión de la lámina propia (tejido conectivo subepitelial)

T2: invasión de la mitad interna del músculo (detrusor)

T2b: invasión de la mitad externa del músculo

T3a: Invasión microscópica de grasa perivesical

T3b: Invasión macroscópica de la grasa perivesical

T4a: Invasión de órganos circundantes

T4b: invasión de la pared pélvica o abdominal

N1-3: metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos

N4: metástasis en ganglios linfáticos por encima de la bifurcación

M1: metástasis a distancia

En las imágenes transversales, es difícil diferenciar los tumores que están confinados a la mucosa y la submucosa (etapa T1) de los tumores que invaden superficialmente la pared muscular (etapa T2). La invasión muscular profunda (etapa T3a) se diagnostica cuando hay interrupción de la pared de la vejiga urinaria. La invasión de la grasa perivesical (estadio T3b) se puede diagnosticar cuando hay infiltración en la grasa perivesical (Kamaya et al., 2016). Sin embargo, los cambios inflamatorios pueden imitar la invasión tumoral en la grasa perivesical y pueden causar una estadificación excesiva. La invasión directa de órganos adyacentes (etapa T4) también se puede ver fácilmente en CT o MRI (Tublin et al., 2018). La detección de metástasis en los ganglios linfáticos depende de la demostración de ganglios linfáticos regionales agrandados. Sin embargo, los ganglios linfáticos metastásicos no se pueden diferenciar de los hiperplásicos (Mushtaq et al., 2019). Para la estadificación de los ganglios linfáticos, la FDG-PET tiene una sensibilidad del 67 % al 76 % y una especificidad del 86 % al 97 %, aunque algunos de los estudios publicados han utilizado una metodología obsoleta de PET (Tublin et al., 2018).

2.1.1.6. Manifestaciones clínicas

La hematuria indolora es el signo de presentación más común del cáncer de vejiga. Aproximadamente el 1,3 % de los pacientes con hematuria microscópica asintomática (tres o más glóbulos rojos por campo de gran aumento en una muestra recogida correctamente en ausencia de una causa benigna obvia) tendrán cáncer de vejiga, con estimaciones que oscilan entre el 0,4 % y el 6,5 % (DeGeorge et al., 2017).

La hematuria macroscópica se asocia con una tasa más alta de malignidad (estimada en un 20 %). Si el tumor está cerca del cuello de la vejiga o de la uretra, puede haber sensación de distensión o sensación de vaciado incompleto. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar síntomas relacionados con la afectación metastásica, ganglios linfáticos, huesos, pulmones, hígado y peritoneo. Los hallazgos del examen físico a menudo no son notables en pacientes con cáncer de vejiga a menos que haya una enfermedad avanzada o metastásica, que puede demostrar una masa renal o vesical palpable (DeGeorge et al., 2017).

2.1.1.7. Diagnóstico

La evaluación del cáncer de vejiga consiste en determinar el sitio, el número y el patrón de crecimiento de los tumores, la profundidad de la invasión muscular y perivesical y el estado de los ganglios linfáticos (Tublin et al., 2018). La evaluación inicial de un paciente con sospecha de cáncer de vejiga se basa en la cistoscopia, la evaluación de la función renal y las imágenes del tracto urinario superior, preferiblemente con urografía por tomografía computarizada (TC) (DeGeorge et al., 2017).

Los principales métodos de diagnóstico son: (a) las pruebas de laboratorio, (b) citología y marcadores tumorales urinarios, (c) cistoscopia y TURBT, (d) imágenes del tracto urinario superior y (e) cribado (DeGeorge et al., 2017).

2.1.1.7.1. Pruebas de laboratorio

Para evaluar la insuficiencia renal, se deben obtener los niveles de creatinina y nitrógeno ureico en sangre en suero para todos los pacientes en quienes se sospecha cáncer de vejiga. Si se sospecha enfermedad metastásica, son apropiados un hemograma completo y un panel metabólico completo, incluido el nivel de fosfatasa alcalina y la evaluación de la función hepática (DeGeorge et al., 2017).

2.1.1.7.2. Citología y marcadores tumorales urinarios

No se recomienda la citología de orina como parte de la evaluación de rutina para la hematuria microscópica asintomática porque los cálculos renales y las infecciones del tracto urinario pueden dar lugar a resultados falsos positivos (Witjes et al., 2021). Tiene alta sensibilidad (superior al 90%) para tumores uroteliales de alto grado y carcinoma in situ (estadio Tis), aunque los hallazgos negativos no descartan la malignidad. La citología de orina es un complemento importante en la evaluación de pacientes con alto riesgo de tumores uroteliales debido a su valor predictivo positivo en estos pacientes. La citología de orina también es útil para la vigilancia en pacientes con carcinoma urotelial conocido. No se recomiendan las pruebas de rutina para marcadores tumorales urinarios debido a la falta de confiabilidad clínica (DeGeorge et al., 2017).

2.1.1.7.3. Cistoscopia y TURBT

La cistoscopia debe realizarse en todos los pacientes con hematuria macroscópica y en los mayores de 35 años con hematuria microscópica, y puede considerarse para pacientes más jóvenes con hematuria microscópica. Los pacientes con hematuria y factores de riesgo de cáncer de vejiga (p. ej., tabaquismo, síntomas de micción irritativa, exposiciones químicas) deben evaluarse con cistoscopia independientemente de la edad. Los pacientes con hallazgos anormales en la citología de lavado vesical o patología tisular deben someterse a una resección transuretral del tumor vesical (TURBT). Este procedimiento proporciona información histopatológica esencial necesaria para el diagnóstico definitivo, la estadificación y la clasificación, y permite la extirpación del tumor visible y la toma de muestras del músculo circundante para evaluar la profundidad (DeGeorge et al., 2017).

2.1.1.7.4. Imágenes del Tracto Urinario Inferior

La urografía por tomografía computarizada multifásica con y sin medio de contraste intravenoso y las imágenes excretoras deben incluirse en el estudio inicial para el cáncer de vejiga. Tiene la mayor sensibilidad (95 %) y especificidad (92 %) de todas las modalidades de imagen del tracto urinario superior, y puede evaluar el urotelio de los tractos superiores y detectar masas renales (Witjes et al., 2021). La urografía por resonancia magnética y la ultrasonografía son opciones de imagen alternativas para pacientes con contraindicaciones para la urografía por TC, como embarazo, alergia al contraste o insuficiencia renal. Se puede

considerar la ecografía renal además de la urografía por TC para pacientes en los que se sospecha enfermedad del parénquima renal (DeGeorge et al., 2017). La ecografía renal no se recomienda por sí sola para la evaluación de hematuria sin una causa conocida, porque su baja sensibilidad (50 %) puede pasar por alto lesiones uroteliales, masas renales pequeñas o cálculos renales, y a menudo conduce a pruebas adicionales y costos adicionales. Si se sospecha enfermedad metastásica, se debe obtener una radiografía de tórax e imágenes del abdomen y la pelvis con tomografía computarizada o resonancia magnética (Wahl, 2020).

2.1.1.7.5. Resección transuretral

La finalidad de la resección transuretral (RTU) en los tumores TaT1 de vejiga es realizar un correcto diagnóstico y eliminar todas las lesiones visibles; los tumores pequeños (<1 cm) pueden resecarse en bloque y la muestra debe contener una parte de la pared vesical subyacente. Los tumores grandes deberían ser resecados separadamente en fracciones, las cuales deben incluir la parte exofítica del tumor, la pared vesical subyacente con el músculo detrusor y los bordes del área resecada. Las muestras de las diferentes fracciones deben remitirse al patólogo; la cauterización debe evitarse en la medida de lo posible durante la resección para evitar la destrucción de los tejidos (Kamaya et al., 2016).

El carcinoma de vejiga a menudo se manifiesta en una etapa temprana y no se realiza una evaluación de imágenes para determinar si hay metástasis locorregionales o sistémicas. Sin embargo, el examen de ultrasonido se ha utilizado para determinar la profundidad de penetración de los carcinomas primarios de vejiga (Wahl, 2020). Una consideración importante en los carcinomas de vejiga es que los tumores uroepiteliales suelen ser multicéntricos. Por lo tanto, los exámenes de pielografía intravenosa para evaluar todo el sistema genitourinario comúnmente se realizan temprano en el algoritmo de diagnóstico (Kamaya et al., 2016).

Aunque la ecografía puede revelar muchos cánceres de vejiga de 5 mm y más grandes, la ecografía transuretral es más sensible; obviamente, sin embargo, es invasivo. La resonancia magnética se usa más comúnmente que la tomografía computarizada para evaluar las lesiones vesicales primarias debido a sus capacidades superiores de caracterización de contraste de tejidos blandos (Wahl, 2020). Para los tumores primarios más grandes que son invasivos, la evaluación por imágenes es importante para ayudar a determinar si la cirugía es apropiada. La

enfermedad metastásica a los ganglios locorreregionales o las metástasis sistémicas indica una enfermedad con un peor pronóstico, y el tumor que invade estructuras locales o metastásico a los ganglios o sistémicamente a menudo se considera irresecable (Wahl, 2020).

La TC se usa con mayor frecuencia para la estadificación de los ganglios locales, pero también se puede usar la RM. Las metástasis ganglionares pequeñas por lo general no se detectan con la TC porque no han agrandado los ganglios linfáticos lo suficiente como para permitir que los ganglios afectados por el tumor sean detectables. La TC tiene una sensibilidad reportada de 60% a 70%. La biopsia se usa comúnmente para determinar si un ganglio agrandado que se ve en la TC realmente contiene un tumor (Mushtaq et al., 2019). La RM probablemente sea más sensible que la TC para detectar metástasis ganglionares, y los nuevos agentes de contraste que se acumulan en los ganglios normales, los cuales son potencialmente importantes para mejorar la precisión diagnóstica de la RM en la detección de metástasis ganglionares (Wahl, 2020). Los datos iniciales con agentes de contraste para RM respaldan la precisión de este enfoque, pero también señalar que la experiencia del intérprete es importante. Dichos agentes aún no están disponibles de forma rutinaria o no están aprobados por la FDA (Tublin et al., 2018).

La FDG-PET se ha utilizado y es prometedora en el carcinoma de vejiga; sin embargo, las imágenes de la pelvis pueden degradarse por la actividad intensa de ^{18}F en la vejiga. El uso de PET en el cáncer de vejiga se ve reforzado por PET-CT y métodos de reconstrucción iterativos que permiten mejores evaluaciones de la pelvis con menos degradación debido a la actividad del radiotrazador vesical. Para las metástasis óseas, la gammagrafía ósea con radionúclidos sigue siendo el procedimiento de elección, y la MRI también puede ser sensible. PET-CT es bastante sensible para la enfermedad metastásica más allá de la pelvis y se está aplicando en mayor medida debido a los resultados del registro CMS en los Estados Unidos (Wahl, 2020). El seguimiento de los pacientes con carcinoma de vejiga generalmente implica el uso de tomografías computarizadas. El seguimiento del carcinoma de vejiga nuevo o recurrente dentro de la vejiga generalmente requiere la visualización directa de la vejiga con cistoscopia (Tublin et al., 2018).

Al respecto, Tublin et al.(2018) informaron diferentes números de precisiones de estadificación para el carcinoma de vejiga con CT (40% a 92%) y con MRI (50% a 96%). A decir de los autores, la resonancia magnética dinámica con contraste proporciona una mayor

detección de tumores y precisión de estadificación para lesiones superficiales. Las limitaciones de la resonancia magnética y la tomografía computarizada incluyen su incapacidad para representar el crecimiento de tumores pequeños en la capa muscular de la pared de la vejiga o diferenciar entre cambios tumorales e inflamatorios.

Las pautas actuales de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) no mencionan el papel de la Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) en el tratamiento del cáncer de vejiga. Mushtaq et al. (2019), argumentan que debería realizarse un ensayo de FDG-PET/TC moderno en el cáncer de vejiga. La evaluación de tumores primarios en el cáncer de vejiga por FDG-PET generalmente se ve impedida por la presencia de FDG excretada en la orina; la intensidad de la radiactividad en la orina puede oscurecer la evaluación de las regiones ganglionares adyacentes. Este problema se puede abordar mediante el uso de catéteres vesicales permanentes e irrigación, diuresis, imágenes retardadas y el uso inteligente de contraste radiográfico intravenoso y posicionamiento del paciente (Witjes et al., 2021).

2.1.1.8. Tratamiento

El tratamiento del cáncer de vejiga depende de la extensión patológica de la enfermedad en el momento en que se realiza la TURBT y de la posterior estadificación de acuerdo con el sistema de clasificación tumor-nódulo-metástasis (Wahl, 2020). Inmunoterapia intravesical en dosis única con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o quimioterapia intravesical en tumores con mayor riesgo de progresión o recurrencia (DeGeorge et al., 2017). La tomografía computarizada o la resonancia magnética se utilizan a menudo para evaluar la invasión más allá de la vejiga. Las imágenes deben realizarse antes de realizar la TURBT debido a la posibilidad de una reacción perivesicular posterior a la TURBT, lo que puede dificultar la interpretación (Wahl, 2020). Debido al mayor riesgo de progresión y recurrencia, los tumores vesicales que invaden el músculo generalmente se tratan con cistectomía con linfadenectomía extendida, precedida de quimioterapia neoadyuvante a base de cisplatino. La preservación de la vejiga es una opción en ciertos pacientes, generalmente seguida de quimioterapia y radiación (Tublin et al., 2018).

Alrededor del 70% al 80% de los cánceres de vejiga se presentan como tumores que no invaden los músculos. De estos, del 60% al 70% están confinados a la mucosa de la vejiga

(etapa Ta), del 20% al 30% muestran invasión del tejido conjuntivo subepitelial (etapa T1) y alrededor del 10% se presentan como carcinoma in situ (Witjes et al., 2021). El tratamiento principal para el cáncer de vejiga sin invasión muscular es la TURBT, generalmente seguida de la instilación inmediata de BCG o quimioterapia intravesical (mitomicina C, epirrubicina [Ellence] o doxorrubicina [Adriamy-cin]). La decisión de instilar BCG y/o quimioterapia se basa en el riesgo de progresión o recurrencia del cáncer (DeGeorge et al., 2017).

Para tumores de bajo riesgo (Ta de bajo grado), se recomienda la TURBT con instilación inmediata de quimioterapia como terapia completa (Mahdavifar et al., 2016). Los pacientes con tumores de alto riesgo que no invaden los músculos (Ta y T1 de alto grado) tienen alrededor de un 50 % de probabilidad de recurrencia con la enfermedad que invade los músculos si se tratan solo con TURBT y, por lo tanto, generalmente se los trata con TURBT y BCG intravesical o mitomicina C. En pacientes con tumores Ta o T1 de alto grado, la supervivencia libre de recurrencia a 10 años después de la TURBT y la inmunoterapia con BCG es de alrededor del 80 % (DeGeorge et al., 2017).

Alrededor de la mitad de los pacientes con carcinoma in situ no músculo-invasivo progresar a enfermedad invasiva del músculo sin tratamiento. Se recomienda la reestadificación de tumores no músculo-invasivos de alto riesgo (Ta, T1 y Tis de alto grado) con TURBT repetida de dos a seis semanas después del diagnóstico y preferiblemente antes de la instilación con BCG y se asocia con una menor recurrencia, con un número necesario tratar de 3 para prevenir la recurrencia a los tres meses (Babjuk et al., 2018). Los pacientes con tumores T1 no músculo-invasivos de alto grado, especialmente aquellos con características de alto riesgo (p. ej., múltiples tumores T1 de grado 3 con Tis, mayor profundidad de invasión, progresión de la enfermedad con tratamiento con BCG), deben ser considerados para tratamiento inmediato con instilación con BCG o mitomicina C (DeGeorge et al., 2017).

2.2. TEORÍAS SUSTANTIVAS

2.2.1. DOXORRUBICINA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER NO INVASIVO DE VEJIGA.

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha aprobado 132 medicamentos contra el cáncer, siendo las antraciclinas las más utilizadas. Considerados un pilar de la terapia durante varias décadas, los regímenes convencionales que contienen antraciclinas han demostrado beneficios en términos de tasa de respuesta, tiempo hasta la progresión de la enfermedad y supervivencia general. Las dos primeras antraciclinas se aislaron del *Streptomyces peucetius* productor de pigmento a principios de la década de 1960 y se denominaron doxorubicina (DOX) y daunorrubicina (DNR) (Carvalho et al., 2009).

Con denominación internacional común como Clorhidrato de doxorubicina, es un fármaco perteneciente a la familia de la Antraciclina inhibe la síntesis de ADN y ARN por intercalación entre pares de bases de ADN por inhibición de la topoisomerasa II y por obstrucción estérica. La doxorubicina se intercala en los puntos de desenrollamiento local de la doble hélice. Aunque el mecanismo exacto no está claro, parece que la unión directa al ADN (intercalación) y la inhibición de la reparación del ADN (inhibición de la topoisomerasa II) dan como resultado el bloqueo de la síntesis de ADN y ARN y la fragmentación del ADN. La doxorubicina también es un poderoso quelante del hierro; el complejo hierro-doxorubicina puede unirse al ADN y las membranas celulares y producir radicales libres que escinden inmediatamente el ADN y las membranas celulares (AAFH, 2021).

Su efecto es específico del ciclo celular y es máximo durante la fase S del mismo. Se administra por vía intravenosa y se distribuye ampliamente en el organismo, pero no atraviesa la barrera hematoencefálica. Alcanza concentraciones altas en corazón, bazo, pulmones y riñones. Se une extensamente a las proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado, donde se forman diversos metabolitos, uno de ellos activo (adriamicinol). Se elimina en particular en la bilis, y en menor proporción en la orina. Su vida media de eliminación es de unas 16 h (Rodríguez, 2015).

2.2.1.1. Doxorubicina como agente terapéutico

DOX es uno de los fármacos antineoplásicos más potentes recetados solos o en combinación con otros agentes, siendo el compuesto de su clase que tiene el espectro de actividad más amplio. De hecho, DOX se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas malignas, incluidos tumores de mama, conductos biliares, próstata, útero, ovario, esófago, estómago e hígado, tumores sólidos infantiles, osteosarcomas y

sarcomas de tejidos blandos, sarcoma de Kaposi, así como leucemia mieloblástica y linfoblástica aguda y tumor de Wilms (Carvalho et al., 2009). Muchos estudios han atribuido la actividad antitumoral de DOX a su capacidad para intercalarse en la hélice del ADN y/o unirse covalentemente a proteínas involucradas en la replicación y transcripción del ADN (Cagel et al., 2016).

Tales interacciones dan como resultado la inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas, lo que finalmente conduce a la muerte celular. En (2009), Ashley y Poulton, utilizando un método novedoso que utilizaba el tinte de ADN fluorescente PicoGreen, encontraron que las antraciclinas se intercalaban no solo en el ADN nuclear sino también en el ADN mitocondrial (ADNmt). Como se mencionó anteriormente, la doxorubicina actúa uniéndose a las enzimas asociadas al ADN, puede intercalar los pares de bases de la doble hélice del ADN (Cagel et al., 2016). Al unirse a múltiples objetivos moleculares, como las enzimas topoisomerasa I y II, se produce una variedad de efectos citotóxicos junto con la antiproliferación, lo que da como resultado daños en el ADN (Rodríguez, 2015). La vía de la apoptosis se desencadena cuando falla el intento de reparar las roturas del ADN y se inhibe el crecimiento celular en las fases G1 y G2 (Calderillo-Ruiz et al., 2009). También se sabe que la doxorubicina se intercala en el ADN, con la inhibición de la ADN y la ARN polimerasa, lo que finalmente detiene la replicación del ADN y la transcripción del ARN (Cagel et al., 2016).

Este proceso ocurre cuando la doxorubicina ingresa a la célula a través de la difusión utilizando su mayor afinidad para unirse al proteasoma del citoplasma. Un complejo de proteasoma de doxorubicina se forma cuando la doxorubicina se une a la subunidad 20S del proteosoma, donde luego se transloca a través de los complejos de poros nucleares hacia el núcleo. La doxorubicina tiene una mayor afinidad por el ADN nuclear que por el proteasoma al que está unido, lo que le permite dissociarse del proteasoma y unirse al ADN (Carvalho et al., 2009). Otras acciones de la doxorubicina incluyen la generación de radicales libres que causan más daño en el ADN, la inhibición de la producción de macromoléculas, el desenrollado/separación del ADN y el aumento de la alquilación (Cagel et al., 2016).

2.2.1.2. Efectos adversos del uso de Doxorubicina como agente terapéutico

La aplicación de Dox está limitada principalmente debido a su alta cardiotoxicidad, mientras que no existen agentes cardioprotectores aprobados para la prevención de los efectos adversos de Dox, se necesitan urgentemente nuevos tratamientos (Pavić et al., 2019).

El uso de fármacos quimioterapéuticos de antraciclina está restringido debido a los efectos secundarios cardiotóxicos potencialmente mortales. Se ha planteado la hipótesis de que los metabolitos de antraciclina tienen un papel principal en esta disfunción cardíaca (Pavić et al., 2019); sin embargo, la información sobre las interacciones moleculares de estos compuestos en el corazón es escasa. Pavić et al. (2019) proporcionaron nueva evidencia de que la doxorubicina y su metabolito, el doxorubicinol, se unen al receptor cardíaco de rianodina (RyR2) y al sarco/retículo endoplásmico Ca^{2+} ATPasa (SERCA2A) y alteran su actividad de manera perjudicial. Ambos fármacos (0,01 μM –2,5 μM) activaron canales únicos de RyR2, y esto se revirtió mediante el lavado del fármaco. Ambos fármacos provocaron una inhibición secundaria de la actividad de RyR2 que no fue revertida por el lavado del fármaco.

La preincubación con el agente reductor ditioneitol (DTT, 1 mM) evitó la inhibición de la actividad del canal inducida por fármacos. La doxorubicina y el doxorubicinol redujeron la abundancia de grupos tiol en RyR2, lo que indica además que las reacciones de oxidación pueden estar involucradas en las acciones de los compuestos. La captación de Ca^{2+} en las vesículas del retículo sarcoplásmico por parte de SERCA2A fue inhibida por doxorubicinol, pero no por doxorubicina. Inesperadamente, en presencia de DTT, el doxorubicinol mejoró la tasa de captación de Ca^{2+} por parte de SERCA2A (Pavić et al., 2019).

En conjunto, la evidencia proporcionada aquí muestra que la doxorubicina y el doxorubicinol interactúan con RyR2 y SERCA2A de manera similar, pero que el metabolito actúa con mayor eficacia que el compuesto original. Ambos compuestos modifican la actividad de RyR2 y SERCA2A al unirse a las proteínas y también actúan a través de la oxidación de tiol para interrumpir el manejo de SR Ca^{2+} . Estas acciones tendrían graves consecuencias sobre la función de los cardiomiocitos y contribuirían a los síntomas clínicos de cardiotoxicidad aguda por antraciclinas (Pavić et al., 2019).

2.2.1.3. Doxorrubicina y calidad de vida del paciente.

Se ha demostrado que la quimioterapia es un pilar cardinal en el tratamiento del cáncer (Cavaletti, Alberti, & Marmioli, 2015); sin embargo, los pacientes que reciben agentes quimioterapéuticos a menudo están plagados de numerosos efectos secundarios debilitantes (El-Agamy et al., 2019). El quimiocerebro se refiere a una secuela común experimentada por un subconjunto sustancial de pacientes expuesto al tratamiento quimioterapéutico, un fenómeno que deteriora drásticamente la calidad de vida de los sobrevivientes y les impide restaurar su vida previa al cáncer. El agente antineoplásico "doxorrubicina", que se ha demostrado que está implicado en la neurotoxicidad central extenuante a pesar de estar, casi en su totalidad, confinado periféricamente (El-Agamy et al., 2019).

El quimiocerebro (también conocido como disfunción cognitiva inducida por la posquimioterapia) se informó por primera vez en 1980 cuando los pacientes con diversos tipos de neoplasias malignas obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en las pruebas que evaluaban las funciones cognitivas durante y después de la administración de la quimioterapia (Cavaletti, Alberti, & Marmioli, 2015). El quimiocerebro imputa deterioro de la memoria, velocidad de procesamiento lenta, incapacidad para concentrarse y dificultad con el lenguaje. Está clasificada por el Instituto Nacional del Cáncer como una de las secuelas más debilitantes de la terapia contra el cáncer, lo que impide que los pacientes reanuden su vida anterior al cáncer (Cagel et al., 2016).

Schagen & Wefel (2013) revelaron que la incidencia del quimiocerebro sigue siendo un tema de investigación y que aproximadamente entre el 17 y el 78 % de los pacientes se verían afectados. Además, entre el 17% y el 30% de los pacientes afectados parecen sufrir un deterioro cognitivo a largo plazo después de la quimioterapia. Se descubrió que los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia adyuvante son una de las clases más documentadas de pacientes que sufren un deterioro incesante de las funciones cognitivas (disminución del aprendizaje de nueva información y olvido acelerado de nueva información, disminución de la función ejecutiva y velocidad psicomotora) (Cavaletti, Alberti, & Marmioli, 2015; El-Agamy et al., 2019).

2.2.1.4. Escala ECOG para calidad de vida

Los puntajes del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y del estado funcional de Karnofsky (KPS) son dos escalas que se utilizan frecuentemente para la selección de pacientes en ensayos clínicos para tratamientos estándar de cáncer. La valoración KPS fue introducida por primera vez por Karnofsky et al. (1948), en pacientes que recibieron quimioterapia para el cáncer de pulmón. Utiliza puntuaciones lineales de 0 a 100 según la capacidad del paciente para realizar las actividades diarias y la asistencia que requieran. Por otro lado, ECOG utiliza una puntuación de 5 puntos para evaluar la situación del paciente y se considera una herramienta sencilla de utilizar en la práctica clínica diaria (Azam et al., 2019).

La escala de cinco puntos es la siguiente:

1. Full activo.
2. Restringido en actividades extenuantes
3. Se puede auto cuidar pero no puede desarrollar actividades
4. Limitado en su capacidad de auto cuidado
5. Completamente incapaz.
6. Muerto

2.2.1.5. Recidiva de cánceres superficiales de vejiga posterior a la doxorubicina

La utilidad de la doxorubicina intravesical para disminuir la probabilidad de recurrencia en el cáncer de vejiga superficial se ha demostrado en varios estudios (Cheng et al., 2005; Oddens et al., 2004). En el seguimiento a corto plazo, Al-Gallab et al. (2009), obtuvieron una tasa de recurrencia aproximada del 23%. Se demostró que la doxorubicina intravesical adyuvante reduce la recurrencia del cáncer de vejiga superficial. Los autores demostraron que el grado, el tamaño y el número del tumor son factores pronósticos de recurrencia. Un metanálisis de los datos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el Consejo de Investigación Médica (MRC), que comparó la quimioterapia intravesical con la RTU sola, demostró que la quimioterapia previene la recurrencia pero no la progresión. Se ha demostrado que la mitomicina C, la epirrubicina y la doxorubicina tienen un efecto beneficioso (Sylvester et al., 2004). Un ensayo aleatorizado

documentó que la concentración del fármaco instilado era más importante que la duración del tratamiento (Al-Gallab et al., 2009).

2.3 REFERENTES EMPÍRICOS

Para los referentes empíricos se proponen los autores según cada objetivo de investigación. Respecto al primer objetivo determinado que es identificar las características demográficas de los pacientes más recurrentes de cáncer superficial de vejiga, Saginala et al. (2020), realizaron un análisis epidemiológico del cáncer de vejiga, basado en los últimos datos de GLOBOCAN. Entre los principales resultados, los autores determinaron que un total del 90% de los diagnósticos de cáncer de vejiga se realizan en personas de 55 años o más, y la enfermedad es cuatro veces más común en hombres que en mujeres, por su parte De la Rosa et al. (2015), treinta y seis pacientes (72%) fueron varones y 14 (28%) mujeres.

La edad media fue de 59,4 años; alto grado histológico (62%), de bajo grado (28%) y de bajo potencial maligno (10%). Por su parte Reyna-Blanco et al. (2019), estudiaron los tumores de vejiga no uroteliales, como reto diagnóstico y terapéutico, cuyo objetivo fue presentar la experiencia del cáncer de vejiga no urotelial y describir las características de los pacientes. En su estudio, los autores categorizaron a los pacientes entre 35 y 76 años, con un promedio de 53 años, con 60% de incidencia en varones. El aporte de los autores citados se centra en las características demográficas de los pacientes de sus estudios, lo que permitirá hacer comparaciones con los datos levantados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Respecto a lo relacionado a determinar los factores de riesgo del cáncer de vejiga en la muestra de pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, se presentan los resultados de los referentes empíricos, lo mismos que serán luego contrastados con los resultados de este trabajo. Al respecto, Witjes et al. (2021), observaron una disminución inmediata del riesgo de cáncer de vejiga en aquellos pacientes que dejaron de fumar. La reducción fue de alrededor del 40 % en 1 – 4 años de dejar de fumar y 60% después de 25 años de dejar de fumar. Sobre el tabaco como factor de riesgo Saginala et al. (2020) señalan que una mayor exposición al humo del tabaco y los riesgos ocupacionales en los hombres puede ayudar a explicar la discrepancia de género cuádruple en la incidencia del cáncer de vejiga. Los referentes empíricos de este objetivo permitirán identificar si los factores de riesgo asociados a los

pacientes de la muestra en el hospital Teodoro Maldonado Carbo coinciden con los factores identificados en la literatura.

Para determinar los efectos adversos que la doxorubicina produce en la calidad de vida de los pacientes con cáncer vesical superficial, Pavić et al. (2019) proporcionaron evidencia de que la aplicación de Dox está limitada principalmente debido a su alta cardiotoxicidad. La doxorubicina y su metabolito, el doxorubicinol, se unen al receptor cardíaco de rianodina (RyR2) y al sarco/retículo endoplásmico Ca^{2+} ATPasa (SERCA2A) y alteran su actividad de manera perjudicial. Ambos fármacos ($0,01 \mu\text{M}$ – $2,5 \mu\text{M}$) activaron canales únicos de RyR2, y esto se revirtió mediante el lavado del fármaco. Ambos fármacos provocaron una inhibición secundaria de la actividad de RyR2 que no fue revertida por el lavado del fármaco.

Por su parte Cavalleti et al. (2015) en su investigación titulada “Neurotoxicidad periférica inducida por quimioterapia en sobrevivientes de cáncer: ¿una entidad clínica infradiagnosticada?” determinaron los efectos adversos de la DOX en los pacientes tratados en quimioterapia, entre sus principales conclusiones los autores determinaron toxicidad en tejidos y órganos normales, incluido el sistema nervioso. A decir de los autores, la neurotoxicidad periférica relacionada con la quimioterapia se está convirtiendo en uno de los efectos secundarios a largo plazo más preocupantes en pacientes afectados por una neoplasia. El sistema nervioso central tiene una capacidad limitada para recuperarse de las lesiones, y no es de extrañar que un daño severo pueda determinar una disfunción neurológica a largo plazo o permanente. Al respecto El-Agamy et al. (2019), determinaron que el efecto adverso del quimiocerebro o el deterioro cognitivo relacionado con la quimioterapia (CRCI, por sus siglas en inglés) ocurren en el 17-75 % de los pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer.

Schagen & Wefel (2013) en su estudio cuyo objetivo fue resumir el conocimiento sobre la incidencia de los déficits cognitivos, el patrón neuropsicológico y los cambios cerebrales estructurales asociados con la quimioterapia, los factores de riesgo identificados para desarrollar neurotoxicidad y los mecanismos subyacentes en el proceso de cognición. Los resultados revelaron que la incidencia del quimiocerebro sigue siendo un tema de investigación y que aproximadamente entre el 17 y el 78 % de los pacientes se verían afectados. Además, entre el 17 y el 30 % de los pacientes afectados parecen sufrir un deterioro cognitivo a largo plazo después de la quimioterapia.

Sobre la determinación de la relación entre el tipo de cáncer vesical y la respuesta al tratamiento con Doxorubicina, Pino (2015) determinó que los protocolos de quimioterapia basados en cisplatino, especialmente el esquema de 4 medicamentos (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) llamado M-VAC, ha sido el que mejores datos tiene respecto a tasas de respuesta, pero con un mal perfil de tolerabilidad. El beneficio de esta intervención se ha visto tanto en tasas de respuesta patológica completa o citorreducción como en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Por su parte, Peyton et al. (2018), evaluaron la asociación de ddMVAC neoadyuvante frente a los regímenes estándar con la reducción del estadio y la supervivencia general entre los pacientes tratados con cistectomía radical por cáncer de vejiga. Para el efecto, los autores realizaron un análisis transversal de datos extraídos de las historias clínicas de una muestra consecutiva, después de exclusiones, de 1113 pacientes con cáncer de vejiga de los cuales 824 tenían enfermedad en estadio T2 o superior, que fueron tratados con cistectomía en el Moffitt Cancer Center en Tampa, Florida, un centro oncológico de atención terciaria, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de mayo de 2017. Los datos se recopilaron entre el 14 de noviembre de 2016 y el 21 de julio de 2017, y se analizaron entre el 21 de agosto de 2017 y el 8 de diciembre de 2017. Se compararon los pacientes según el tipo de NAC. Los que no recibieron NAC se incluyeron como controles. En este análisis transversal de una cohorte de 1113 pacientes que se sometieron a cistectomía los autores encontraron que entre los que se sometieron a quimioterapia neoadyuvante, la reducción del estadio y la respuesta completa fueron significativamente mejores para los pacientes que recibieron dosis densas de metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino que para los que recibieron gemcitabina con cisplatino o gemcitabina con carboplatino.

Cheng et al.(2005), evaluaron la eficacia de la doxorubicina intravesical adyuvante en el carcinoma superficial de células de transición de la vejiga urinaria en el seguimiento a largo plazo. La metodología aplicada contemplan los pacientes con cáncer de vejiga superficial entre julio de 1986 y noviembre de 1991, los cuales fueron aleatorizados para recibir 50 mg de doxorubicina o ninguna terapia adyuvante. A los pacientes con recurrencias se les permitió recibir doxorubicina u otros agentes intravesicales. Los autores analizaron la recurrencia, la progresión y la supervivencia. Entre los principales hallazgos se incluyeron 82 pacientes (64 hombres y 18 mujeres), con una edad media fue de 64 años. Cuarenta y seis pacientes fueron aleatorizados al grupo de doxorubicina y 36 al grupo de control. El análisis

final se realizó con una mediana de seguimiento de 45, 128 y 131,5 meses para la recurrencia, la progresión y la supervivencia, respectivamente. La supervivencia libre de recurrencia, libre de progresión y específica de la enfermedad no difirió significativamente entre los grupos. Las estimaciones de Kaplan-Meier a 10 años para la supervivencia libre de recurrencia, libre de progresión y específica de la enfermedad fueron del 67 %, 84 % y 92 %, respectivamente para el grupo de doxorrubicina, y fueron del 50 %, 89 % y 97 %, respectivamente para el grupo de control. . El tamaño del tumor predijo la recurrencia ($p = 0,013$) y el grado pronosticó la progresión ($p = 0,004$) con análisis multivariante.

Al-Gallab et al.(2009), realizaron un estudio en el Hospital Universitario Al Assad en Lattakia, Siria, que incluyó pacientes con tumores de vejiga no invasivos que fueron tratados con resección transuretral y terapia de inducción y mantenimiento con doxorrubicina intravesical. Fueron seguidos mediante cistoscopia cada 3 meses durante 2 años y cada 6 meses a partir de entonces con especial énfasis en las tasas de recurrencia. Los hallazgos incluyen a 85 pacientes con tumores de vejiga no invasivos: 23 con carcinoma no invasivo (Estadio Ta), 62 con tumor que invade tejido conjuntivo subepitelial (Estadio T1). Doce pacientes tenían tumores bien diferenciados (Grado 1), 48 tenían tumores moderadamente diferenciados (Grado 2), 25 tenían tumores pobremente diferenciados (Grado 3). La tasa total de recurrencia fue del 23%. Las tasas de recurrencia fueron del 56 % en el Grado 3 y del 0 % en el Grado 1. La tasa de recurrencia fue del 41 % en pacientes con tumores grandes frente al 17 % en aquellos con tumores pequeños; 44 % en aquellos con tumores múltiples en comparación con 18 % en aquellos con tumores solitarios; El 30 % de los tumores en estadio Ta recurrieron y el 21 % de los tumores en estadio T1.

2.4 HIPÓTESIS

La instilación intravesical con doxorrubicina tiene un efecto en la disminución de la recidiva de los cánceres superficiales de vejiga.

2.5 VARIABLES

2.5.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Quimioterapia con Doxorrubicina

2.5.2 VARIABLES DEPENDIENTES

- Recidiva
- Calidad de vida del paciente

2.5.3 VARIABLES INTERVINIENTES

- Características de los pacientes
- Factores de riesgo

2.5.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| Variable | Definición | Indicador | Tipo/Escala | Valor |
|--|--|---|-----------------------------|--|
| VARIABLES INDEPENDIENTES | | | | |
| Quimioterapia con Doxorubicina | hidroxildaunorrubicina es un fármaco ampliamente utilizado en la quimioterapia del cáncer. | • Aplicación del fármaco | Binomial | 1= Si 2= No |
| Estadío | La etapa patológica que se basa en los resultados del examen médico, la biopsia, los estudios por imágenes y los resultados de la cirugía. | • Ta – T1 | Categórica | 1= Ta 2= Cis 3= T1 |
| Tamaño del tumor | Tamaño del carcinoma | • Menor a 3 cm • Mayor a 3 cm | Binomial | 1= Menor a 3 cm 2= Mayor a 3 cm |
| VARIABLES DEPENDIENTES | | | | |
| Recidiva | Repetición de una enfermedad poco después de terminada la convalecencia. | Reaparición del cáncer | Binomial | 1= Si 2= No |
| Calidad de vida del paciente | Escala para medir la calidad de vida de un paciente con cáncer u oncológico. | Según los valores del cuestionario de calidad de vida ECOG. | Categórica de cinco valores | 1. Full activo. 2. Restringido en actividades extenuantes 3. Se puede auto cuidar pero no puede desarrollar actividades 4. Limitado en su capacidad de auto cuidado 5. Completamente incapaz. 6. Muerto |
| VARIABLES INTERVINIENTES O MEDIADORAS | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|------------|--|
| Factores de riesgo | Características o circunstancias asociada con la probabilidad de desarrollar o padecer un proceso mórbido | <ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Portador crónico de sonda vesical • Exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos | Catagórica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Tabaquismo 2. Portador crónico de sonda vesical 3. Exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos |
| Características de los pacientes | Edad y sexo de los pacientes. | <ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Edad | Continua | <ul style="list-style-type: none"> • Promedio de edad del paciente |

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES

3.1.1. LOCALIZACIÓN

La investigación se llevó a cabo en el hospital “Teodoro Maldonado Carbo” de la ciudad de Guayaquil - Ecuador, el cual se encuentra ubicado en la Av. 25 de julio y Av. Ernesto Albán, con los datos recolectados desde el departamento de urología.

3.1.2. PERÍODO DE INVESTIGACIÓN

El período fue entre el 1 enero 2018 al 31 enero de 2021.

3.1.3. RECURSOS EMPLEADOS

3.1.3.1. Humanos

- Investigador
- Tutor

3.1.3.2. Materiales

- Computadora portátil
- Impresora Epson L3150
- Bolígrafos
- Papel bond A4

3.1.3.3. Técnicos y tecnológicos

- Sistema de historias clínicas digital AS400 IESS – HTMC.
- Software para análisis estadístico SPSS.

3.1.4. UNIVERSO Y MUESTRA

Se considera universo o población de estudio al total de individuos o conjunto de ellos que presentaron el rasgo característico que se desea estudiar, mientras que la muestra es un porcentaje representativo de la población de estudio (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014).

3.1.4.1. Universo

Todos los pacientes con cánceres superficiales de vejiga que tuvieron recidiva con distintos tratamientos. Entre el 1 enero 2018 al 31 enero 2021, según el registro del hospital se aplicaron, de los cuales se seleccionará una muestra para el estudio. Según el Sistema de historias clínicas digital AS400 IEISS – HTMC existen 4.500 pacientes con diagnóstico de cáncer de vejiga, algunos instilados con doxorubicina en el periodo de estudio.

3.1.4.2. Muestra

Muestra de pacientes con cánceres superficiales de vejiga. Para el cálculo del tamaño de la muestra se aplicó la fórmula:

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p) \cdot N}{e^2 \cdot (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

Donde:

(N) población = 4.500

(Z) valor de confiabilidad = 1,96

(e) error esperado = 5%

(p) probabilidad de ocurrencia = 50%

$$\frac{1,96^2 \cdot 0,5 (1 - 0,5) \cdot 4.500}{0,05^2 \cdot (4.500 - 1) + 1,96^2 \cdot p \cdot (1 - 0,5)}$$

(n) muestra = 382

Tomando en cuenta que la población de (N) es de 4.500, el intervalo de confianza de 95%, representado por un valor Z de 1,96 y un margen de error de 5 %, donde la ocurrencia (p) es 50%, para un total de muestra de 382 pacientes.

3.2. MÉTODO

Los métodos de investigación se definen como el conjunto de técnicas que, coherentes con la orientación de una investigación y el uso de determinadas herramientas, permitirán la obtención de un producto o resultado particular (Bernal, 2010).

3.2.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Observacional: La definición de los estudios observacionales es que en este tipo de estudios no hay intervención por parte del investigador y el proceso de investigación se ejecuta al medir las variables que define en el estudio. Respecto a la conclusión de este tipo de estudio, se fundamenta en los resultados de la observación del comportamiento de las variables (Hernández - Sampieri, Fernández, & Baptista, 2014).

Retrospectivo: La investigación retrospectiva analiza datos ya producidos antes de la investigación, por lo que la información sobre las variables que se estudian generalmente se obtiene de los registros de las historias clínicas o depende del recuento de los pacientes. Los estudios retrospectivos pueden ser tanto descriptivos como analíticos. El primer grupo corresponde a series de casos y estudios transversales, mientras que los estudios retrospectivos analíticos pueden ser experimentales, transversales, de controles y de cohortes (Talari & Goyal, 2020). Para este estudio se contempla el segundo grupo, es decir, retrospectivo analítico, sobre las historias clínicas de los pacientes comprendidos en el periodo 2018 – 2021.

Hipotético – deductivo: Según Usman (2015), el método hipotético – deductivo implica una serie de pasos para observar a los sujetos de estudio, sobre los cuales se hacen hipótesis que se encuentran sujetas a comprobación. De acuerdo a este método, se deben generar hipótesis que puedan probarse en las etapas posteriores a través del análisis estadístico que permitan arribar a las conclusiones del estudio. En este trabajo de investigación se partió desde la hipótesis central que el tratamiento adyuvante endovesical con Doxorubicina en los enfermos con tumores vesicales superficiales (Ta, T1 y CIS) tiene un efecto en la recidiva de los cánceres superficiales de vejiga posterior a quimioterapia.

Enfoque cuantitativo: El enfoque cuantitativo de investigación estructurado y sistemático. Aborda el problema de estudio a través de mediciones objetivas, en donde el investigador recabo los datos para arribar a las conclusiones sobre la base del análisis estadístico. El investigador realiza conclusiones sobre la base de métodos estadísticos o matemáticos para comprobar las hipótesis, como es el caso en este proyecto de investigación (Hernández - Sampieri, Fernández, & Baptista, 2014). En este estudio se realizarán pruebas estadísticas sobre los datos recopilados de las historias clínicas de los pacientes, sobre los cuales se espera determinar el efecto de la doxorubicina en la recidiva del cáncer superficial de vejiga.

3.2.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación fue de diseño no experimental en donde se estudia el fenómeno en su contexto natural sin que exista manipulación de variables, observando el comportamiento de las variables a través de un proceso de comprobación empírica. Además, será de corte transversal o transeccional ya que observan el fenómeno en un solo momento en el tiempo. Para este proyecto de investigación se ha considerado un diseño no experimental, de corte transversal, puesto que se analizará el fenómeno a partir de los datos levantados durante el periodo 2018 - 2021. Hernández et al. (2014)

3.2.3. PROCEDIMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

Primeramente, se solicitaron los datos de las historias clínicas de los pacientes sometidos a resección transuretral de tumor de vejiga superficial y posterior instilación vesical con doxorubicina en el área de Urología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IESS desde enero 2018 a enero 2021, utilizando el sistema digital de historia clínicas de la institución AS400. Luego, los datos recopilados fueron tabulados y depurados en una hoja de Excel, en donde consten los datos demográficos del paciente, las comorbilidades asociadas, principales complicaciones luego de la quimioterapia y el grado de calidad de vida través de la Escala ECOG para la calidad de vida. Una vez recopilados los datos se analizaron con las pruebas estadísticas pertinentes al grupo de estudio utilizando medidas de correlación y diferencias de medias y varianzas.

3.2.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.2.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes sometidos a resección transuretral de tumor de vejiga superficial y posterior instilación vesical con Doxorrubicina.
- Estadío $\geq T_1$ o $< T_2$,
- Grado $\geq I$
- Tamaño > 1 cm
- Tumores múltiples o recurrentes
- Presentar la orina transparente, clara, o con ligera hematuria

3.2.4.2. Criterio de exclusión

- Cirugía con abordaje abierto y/o cirugía de urgencia.
- Amplio lecho tumoral.
- Tumor de alto grado, con aspecto sólido y/o aspecto infiltrante.
- Hematuria franca.
- Resección del meato urinario.
- Perforación vesical excesiva.
- Paciente demenciado y/o no colaborador.
- No indicación ni prescripción de Doxorrubicina.
- No cumplimentación del consentimiento informado.

3.2.5. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Los datos fueron recabados utilizando historia clínicas de la institución en las bases del AS400. Una vez recabados, los datos se depurarán en una hoja de Excel, para luego proceder al análisis mediante el programa estadístico SPSS. Los resultados se presentarán a través de medidas de tendencia central media y dispersión de datos, tablas de frecuencias relativas y absolutas. Para la comprobación de hipótesis se realizarán pruebas de correlación, de Chi cuadrado, t- de student y ANOVA según corresponda a la operacionalización de variables. Para la comprobación estadística de la hipótesis se tomará como referencia un índice de confiabilidad del 95% y un valor de significancia “p” menor a 0,05. La medición se realizará

con los resultados de las historias clínicas. La prueba de Chi cuadrado se aplicará para evaluar la dependencia de variable dependiente (recidiva), que es una variable binomial con la aplicación de doxorubicina, que es otra variable binomial. La prueba de t de student y ANOVA se aplicará para evaluar las diferencias de la calidad de vida de los pacientes instilados intravesicalmente con doxorubicina en comparación a los no instilados. Ambas pruebas evalúan diferencias entre grupos, el primero a través de los promedios los valores del cuestionario de calidad de vida ECOG y el segundo a través de las diferencias de sus varianzas.

3.2.6. ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS

Este estudio se ajusta a las leyes y normativas aplicables para la realización, con el fiel cumplimiento de la Constitución y el Código de Salud. Se considera que los pacientes no tendrán ningún riesgo y que se cumple con las normas vigentes de la declaración de Helsinki para los estudios en seres humanos. Además, se solicitó la aprobación a los representantes del hospital. (Anexo 2) Los resultados de la investigación serán utilizados para los fines pertinentes a un trabajo de posgrado y los datos de los pacientes no serán divulgados sin el respectivo consentimiento informado.

3.2.7. CRONOGRAMA

| Cronograma | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|---|---|---|-----------|---|---|---|-----------|---|---|---|-------|---|--|--|---------|---|---|--|-------|---|---|---|--|--|
| Actividades | Tiempo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Octubre | | | | Noviembre | | | | Diciembre | | | | Enero | | | | Febrero | | | | Marzo | | | | | |
| Búsqueda de Bibliografía | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración del proyecto | | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Presentación del proyecto | | | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aprobación del proyecto | | | x | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración del marco teórico | | | | | x | x | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Elaboración del marco metodológico | | | | | | | | x | x | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Análisis de los resultados | | | | | | | | | | x | x | x | x | x | | | | | | | | | | | | |
| Conclusiones y recomendaciones | | | | | | | | | | | | | | | | | x | x | | | | | | | | |
| Aprobación del docente tutor | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | x | | | | | | | |
| Entrega en el Dpto. de titulación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | | | |
| Aprobación de los revisores | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | | |
| Sustentación del trabajo de titulación | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | | |

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

- a) Identificar las características demográficas de los pacientes más recurrentes de cáncer superficial de vejiga

CUADRO 1 *Pacientes según su género.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Masculino | 286 | 81,6% | 81,6% | 82% |
| Femenino | 64 | 18,4% | 18,4% | 100% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

Del total de 350 pacientes de la muestra, 286 fueron hombres, que representaron el 81,6% y 64 mujeres con una representación del 18,4%. Se observa la mayor prevalencia de cáncer superficial de vejiga.

CUADRO 2 *Pacientes según su edad.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 18-28 | 5 | 1,3% | 1,3% | 1,3% |
| 29-39 | 9 | 2,6% | 2,6% | 3,9% |
| 40-50 | 5 | 1,3% | 1,3% | 5,3% |
| 51-61 | 28 | 7,9% | 7,9% | 13,2% |
| 62-72 | 129 | 36,8% | 36,8% | 50,0% |
| Más de 73 | 175 | 50,0% | 50,0% | 100,0% |
| Total | 350 | 100,0% | 100,0% | |

El rango etario de mayor frecuencia corresponde a los pacientes de más de 73 años, seguido de los pacientes comprendidos entre 62 y 72, con un porcentaje de 36,8%. Se puede observar en el análisis que los pacientes mayores tienen mayor tendencia a sufrir cáncer superficial de vejiga.

1. Identificar las manifestaciones clínicas y determinar los factores de riesgo del cáncer de vejiga en la muestra de pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

CUADRO 3 *Tamaño del tumor.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 0-3 CM | 230 | 65,8% | 65,8% | 65,8% |
| >3 CM | 120 | 34,2% | 34,2% | 100% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

El 65,8% de las historias clínicas tomadas en la muestra tuvieron un tumor entre 0 y 3 cm y el 34,2% con tumores mayores a tres centímetros.

CUADRO 4 *Localización del tumor.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Pared lateral izq. | 124 | 35,5% | 35,5% | 35,5% |
| Pared lateral der. | 101 | 28,9% | 28,9% | 64,5% |
| Trígono | 64 | 18,4% | 18,4% | 82,9% |
| Cúpula | 46 | 13,2% | 13,2% | 96,1% |
| Pared posterior | 5 | 1,3% | 1,3% | 97,4% |
| Múltiples | 9 | 2,6% | 2,6% | 100% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

Se observa una mayor localización en la pared lateral izquierda, del total de 350 historias clínicas, 124, que corresponde al 35,5% tuvieron el tumor localizado en esta sección.

CUADRO 5 *Estadío patológico.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Ta | 101 | 28,9% | 28,9% | 28,9% |
| Cis | 14 | 3,9% | 3,9% | 32,9% |
| T1 | 235 | 67,1% | 67,1% | 100,0% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

Del total de historias clínicas de la muestra, 101 pacientes presentaron carcinoma papilar no invasivo (Ta) con el 28,9%. 14 pacientes con carcinoma in situ (Cis) y con mayor frecuencia 235 pacientes con tumor diseminado al tejido conectivo (T1).

CUADRO 6 *Grado tumoral.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| GRADO I | 180 | 51,3% | 51,3% | 51,3% |
| GRADO II | 32 | 9,2% | 9,2% | 60,5% |
| GRADO III | 138 | 39,5% | 39,5% | 100,0% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

De los 350 pacientes, 180 fueron de grado I, lo que corresponde al 51,3%, 32 pacientes de grado II, y 138 pacientes de grado III. No hubo pacientes con grado IV.

CUADRO 7 *Factores de riesgo.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Tabaquismo | 277 | 79,10% | 79,10% | 79,10% |
| Portador crónico de sonda vesical | 53 | 15,20% | 15,20% | 94,30% |
| Exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos | 20 | 5,70% | 5,70% | 100,00% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

Como factores de riesgo, según los registros de las historias clínicas, 277 pacientes tuvieron antecedentes de tabaquismo, 53 pacientes fueron portadores previos de sonda vesical, 20 pacientes reportaron actividades con exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos, principalmente relacionados a las actividades de mecánica automotriz y el sector de transporte.

Determinar la relación entre el tipo de cáncer vesical y la respuesta al tratamiento con Doxorubicina.

CUADRO 8 *Tipo de tratamiento.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| RTU | 111 | 31,6% | 31,6% | 31,6% |
| RTU + BCG | 64 | 18,4% | 18,4% | 50,0% |
| RTU + QT | 175 | 50,0% | 50,0% | 100,0% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

Según las historias clínicas, 111 pacientes fueron sometidos a resección transuretral (RTU) únicamente, 64 pacientes con RTU más la terapia del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y finalmente, 175 pacientes con RTU más quimioterapia (QT).

CUADRO 9 *Pruebas de chi-cuadrado de Pearson entre tipo de tratamiento y la recidiva.*

| | Valor | gl | Sig. asintótica (2 caras) |
|------------------------------|-------------------|-----------|----------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | ,320 ^a | 2 | ,852 |
| Razón de verosimilitud | ,322 | 2 | ,851 |
| Asociación lineal por lineal | ,302 | 1 | ,583 |
| N de casos válidos | 350 | | |

Las pruebas de chi cuadrado entre el tipo de tratamiento y la reincidencia del cáncer demuestra que no existe relación de dependencia entre las variables (sig. = 0,852). Esto significa que no existen diferencias en el nivel de efectividad de los tratamientos, es decir que todos demuestran la misma eficacia.

CUADRO 10 *Pruebas de chi-cuadrado de Pearson entre tipo tratamiento y estado del paciente.*

| | Valor | gl | Sig. asintótica (2 caras) |
|------------------------------|--------------------|-----------|----------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 4,600 ^a | 2 | ,100 |
| Razón de verosimilitud | 4,644 | 2 | ,098 |
| Asociación lineal por lineal | 3,097 | 1 | ,078 |
| N de casos válidos | 350 | | |

De manera similar se corrobora la independencia entre el tipo de tratamiento y el estado del paciente. Esto significa que el estado del paciente no depende del tipo de tratamiento, es decir que todos los tratamientos tienen el mismo resultado en el estado del paciente.

CUADRO 11 *Tipo histológico.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Urotelial | 212 | 60,5% | 60,5% | 60,5% |
| Transicionales | 60 | 17,1% | 17,1% | 77,6% |
| Carcinoma papilar | 69 | 19,7% | 19,7% | 97,4% |
| Plasmocitoide | 10 | 2,6% | 2,6% | 100,0% |
| Total | 350 | 100,0 | 100,0 | |

Sobre, el tipo histológico de los pacientes, según las historias clínicas, 212 pacientes presentaron carcinomas uroteliales, 60 pacientes con carcinoma de células transicionales, 69 pacientes con carcinomas papilares y finalmente con menor frecuencia, 10 pacientes con una variedad rara y agresiva de carcinoma, esto es el carcinoma plasmocitoide.

CUADRO 12 *Estado del paciente.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| VIVO | 207 | 59,2% | 59,2% | 59,2% |
| FALLECIDO | 143 | 40,8% | 40,8% | 100,0% |
| Total | 350 | 100,0 | 100,0 | |

Del total de 350 historias clínicas, 207 pacientes permanecían vivos al momento del levantamiento de datos, mientras que 143 se reportaron fallecidos.

Determinar la recidiva de los cánceres superficiales de vejiga posterior a la quimioterapia intravesical con Doxorrubicina.

CUADRO 13 *Recurrencia/recidiva.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Si | 147 | 42,1% | 42,1% | 42,1% |
| No | 203 | 57,9% | 57,9% | 100,0% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

Luego de la instilación con doxorrubicina, 147 pacientes reportaron recidiva en el cáncer, mientras que 203 no tuvieron recurrencia.

CUADRO 14 *Tiempo de recurrencia.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Sin recidiva | 203 | 56,6% | 56,6% | 56,6% |
| 3 M | 24 | 6,6% | 6,6% | 63,2% |
| 6 M | 10 | 2,6% | 2,6% | 65,8% |
| 12 M | 56 | 15,8% | 15,8% | 81,6% |
| 24 M | 29 | 7,9% | 7,9% | 89,5% |
| 36 M | 15 | 3,9% | 3,9% | 93,4% |
| 48 M | 23 | 6,6% | 6,6% | 100,0% |
| Total | 350 | 100% | 100% | |

El cuadro 14 muestra que 203 pacientes no presentaron recurrencia. De los 147 pacientes que tuvieron recidiva, 56 pacientes mostraron recidiva a los 12 meses con una representación del 15,8% del total de historias clínicas. No obstante, hubo una proporción relativamente considerable de 24 pacientes que mostraron recurrencia a los tres meses. A pesar de la recurrencia, cabe destacar que la mayoría de pacientes no mostró recidiva, luego del tratamiento.

CUADRO 15 *Progresión del tumor.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Si | 55 | 15,8% | 15,8% | 15,8% |
| No | 295 | 84,2% | 84,2% | 100,0% |
| Total | 350 | 100,0 | 100,0 | |

Según el análisis de las historias clínicas, de los 350 pacientes, 295 no mostraron progresión del cáncer y una minoría de 55 pacientes si tuvo progresión.

CUADRO 16 *Tiempo de progresión.*

| | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Sin progresión | 295 | 84,2% | 84,2% | 84,2% |
| 3 M | 5 | 1,3% | 1,3% | 85,5% |
| 6 M | 9 | 2,6% | 2,6% | 88,2% |
| 12 M | 9 | 2,6% | 2,6% | 90,8% |
| 24 M | 18 | 5,3% | 5,3% | 96,1% |
| 36 M | 5 | 1,3% | 1,3% | 97,4% |
| 48 M | 9 | 2,6% | 2,6% | 100,0% |
| Total | 350 | 100,0 | 100,0 | |

Observando el tiempo de progresión, una minoría mostró progresión luego de tres meses (5 pacientes; 1,3%), el 2,6% (9 pacientes) continuó con la progresión a los seis meses y en la misma proporción a los 12 meses. La mayoría de pacientes mostró progresión a los 24 meses (5,3%), cinco pacientes mostraron progresión a los 36 meses y finalmente el 2,6% de los pacientes mantuvo progresión a los 48 meses.

CUADRO 17 *Recurrencia/recidiva según el estadio patológico.*

| | | Recurrencia/recidiva | | Total |
|--------------------|-----|----------------------|------------|------------|
| | | SI | NO | |
| Estadio patológico | Ta | 28 | 74 | 101 |
| | Cis | 0 | 14 | 14 |
| | T1 | 120 | 115 | 235 |
| Total | | 147 | 203 | 350 |

El cuadro 17 muestra que la mayor parte de pacientes que mostraron recidiva se encontraban en un estadio T1, lo cual resulta consecuente con la teoría médica. Se puede observar que los carcinomas in situ no presentaron recurrencia.

CUADRO 18 *Pruebas de dependencia entre estadio patológico y la recidiva*

| Pruebas de chi-cuadrado | | | |
|------------------------------|--------------------|-------|---------------------------|
| | Valor | gl | Sig. asintótica (2 caras) |
| Chi-cuadrado de Pearson | 5,815 ^a | 2 | ,050 |
| Razón de verosimilitud | 6,992 | 2 | ,030 |
| Asociación lineal por lineal | 3,966 | 1 | ,046 |
| N de casos válidos | 350 | | |
| Medidas simétricas | | | |
| | | Valor | Aprox. Sig. |
| Nominal por Nominal | Phi | ,277 | ,050 |
| | V de Cramer | ,277 | ,050 |
| N de casos válidos | | 350 | |

Las pruebas de dependencia de chi – cuadrado y de Phi V de Cramer demuestran que existe una dependencia del estadio patológico y la recidiva del cáncer, con valor de significancia de 0,05 en ambos tests, lo que demuestra la dependencia de las variables. Esto significa que el riesgo de recidiva aumenta según el estadio, lo cual es consecuente con la teoría médica.

CUADRO 19 *Recurrencia/recidiva según el grado tumoral.*

| | | Recurrencia/recidiva | | Total |
|---------------|---------|----------------------|------------|------------|
| | | SI | NO | |
| Grado tumoral | GRADO 1 | 92 | 88 | 180 |
| | GRADO 2 | 23 | 9 | 32 |
| | GRADO 3 | 32 | 106 | 138 |
| Total | | 147 | 203 | 350 |

El cuadro 19 muestra la recurrencia según el grado del tumor. Se observa que 92 pacientes de grado uno mostraron recidiva en comparación con 88 que no lo hicieron; 23 pacientes de grado dos mostraron recidiva y nueve no y; finalmente, 32 pacientes de grado III mostraron recidiva y 106 no lo hicieron.

CUADRO 20 *Pruebas de chi-cuadrado entre el grado tumoral y la recidiva del cáncer.*

| | Valor | gl | Sig. asintótica (2 caras) |
|------------------------------|--------------------|----|---------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 8,153 ^a | 2 | ,017 |
| Razón de verosimilitud | 8,444 | 2 | ,015 |
| Asociación lineal por lineal | 5,055 | 1 | ,025 |
| N de casos válidos | 350 | | |

De igual manera las pruebas de dependencia de chi – cuadrado permitieron corroborar la dependencia entre el grado del cáncer y la recurrencia. El valor del estadístico de prueba (0,17), que es inferior al valor de significancia de 0,05 determina una dependencia entre el grado tumoral y la recidiva.

4.2. DISCUSIÓN

Sobre el primer objetivo se pudo concluir en este estudio que, del total de 350 pacientes de la muestra, el 81,6% corresponde a la población masculina (286 pacientes) y 64 que equivale al 18,4% fueron mujeres, lo que permite inferir que una mayor prevalencia de cáncer superficial de vejiga en los hombres, con una relación de 4,45 veces hombres que mujeres, lo que coincide con Saginala et al. (2020) Quienes determinaron que la enfermedad es cuatro veces más común en hombres que en mujeres. Por su parte De la Rosa et al. (2015) identificaron treinta y seis pacientes (72%) varones y 14 (28%) mujeres, con una relación similar a la de este estudio.

El rango etario de mayor frecuencia en esta investigación corresponde a los pacientes de más de 73 años, seguido de los pacientes comprendidos entre 62 y 72, con un porcentaje de 36,8%. Se puede observar en el análisis que los pacientes mayores tienen mayor tendencia a sufrir cáncer superficial de vejiga. En relación a los referentes empíricos, Saginala et al. (2020), encontraron 90% de los diagnósticos de cáncer de vejiga se realizan en personas de 55 años o más y la edad media fue de 59,4 años; Por su parte Reyna-Blanco et al. (2019) categorizaron a los pacientes entre 35 y 76 años, con un promedio de 53 años, con 60% de incidencia en varones.

Respecto a las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo, el 65,8% de las historias clínicas tomadas en la muestra tuvieron un tumor entre 0 y 3 cm y el 34,2% con tumores mayores a tres centímetros. Se observó una mayor localización en la pared lateral izquierda, del total de 350 historias clínicas, 124, que corresponde al 35,5% tuvieron el tumor localizado en esta sección. Del total de historias clínicas de la muestra, 101 pacientes presentaron carcinoma papilar no invasivo (Ta) con el 28,9%. 14 pacientes con carcinoma in situ (Cis) y con mayor frecuencia 235 pacientes con tumor diseminado al tejido conectivo (T1). De los 350 pacientes, 180 fueron de grado I, lo que corresponde al 51,3%, 32 pacientes de grado II, y 138 pacientes de grado III. Sobre, el tipo histológico de los pacientes, según las historias clínicas, 212 pacientes presentaron carcinomas uroteliales, 60 pacientes con carcinoma de células transicionales, 69 pacientes con carcinomas papilares y finalmente con menor frecuencia, 10 pacientes con una variedad rara y agresiva de carcinoma, esto es el carcinoma plasmocitoide. En relación a los referentes empíricos Saginala et al. (2020),

identificaron en su investigación, pacientes de alto grado histológico (62%), de bajo grado (28%) y de bajo potencial maligno (10%)

Como factores de riesgo, según los registros de las historias clínicas, 277 pacientes tuvieron antecedentes de tabaquismo, 53 pacientes fueron portadores previos de sonda vesical, 20 pacientes reportaron actividades con exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos, principalmente relacionados a las actividades de mecánica automotriz y el sector de transporte. En cuanto a los referentes consultados, Witjes et al. (2021), observaron una disminución inmediata del riesgo de cáncer de vejiga en aquellos pacientes que dejaron de fumar. La reducción fue de alrededor del 40 % en 1 – 4 años de dejar de fumar y 60% después de 25 años de dejar de fumar. Sobre el tabaco como factor de riesgo Saginala et al. (2020) señalan que una mayor exposición al humo del tabaco y los riesgos ocupacionales en los hombres puede ayudar a explicar la discrepancia de género cuádruple en la incidencia del cáncer de vejiga.

En cuanto al tercer objetivo, según las historias clínicas, 111 pacientes fueron sometidos a resección transuretral (RTU) únicamente, 64 pacientes con RTU más la terapia del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y finalmente, 175 pacientes con RTU más quimioterapia (QT). Las pruebas de chi cuadrado entre el tipo de tratamiento y la reincidencia del cáncer demuestra que no existe relación de dependencia entre las variables (sig. = 0,852). Esto significa que no existen diferencias en el nivel de efectividad de los tratamientos, es decir que todos demuestran la misma eficacia. De manera similar se corrobora la independencia entre el tipo de tratamiento y el estado del paciente. Esto significa que el estado del paciente no depende del tipo de tratamiento, es decir que todos los tratamientos tienen el mismo resultado en el estado del paciente. Del total de 350 historias clínicas, 207 pacientes permanecían vivos al momento del levantamiento de datos, mientras que 143 se reportaron fallecidos.

Los resultados coinciden en relación a Pino (2015), quien determinó que los protocolos de quimioterapia basados en cisplatino, especialmente el esquema de 4 medicamentos (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) llamado M-VAC, ha sido el que mejores datos tiene respecto a tasas de respuesta, pero con un mal perfil de tolerabilidad. El beneficio de esta intervención se ha visto tanto en tasas de respuesta patológica completa o citorreducción como en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

Sobre el último objetivo, en este trabajo de investigación, 203 pacientes no presentaron recurrencia. De los 147 pacientes que tuvieron recidiva, 56 pacientes mostraron recidiva a los 12 meses con una representación del 15,8% del total de historias clínicas. No obstante, hubo una proporción relativamente considerable de 24 pacientes que mostraron recurrencia a los tres meses. A pesar de la recurrencia, cabe destacar que la mayoría de pacientes no mostró recidiva, luego del tratamiento. Según el análisis de las historias clínicas, de los 350 pacientes, 295 no mostraron progresión del cáncer y una minoría de 55 pacientes si tuvo progresión. Observando el tiempo de progresión, una minoría mostró progresión luego de tres meses (5 pacientes; 1,3%), el 2,6% (9 pacientes) continuó con la progresión a los seis meses y en la misma proporción a los 12 meses. La mayoría de pacientes mostró progresión a los 24 meses (5,3%), cinco pacientes mostraron progresión a los 36 meses y finalmente el 2,6% de los pacientes mantuvo progresión a los 48 meses.

La mayor parte de pacientes que mostraron recidiva se encontraban en un estadio T1, lo cual resulta consecuente con la teoría médica. Se puede observar que los carcinomas in situ no presentaron recurrencia. Las pruebas de dependencia de chi – cuadrado y de Phi V de Cramer demuestran que existe una dependencia del estadio patológico y la recidiva del cáncer, con valor de significancia de 0,05 en ambos tests, lo que demuestra la dependencia de las variables. Esto significa que el riesgo de recidiva aumenta según el estadio, lo cual es consecuente con la teoría. La recurrencia según el grado del tumor. Se observa que 92 pacientes de grado uno mostraron recidiva en comparación con 88 que no lo hicieron; 23 pacientes de grado dos mostraron recidiva y nueve no y; finalmente, 32 pacientes de grado III mostraron recidiva y 106 no lo hicieron.

De igual manera la pruebas de dependencia de chi – cuadrado permitieron corroborar la dependencia entre el grado del tumor y la recurrencia. El valor del estadístico de prueba (0,17), que es inferior al valor de significancia de 0,05 determina una dependencia entre el grado tumoral y la recidiva. En su estudio, Pino (2015) identificó una tasa total de recurrencia del 23%. Las tasas de recurrencia según el grado fueron del 56 % en el Grado 3 y del 0 % en el Grado 1. La tasa de recurrencia fue del 41 % en pacientes con tumores grandes frente al 17 % en aquellos con tumores pequeños; 44 % en aquellos con tumores múltiples en comparación con 18 % en aquellos con tumores solitarios; El 30 % de los tumores en estadio Ta recurrieron y el 21 % de los tumores en estadio T1. La supervivencia libre de recurrencia, libre de progresión y específica de la enfermedad no difirió significativamente entre los

grupos. Las estimaciones de Kaplan-Meier a 10 años para la supervivencia libre de recurrencia, libre de progresión y específica de la enfermedad fueron del 67 %, 84 % y 92 %, respectivamente para el grupo de doxorubicina. El tamaño del tumor predijo la recurrencia ($p = 0,013$) y el grado pronosticó la progresión ($p = 0,004$) con análisis multivariante, lo cual coincide con los hallazgos de esta investigación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

La hipótesis de este estudio fue que la instilación intravesical con doxorubicina tiene un efecto en la disminución de la recidiva de los cánceres superficiales de vejiga. Los resultados de las pruebas de dependencia de chi – cuadrado y de Phi V de Cramer permitieron corroborar la dependencia entre el grado del tumor y la recurrencia y la dependencia del estadio patológico y la recidiva del cáncer con valores de significancia bilateral de 0,050 y 0,017.

Sin embargo, no se demostró dependencia entre el tipo de tratamiento y la reincidencia del cáncer (sig. = 0,852), es decir que se demuestra la eficacia del uso de los tratamientos, particularmente con doxorubicina y la reducción de la recidiva y la progresión del cáncer superficial de vejiga.

Los objetivos planteados para la investigación fueron cumplidos y contrastados con los resultados de los referentes empíricos, sin embargo, las limitaciones de datos dejaron brechas que pueden plantearse para futuras investigaciones.

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones surgen de las conclusiones a las que se arribaron en el estudio, así como de las limitaciones que plantean brechas para futuras investigaciones. Puntualmente se recomienda lo siguiente:

- Realizar un estudio especializado para comprobar la incidencia de los factores de riesgo, principalmente sobre el efecto del tabaquismo en la recurrencia del cáncer superficial de vejiga, con la finalidad de confirmar la hipótesis que la reducción de los niveles de tabaco inciden en los casos de cáncer vesical, para lo cual se recomienda un estudio longitudinal con diseños experimentales.
- Analizar los efectos del uso de doxorubicina en los síntomas clínicos de cardiotoxicidad, considerados como efectos colaterales del uso de este fármaco.
- En vista que se demuestra la reducción de la recidiva y la progresión del cáncer superficial de vejiga, se recomienda protocolizar el uso de doxorubicina para el tratamiento de esta patología en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital (AAFH) (08 de 03 de 2021).
Doxorrubicina. Obtenido de Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital - ONCOLOGÍA: chrome-extension://efaidnbmninnibpcajpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Ffaafh.org.ar%2Fupload1%2FDoxorrubicina%2520PDF.pdf&clen=569927&chunk=true
- Al-Gallab et al. (2009). The Management of Non-Invasive Bladder Tumours with Doxorubicin Intravesical Instillation after Transurethral Resection. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 9(1), 53–58.
- American Cancer Society (AMS). (2020). Treating Bladder Cancer. *AMS*, 1-34.
- Ashley, N., & Poulton, J. (2009). Mitochondrial DNA is a direct target of anticancer anthracycline drugs. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 378, 450-455.
- Babjuk et al. (2018). EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). *European Association of Urology*, 5 - 31.
- Bernal, C. (2010). *Metodología de la Investigación*. Bogotá: Pearson Education.
- Brennan et al. (2000). Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 86, 289–294.
- Cagel et al. (2016). Doxorubicin: nanotechnological overviews from bench to bedside. *Drug Discov Today*. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.005
- Calderillo-Ruiz et al. (2009). Cisplatino y doxorubicina en sarcomas avanzados de partes blandas: esquema de primera línea. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 81, 12-18.
- Carvalho et al. (2009). Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. *Current Medicinal Chemistry*, 16, 3267-3285.
- Cavaletti, G., Alberti, P., & Marmioli, P. (2015). *Chemotherapy induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: an underdiagnosed clinical entity?* Am Soc Clin Oncol Educ Book. doi:https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e553
- Cheng et al. (2005). 7-year follow-up of a randomized prospective controlled trial of adjuvant intravesical doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *International Brazilian Journal of Urology*, 31(3). doi:https://doi.org/10.1590/S1677-55382005000300003

- Comperat et al. (2019). EM, Burger M, Gontero P, et al. Grading of urothelial carcinoma and the new “World Health Organisation Classification of Tumours of the urinary system and male genital organs 2016. *Eur Urol Focus*, 5, 457–466.
- Corral et al. (2018). Tendencias en incidencia y mortalidad por cáncer durante tres décadas en Quito - Ecuador. *Colombia Médica*, 49(1).
doi:<http://dx.doi.org/10.25100/cm.v49i1.3785>
- De la Rosa et al. (2015). Experiencia en el tratamiento de cáncer vesical Experience in the treatment of bladder cancer. *Revista Mexicana de Urología*, 75(2), 58-63.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.uromx.2015.01.001>
- DeGeorge et al. (2017). Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 96(8).
- El-Agamy et al. (2019). Chemotherapy and cognition: comprehensive review on doxorubicin-induced chemobrain. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 84, 1–14.
doi:<https://doi.org/10.1007/s00280-019-03827-0>
- Federle et al. (2017). Filling Defect in Urinary Bladder. En M. Federle (Ed.), *Expertddx: Abdomen and Pelvis* (Vol. Second Edition, págs. 576-581).
doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44287-9.50157-1>
- Hansel et al. (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol*, 63, 321–332.
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2014). *Metodología de la Investigación* (6 ed.). Mc Graw Hill. Obtenido de <http://observatorio.epacartagena.gov.co/wp-content/uploads/2017/08/metodologia-de-la-investigacion-sexta-edicion.compressed.pdf>
- Kamaya et al. (2016). Bladder Carcinoma. En A. Kamaya, J. Wong-You-Cheong, H. Park, & F. Barton (Edits.), *Diagnostic Ultrasound: Abdomen and Pelvis* (págs. 534-537). Elsevier. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37643-3.50121-3>
- Mahdavifar et al. (2016). Epidemiology, incidence and mortality of bladder cáncer and their relationship with the development index in the world. *Asia Pac J Cancer Prev*, 17, 381–386.
- Ministerio de Salud. (2021). *Cáncer Vesical en Personas de 15 años y más*. Obtenido de Guía de Práctica Clínica - Problema de Salud AUGE N°72: <https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/cancer-vesical-en-personas-de-15-anos-y-mas/descripcion-y>

- Silverman et al. (2017). Bladder cancer. En M. Thun, M. Linet, J. Cerhan, C. Haiman, & D. Schottenfeld (Edits.), *Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Sociedad Americana Contra El Cáncer (TM). (2018). *Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020*. Atlanta.
- Sung et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. doi:<https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Sylvester et al. (2004). A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta Ti bladder cancer: a meta analysis of published results of randomized clinical trials. *Journal of Urology*, 171(2), 186–190.
- Tublin et al. (2018). Urinary Bladder Carcinoma Staging. En Tublin, Nelson, Borhani, & Furlan (Edits.), *Imaging in Urology* (págs. 226-239). Elsevier. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54809-0.50061-9>
- Veskimaie et al. (2019). 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? *Eur Urol Oncol*, 626-642.
- Wahl, R. (2020). Imaging Bladder Carcinoma. En *Abeloff's Clinical Oncology* (Vol. (Sixth Edition), págs. 254-283).
- Witjes et al. (2021). European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *European Urology*, 79(1), 82-104. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.055>
- Wong et al. (2018). The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Scientific Reports*, 8, 1129. doi:<https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41598-018-19199-z>

ANEXOS

Anexo A Tabla de recolección de datos

| Paciente | Edad | Sexo | Comorbilidades | Estadío | Grado Tumoral | Tamaño | Doxorrubicina | Puntuación ECOG | Sintomatología asociada | Factores de riesgo |
|----------|------|------|----------------|---------|---------------|--------|---------------|-----------------|-------------------------|--------------------|
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

Anexo B. Autorización



Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2022-0045-FDQ
Guayaquil, 4 de Marzo de 2022

PARA: RONALD ANDRÉS PARDINA SALAZAR
Estudiante de Postgrado de Urología
Universidad de Guayaquil

De mi consideración:

Por medio de la presente, informo a usted que ha sido resuelto factible su solicitud para que pueda realizar su trabajo de investigación: **“RECIDIVA DE LOS CANCERES SUPERFICIALES DE VEJIGA POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL CON DOXORRUBICINA”** presentado Ronald Pardina Salazar, una vez que por medio del memorando N° N° IESS-HTMC-JUTU-2022-0096-M de fecha 16 de Febrero del 2022, firmado por el Espe. Sunny Jo Tsang - Jefe Unidad de Urología, hemos recibido el informe favorable de la misma.

Por lo antes expuesto reitero que puede realizar su trabajo de titulación siguiendo las normas y reglamentos del hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Atentamente,



Escaneado electrónicamente por:
**JAVIER HUMBERTO
CARRILLO UBIDIA**

Espec. Javier Humberto Carrillo Ubidia

**COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO**

Referencias:

- Solicitud

mm



www.iess.gob.ec / @IESSec IESSecu IESSec