



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 007-DETS-IETSI-2026 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL SISTEMA DE BRAQUITERAPIA DE ALTA DOSIS PARA PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO O LOCALMENTE AVANZADO CANDIDATOS A RADIOTERAPIA CON FINALIDAD CURATIVA

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y
EQUIPOS BIOMÉDICOS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Febrero, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
1. Christy Grace Holguín Cordova– Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
2. Consuelo María Josefina Li Sing - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Equipo Técnico evaluador y revisor, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos - IETSI – EsSalud.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Percy Torres Quispe, médico radiooncólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. HNERM – EsSalud.
- José Rodríguez Torreblanca, médico radiooncólogo del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo. HNCASE – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y los consultores en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – EsSalud. Evaluación de la eficacia y seguridad del sistema de braquiterapia de alta dosis para pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado candidatos a radioterapia con finalidad curativa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú. 2026.

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen se elaboró en el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-EsSalud-2021, que a su vez, fue ampliada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-EsSalud-2024, y modificada en su Anexo 1 mediante la Resolución N.º 000329-IETSI-EsSalud-2025.

La presente evaluación fue elaborada en respuesta a dos solicitudes institucionales. La primera corresponde a la NOTA N.º 002666-GRPR-EsSalud-2024, remitida por el Servicio de Radioterapia del Departamento de Oncología Médica y Radioterapia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), a cargo del médico radiooncólogo Percy Torres Quispe. La segunda corresponde al MEMORANDO N.º 000672-GRAAR-EsSalud-2025, emitido por el Servicio de Radioterapia del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo (HNCASE), liderado por el médico radiooncólogo José Rodríguez Torreblanca. Ambos especialistas participaron en las reuniones técnicas sostenidas con el equipo del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) y solicitaron la evaluación del Sistema de Braquiterapia de Alta Tasa de Dosis (HDR, por sus siglas en inglés) con el propósito de determinar su incorporación formal en el Petitorio Institucional de Dispositivos Médicos de EsSalud.

Durante las reuniones técnicas, los especialistas señalaron que la braquiterapia HDR constituye un componente ampliamente utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata debido a su capacidad para administrar dosis altas y precisas de radiación en el interior de la glándula prostática, lo que permite obtener un control tumoral adecuado con un perfil aceptable de toxicidad. En esta modalidad, la fuente radiactiva se introduce temporalmente a través de aplicadores intracavitarios y es retirada pocos minutos después, limitando la exposición de órganos adyacentes como la vejiga y el recto. Según la información presentada por los especialistas, esta tecnología representa una opción terapéutica relevante en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado y ha sido ampliamente utilizada en diversos centros oncológicos a nivel internacional como parte de esquemas de monoterapia o de tratamiento combinado con radioterapia externa.

En relación con la validez de la solicitud, ambos hospitales informaron que sus equipos de braquiterapia fueron adquiridos y puestos en funcionamiento antes de la creación del IETSI, lo que significa que nunca pasaron por un proceso formal de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS). El HNERM indicó que su sistema de braquiterapia HDR, instalado en 2015, se encuentra al final de su vida útil y ya no es operable, mientras que el HNCASE reportó que su equipo adquirido aproximadamente en 2009 presenta

obsolescencia tecnológica y no cuenta con especificaciones técnicas actualizadas, por lo que ya no puede ser utilizado. Esta situación impide el uso clínico de la braquiterapia HDR para cualquier enfermedad oncológica, incluida la población con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado.

Los especialistas aclararon que, a diferencia de lo que ocurre en cáncer de cuello uterino y endometrio localmente avanzado¹, donde la ausencia de braquiterapia imposibilita cualquier opción curativa, en el caso del cáncer de próstata la institución aún cuenta con la disponibilidad de radioterapia externa de haz externo (EBRT, por sus siglas en inglés), lo que ofrece una alternativa terapéutica válida para esta población. No obstante, mencionaron que, la braquiterapia HDR continúa siendo considerada una herramienta potencialmente beneficiosa en esta población, ya sea como tratamiento exclusivo o como parte de esquemas combinados destinados a mejorar el control tumoral, reducir la duración total del tratamiento o disminuir la exposición innecesaria de tejidos adyacentes, previniendo complicaciones principalmente a nivel del sistema gastrointestinal y/o genitourinario.

En este contexto se definió como tecnología evaluada la Braquiterapia HDR, mientras que el comparador para esta población corresponde a la EBRT actualmente disponible en los establecimientos de EsSalud. La población de interés está formada por pacientes adultos con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado que son candidatos a tratamiento radioterápico. De esta manera quedó validada la pregunta PICO correspondiente, en concordancia con las necesidades expresadas por los especialistas de ambos hospitales.

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, candidatos a radioterapia con finalidad curativa.
I	Braquiterapia de alta tasa de dosis, utilizada como monoterapia o combinada con radioterapia externa.
C	Radioterapia externa de haz externo.
O	Eficacia • Sobrevida global. • Sobrevida libre de progresión. Seguridad • Complicaciones periprocedimentales (p.ej. sangrado). • Eventos adversos gastrointestinales. • Eventos adversos genitourinarios. • Otros eventos adversos.

¹ La ETS sobre el uso de braquiterapia HDR ha sido desarrollado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 006-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú. 2026.

	Calidad de vida Otros desenlaces • Duración del procedimiento. • Necesidad de tratamientos adicionales o retratamientos.
--	--

P=población; I=intervención; C=comparador; O=*outcome* o desenlace. (Elaboración propia)

II. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de próstata constituye la neoplasia sólida más frecuente en varones a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad por cáncer masculino (Sung et al. 2021; Zhang et al. 2023; Schafer et al. 2025). En 2022, se estimaron más de 1 450 000 mil casos nuevos y casi 470 000 muertes, lo que refleja una carga significativa que ha sido atribuida al envejecimiento poblacional y a factores genéticos, hormonales y ambientales (Schafer et al. 2025). En 2019, en América Latina, entre los varones de 55 años o más, la incidencia media del cáncer de próstata fue de 344 casos por 100 000, con 67 110 muertes registradas y una mortalidad media de 210 por 100 000. La carga total de enfermedad alcanzó 1 120 709 Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs, por sus siglas en inglés), de los cuales el 91.7% correspondió a años de vida perdidos (YLL, por sus siglas en inglés) (Guzman-Esquivel et al. 2023). Asimismo, en la región se proyecta que la mortalidad por cáncer de próstata aumentará alrededor del 41% entre 2020 y 2030, pasando de 61 518 a 86 729 muertes anuales, con incrementos similares en Sudamérica (+40.5%), Centroamérica (+40.4%) y el Caribe (+44.7%) (Schafer et al. 2025; Torres-Román et al. 2024). En el Perú, el cáncer de próstata constituye la neoplasia más frecuente en varones, con aproximadamente 8 500 casos nuevos por año según estimaciones del 2022 (World Health Organization 2022). Asimismo, representa la segunda causa de mortalidad por cáncer en el país, con una tasa de 10.5 muertes por cada 100 000 habitantes al año (World Health Organization 2022).

El cáncer de próstata localizado se define como la enfermedad confinada exclusivamente a la glándula prostática, correspondiente a los estadios T1-T2, con ganglios linfáticos regionales negativos (N0) y sin metástasis a distancia (M0), en la clasificación TNM, lo que implica ausencia de extensión extracapsular, compromiso ganglionar regional o metástasis a distancia (American Cancer Society 2025). En la era del tamizaje con antígeno prostático específico (PSA), este estadio representa la forma de presentación más frecuente, estimándose que aproximadamente entre el 70% y 80% de los pacientes son diagnosticados en fase localizada (Correa et al. 2024). Las opciones terapéuticas estándar para el cáncer de próstata localizado incluyen la vigilancia activa y el tratamiento de toda la glándula mediante prostatectomía radical o radioterapia con intención curativa (Faiella et al. 2024).

Asimismo, si bien una parte importante de los casos de cáncer de próstata, se diagnostica en etapas tempranas, al menos un 20% se presenta como enfermedad localmente avanzada (Zajdlewicz et al. 2017), por extensión extraprostática y/o invasión

de vesículas seminales (T3-T4, N0 y M0) (Adefehinti et al. 2025; Mottet et al. 2021; American Cancer Society 2025). El tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado tiene como objetivo erradicar la enfermedad o mantenerla bajo control, según el grado de extensión tumoral (Adefehinti et al. 2025). Las principales opciones terapéuticas incluyen la EBRT combinada con terapia hormonal, en algunos casos asociada a braquiterapia HDR o a implantes permanentes de semillas; la terapia hormonal como tratamiento único, ocasionalmente combinada con quimioterapia con docetaxel; la prostatectomía radical, generalmente acompañada de radioterapia o terapia hormonal; y, en situaciones seleccionadas, la conducta expectante (Adefehinti et al. 2025; Bibault et al. 2025).

Diversos estudios internacionales han explorado el uso de la radioterapia como una de las modalidades terapéuticas empleadas en el manejo del cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, con el objetivo de optimizar el control local (Delouya et al. 2017; Yilmaz, Aksu, and Dillioglugil 2015; Greco et al. 2019; Bolla et al. 2019). Desde el punto de vista tecnológico, la braquiterapia puede administrarse como braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) o HDR en el contexto de la población de interés (Mäkelä et al. 2024; Hudson et al. 2024; King et al. 2021; Masson, Persad, and Bahl 2012; Hoskin et al. 2024). En los esquemas LDR se emplean fuentes de menor actividad que permanecen fijas dentro del aplicador durante varias horas o días, lo que generalmente requiere hospitalización y aislamiento; en cambio, en HDR se utiliza un sistema de *afterloading* remoto con una fuente de alta actividad (habitualmente Ir-192) que se introduce y retira del aplicador en pocos minutos por fracción, permitiendo tratamientos ambulatorios (Stish et al. 2018; Mendez and Morton 2018). La literatura disponible reporta su uso tanto como monoterapia, así como en combinación con EBRT a modo de refuerzo dosimétrico (King et al. 2021; Hoskin et al. 2024).

Para el cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, la EBRT constituye una alternativa ampliamente utilizada y disponible en EsSalud. La EBRT es una modalidad de tratamiento local en la que la radiación se administra desde una máquina externa que dirige haces de alta energía hacia el tumor, permitiendo tratar una región anatómica específica sin irradiar todo el cuerpo. Para su aplicación, se emplean distintos tipos de haces, principalmente fotones, y sistemas de planificación basados en imágenes (como tomografía, resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones), que permiten conformar la dosis al volumen tumoral mediante técnicas como la radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) o la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Estos enfoques buscan maximizar la dosis en el tumor y reducir la exposición de tejidos sanos circundantes, aunque la dosis total administrable suele estar condicionada por la irradiación inevitable de estructuras normales adyacentes (National Cancer Institute 2025).

Pese a la disponibilidad de EBRT, los especialistas de EsSalud señalan que la combinación de EBRT con braquiterapia HDR puede permitir alcanzar dosis

biológicamente efectivas más altas² y, en determinados casos, mejorar el control tumoral especialmente en pacientes con esta condición. En la práctica institucional actual, los establecimientos solicitantes no cuentan con sistemas operativos de braquiterapia HDR debido a que los equipos previamente instalados han superado su vida útil y se encuentran obsoletos o inoperativos. Esta situación limita la disponibilidad de esta modalidad terapéutica, aunque los pacientes con cáncer de próstata aún pueden recibir EBRT, lo que constituye una opción terapéutica válida. Sin embargo, según los especialistas, la ausencia de braquiterapia HDR restringe la posibilidad de ofrecer esquemas combinados que permitirían alcanzar dosis más altas con precisión milimétrica, lo que podría beneficiar a los pacientes con menor número de sesiones, menor tasa de toxicidad y mejor uso de recursos en el sistema de salud. Los especialistas explican que la falta de esta tecnología limita la posibilidad de optimizar los resultados clínicos para los pacientes con la condición de interés.

Con el propósito de superar estas limitaciones, los servicios de radioterapia del HNERM y del HNCASE han solicitado la incorporación de un sistema de braquiterapia HDR. Según los solicitantes, este sistema emplea una fuente de radiación guiada por un *afterloader* computarizado, complementada por software de planificación tridimensional que permite modelar de manera precisa la distribución de dosis y minimizar la exposición de órganos de riesgo. Estos dispositivos utilizan agujas intersticiales insertadas de manera transperineal bajo guía ecográfica o tomográfica y permiten una administración de dosis altamente localizada en tiempos cortos de tratamiento. En comparación con la EBRT, la braquiterapia HDR posibilita administrar dosis por fracción más elevadas directamente en el volumen tumoral, con un gradiente de dosis muy pronunciado que limita la irradiación de órganos adyacentes, algo que no es alcanzable con EBRT sin incrementar de manera relevante la toxicidad, lo que podría traducirse en mejores tasas de control local, manteniendo un perfil de seguridad aceptable en la población de interés.

En el Perú, el sistema de braquiterapia HDR cuenta con autorización sanitaria vigente por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). El detalle del registro sanitario correspondiente se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2: Registro Sanitario DIGEMID

Nombre	Nº registro	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
FLEXITRON HDR	DBC0516E	ROCA S.A.C	NUCLETRON B.V.	PAISES BAJOS	11-09-2027
FLEXITRON WITH ITS ACCESSORIES, MARCA: ELEKTA	DBC1240E	ROCA S.A.C	NUCLETRON B.V.	PAISES BAJOS	24-09-2030

² Se refiere a que el tratamiento logra un mayor efecto sobre las células tumorales, no solo por aumentar la cantidad total de radiación, sino por administrarla de forma más concentrada y precisa en el tumor, lo que incrementa su capacidad para controlar la enfermedad sin aumentar de manera proporcional el daño a los tejidos sanos.

BRAVOS AFTERLOADER SYSTEM.	DBC0725E	GLOBAL HEALTHCARE SOLUTIONS PERU S.A.C.	VARIAN MEDICAL SYSTEMS INC	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	20-08- 2029
---	----------	--	----------------------------------	---------------------------------	----------------

Este documento presenta la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de la braquiterapia HDR, ya sea como monoterapia o en combinación con EBRT, en comparación con la EBRT solamente, en pacientes adultos con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado que son candidatos a tratamiento radioterápico, en el contexto de atención de EsSalud.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de la braquiterapia HDR, utilizada como monoterapia o en combinación con EBRT, en comparación con la EBRT, en pacientes adultos con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, candidatos a radioterapia con finalidad curativa, conforme a los criterios establecidos en la pregunta PICO del presente dictamen. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos bibliográficas PubMed, The Cochrane Library y LILACS. De igual forma, esta búsqueda fue complementada por una búsqueda manual en Google, revisando las primeras 10 páginas de resultados para cada una de las siguientes combinaciones de términos: “prostate cancer” AND “clinical practice guidelines”, “cáncer de próstata” AND “guías de práctica clínica”, “brachytherapy” AND “prostate cancer” AND “health technology assessment”, “braquiterapia” AND “cáncer de próstata” AND “evaluación de tecnologías sanitarias”. Estas combinaciones tuvieron como finalidad identificar guías de práctica clínica (GPC) y ETS pertinentes al uso de braquiterapia HDR, como monoterapia o en combinación con EBRT, en el tratamiento con finalidad curativa del cáncer de próstata localizado o localmente avanzado.

Además, se realizó una búsqueda en las páginas web de instituciones dedicadas a la elaboración de ETS y GPC, incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Haute Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda dirigida de GPC relevantes en los portales web de las principales sociedades científicas internacionales en oncología urológica y

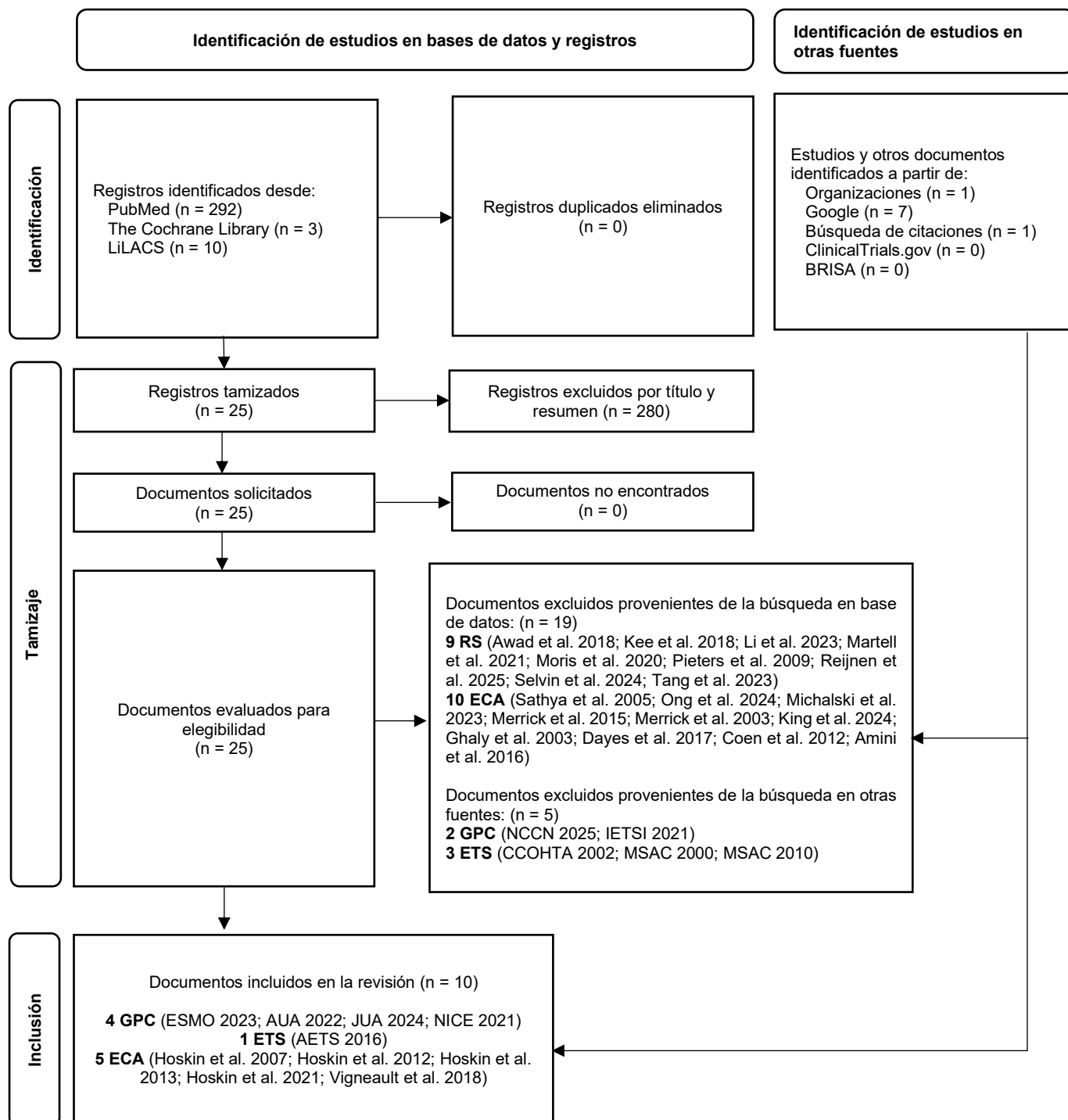
radioterapia, tales como la *European Association of Urology* (EAU), la *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO), la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO), la *American Brachytherapy Society* (ABS) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Finalmente, se llevó a cabo una búsqueda de estudios clínicos en curso o no finalizados en los registros de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP).

Los términos utilizados en las estrategias de búsqueda en las bases de datos, así como los resultados obtenidos, se detallan en las Tablas 1 a 3 del ANEXO A. La selección de estudios incluidos en esta evaluación se realizó en dos fases. En la primera fase, los registros recuperados fueron evaluados por título y resumen de forma independiente y ciega por dos revisores, utilizando el aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). En la segunda fase, se efectuó una revisión a texto completo de los estudios preseleccionados por un evaluador. Se priorizó la inclusión de GPC que emitieran recomendaciones explícitas para la población objetivo, así como ETS que cumplieran con los componentes definidos en la pregunta PICO. Además, se consideraron revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), así como ECA individuales. En caso de no identificarse evidencia comparativa directa entre la intervención y el comparador definidos en la PICO, se decidió incluir estudios de un solo grupo (ensayos prospectivos o estudios observacionales) que evaluaran la intervención o el comparador de forma aislada, con el propósito de describir sus resultados de efectividad y seguridad preliminar. El diagrama de flujo con las etapas del proceso de selección y los estudios finalmente incluidos se presenta en la Figura 1.

Los documentos seleccionados para su inclusión fueron sometidos a una evaluación crítica de su calidad metodológica. Para las GPC, se utilizó el instrumento AGREE II, considerando únicamente los dominios 3 y 6. En el caso de las RS con MA de ECA, se aplicó la herramienta AMSTAR 2, y para los ECA individuales se utilizó la herramienta Cochrane RoB 1. El desarrollo de estas herramientas para cada estudio se presenta de manera narrativa en la sección de análisis de evidencia.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias; RS: Revisiones sistemáticas; ECA: Ensayos clínicos; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ESMO: *European Society for Medical Oncology*; AUA: *American Urological Association*; JUA: *Japanese Urological Association*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; IETSI: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación; AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; CCOHTA: *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*; MSAC: *Medicare Services Advisory Committee*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

Luego del proceso sistemático de búsqueda, selección de la evidencia disponible, se incluyeron un total de seis documentos relevantes para la presente ETS. Estos correspondieron a cuatro GPC, ESMO (Fizazi and Gillessen 2023), AUA (Eastham et al. 2022), JUA (Kohjimoto et al. 2024) y NICE (NICE 2021), una ETS (AETS 2016) y cinco ECA (Vigneault et al. 2018; Hoskin et al. 2007; Hoskin et al. 2012; Hoskin et al. 2021; Hoskin et al. 2013), los cuales constituyeron la base del análisis crítico.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Guías de Práctica Clínica

La guía elaborada por la *Japanese Urological Association* (JUA) (Kohjimoto et al. 2024) tuvo como objetivo actualizar y sistematizar las recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata, incluyendo la enfermedad localizada y localmente avanzada, con el propósito de orientar la práctica clínica basada en evidencia. Para su desarrollo, la guía fue elaborada conforme al *Manual for Guideline Development* del sistema Minds (*Medical Information Network Distribution Service*), versión 2020 (v3.0) (Minds 2020), documento publicado originalmente en idioma japonés³. Según se declara en el documento, el proceso incluyó la participación de miembros seleccionados de múltiples sociedades científicas y organizaciones relacionadas, entre ellas la *Japan Radiological Society*, la *Japanese Society for Radiation Oncology*, la *Japanese Society of Pathology*, el *Japan Council for Quality Health Care* y un grupo de representantes de pacientes. El desarrollo de la GPC se basó en RS para fundamentar recomendaciones correspondientes a 14 preguntas clínicas (*clinical questions*, CQs). Las búsquedas de literatura fueron realizadas en las bases de datos de PubMed y *Igaku Chuo Zasshi* (ICHUSHI). El marco temporal de estas búsquedas se definió entre el 1 de septiembre de 2010 y el 31 de agosto de 2020, y se complementó con la búsqueda manual de literatura adicional cuando fue considerado necesario. Las recomendaciones finales fueron adoptadas mediante votación por un panel de 24 miembros del grupo elaborador de la GPC.

En relación con las recomendaciones de relevancia para la presente ETS, esta GPC no formula recomendaciones explícitas ni graduadas que respalden el uso de braquiterapia HDR como monoterapia ni combinada con EBRT en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. En el documento, la modalidad HDR se menciona principalmente en declaraciones generales y de descripciones narrativas sobre estrategias de radioterapia interna, sin asignación de fuerza de recomendación ni nivel

³ Para la gradación de la evidencia y la formulación de recomendaciones, este sistema clasifica la fuerza de la evidencia en cuatro niveles (A: fuerte, B: moderada, C: débil, D: muy débil) y define el nivel de la recomendación en categorías que van desde “fuertemente recomendada” hasta “fuertemente no recomendada”. El nivel final de cada recomendación se determinó mediante votación del panel, considerándose una recomendación fuerte cuando más del 80% de los miembros votaron en la misma dirección, y una recomendación débil cuando, sin alcanzarse dicho umbral, más del 80% se concentró en una tendencia común; en ausencia de consenso, se realizaron rondas adicionales de discusión y votación.

de evidencia, por lo que dichas menciones deben interpretarse como descripciones del uso clínico aceptado y no como recomendaciones formales. Para cáncer de próstata localizado, la guía reconoce múltiples estrategias terapéuticas con intención curativa, entre ellas la vigilancia activa, la prostatectomía radical, la EBRT y la braquiterapia (en modalidades LDR y HDR). No obstante, estas opciones se presentan sin recomendaciones comparativas explícitas ni jerarquización de preferencia entre EBRT y braquiterapia HDR basada en evidencia graduada. En consecuencia, para esta población, la GPC no proporciona recomendaciones formales que permitan sustentar una preferencia institucional por el uso de HDR, ya sea como tratamiento exclusivo o combinado.

En este contexto, la única recomendación formal relacionada con braquiterapia corresponde a la CQ10, dirigida a pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, en la cual se evalúa la terapia trimodal con braquiterapia LDR combinada con EBRT y hormonoterapia, frente a EBRT más hormonoterapia, emitiéndose una recomendación débil a favor del uso de terapia trimodal, sustentada en evidencia de fuerza moderada (nivel B). La evidencia de sustento de esta recomendación corresponde a 8 documentos citados, entre ellas dos publicaciones del ECA ASCENDE-RT (Morris et al. 2017; Rodda, Morris, et al. 2017), y otros seis estudios observacionales (Lee et al. 2018; Luo et al. 2018; Johnson et al. 2017; Kishan et al. 2018; Sandler et al. 2018; Tanaka et al. 2019). Todos estos estudios tuvieron como finalidad sustentar el uso de la terapia trimodal basada en EBRT + hormonoterapia + braquiterapia LDR; y ninguno respondió directamente a la comparación de interés definida en la PICO institucional por lo que no fueron considerados para el presente análisis.

Para la población con cáncer de próstata localmente avanzado, la guía no emite recomendaciones formales, graduadas y basadas en RS sobre el uso de braquiterapia, ni en modalidad LDR ni HDR. En este grupo, la GPC se limita a describir opciones terapéuticas que incluyen la EBRT asociada a hormonoterapia concomitante, la prostatectomía radical asociada a disección ganglionar extendida, la braquiterapia LDR como parte de terapia trimodal con EBRT y hormonoterapia, la braquiterapia HDR combinada con EBRT con o sin hormonoterapia, y la terapia hormonal como alternativa en pacientes con expectativa de vida menor de 10 años, sin asignación explícita de fuerza de recomendación ni nivel de evidencia para estas modalidades.

En la CQ7, la GPC establece que para el tratamiento primario para pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o de alto riesgo, no es posible establecer la superioridad o inferioridad del tratamiento quirúrgico frente a la radioterapia asociada a hormonoterapia. En consecuencia, señala que la elección terapéutica debe realizarse considerando la condición de la enfermedad y del paciente, así como sus circunstancias y preferencias, sin hacer mayores precisiones, y sin emitir una recomendación a favor de una estrategia específica (Nivel de recomendación: Ninguno⁴; Fuerza de evidencia:

⁴ La GPC no detalla los motivos de ausencia de nivel de recomendación para esta CQ específica.

Débil [nivel C]). No obstante, esta recomendación se circunscribe a la comparación entre abordaje quirúrgico versus radioterapia con hormonoterapia, y no evalúa ni compara modalidades de radioterapia, incluyendo braquiterapia LDR o HDR, por lo que su relevancia para la presente ETS se limita a caracterizar el espectro de alternativas terapéuticas consideradas por la guía para cáncer de próstata localmente avanzado, sin aportar evidencia directa sobre la intervención de interés.

En cuanto a la relevancia de las recomendaciones de JUA desde la perspectiva de la pregunta PICO institucional de EsSalud, si bien la guía reconoce la braquiterapia, incluida la modalidad HDR, como parte del arsenal terapéutico para el manejo del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, lo hace principalmente a través de descripciones generales y esquemas de manejo, y no formula recomendaciones explícitas sobre el uso de la braquiterapia HDR (como monoterapia o combinada con EBRT). Asimismo, cuando la guía desarrolla recomendaciones sobre el uso de braquiterapia, estas se centran en la modalidad LDR, lo que limita la aplicabilidad directa de sus conclusiones a la tecnología específica en evaluación. En consecuencia, aunque la GPC valida conceptualmente el rol de la braquiterapia dentro del tratamiento curativo del cáncer de próstata, no hace recomendaciones, ni permite atribuir de manera específica los beneficios observados en términos de eficacia, seguridad o calidad de vida al uso de sistemas HDR, ni establecer si estos superan, igualan o difieren clínicamente de los resultados obtenidos con EBRT sola.

Desde el punto de vista metodológico, respecto al Dominio 3 (Rigor en la elaboración) de la herramienta AGREE II, la GPC de la JUA muestra fortalezas al declarar el uso de RS de la literatura, la formulación de preguntas clínicas estructuradas y la aplicación de un sistema explícito para graduar la fuerza de las recomendaciones y la certeza de la evidencia. No obstante, existe falta de una descripción detallada de los criterios de selección de estudios. Asimismo, aunque se describe un proceso de consenso y votación, no se explicita un mecanismo formal de actualización futura de la guía. En cuanto al Dominio 6 (Independencia editorial) del AGREE II, la GPC presenta un cumplimiento adecuado. El documento declara que el financiamiento para el desarrollo de la guía fue cubierto íntegramente por la propia JUA, sin participación de fuentes externas, y establece explícitamente que los miembros con conflictos de interés financieros o académicos no participaron en la votación de las preguntas clínicas relevantes. Estos mecanismos contribuyen a minimizar el riesgo de influencia indebida del financiador o de intereses individuales en la formulación de las recomendaciones.

En síntesis, la GPC de la JUA, reconoce la radioterapia, incluyendo EBRT y braquiterapia, como parte integral del tratamiento curativo del cáncer de próstata localizado y localmente avanzado. No obstante, si bien la braquiterapia HDR es mencionada en el documento como una opción dentro de determinados esquemas terapéuticos, esta no es abordada en el contexto de una recomendación formal, graduada y sustentada en evidencia. La única recomendación explícita relacionada con braquiterapia corresponde a pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo,

en quienes se recomienda de manera débil el uso de braquiterapia LDR como parte de un esquema trimodal combinado con EBRT y hormonoterapia, sustentado en evidencia de certeza moderada. En consecuencia, la pertinencia de esta GPC para sustentar una decisión institucional orientada a la implementación o financiamiento de sistemas de braquiterapia HDR frente a EBRT es limitada, dado que la guía no establece recomendaciones comparativas directas alineadas con la PICO institucional ni discrimina de manera suficiente la modalidad tecnológica HDR en su desarrollo. Por ello, esta GPC debe interpretarse principalmente como un marco de referencia del estándar terapéutico general, más que como evidencia suficiente para justificar, de manera independiente y sin análisis complementarios, la adopción de sistemas de braquiterapia HDR en el contexto institucional de EsSalud.

La guía elaborada por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Fizazi and Gillesen 2023) tuvo como objetivo actualizar las recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata, con énfasis en la intensificación del tratamiento y el uso de nuevos agentes sistémicos. El documento corresponde a una actualización de la GPC ESMO previamente publicada en el 2020 (Parker et al. 2020), y se centra principalmente en enfermedad de alto riesgo, localmente avanzada y enfermedad metastásica. La guía fue desarrollada por el *ESMO Guidelines Committee*, y se basa en la incorporación de evidencia clínica relevante citada en el documento identificada a través de búsquedas sistemáticas de evidencia (sin mencionar en qué bases de datos ni el horizonte temporal), empleando un sistema explícito para graduar la evidencia y la fuerza de las recomendaciones mediante la clasificación ESMO (niveles de evidencia I-V⁵ y grados de recomendación A-C⁶). La producción de la guía fue financiada íntegramente por ESMO, sin financiamiento externo, y el documento declara los potenciales conflictos de interés de los autores, aunque sin especificar medidas para mitigarlos.

En relación con la población con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, la GPC de ESMO aborda el manejo de la enfermedad localmente avanzada de muy alto riesgo y M0, definiendo este grupo como pacientes con enfermedad N1 o con al menos dos factores de alto riesgo (T3-T4, PSA >40 ng/ml o Gleason 8-10⁷). Para esta población, la guía emite recomendaciones explícitas a favor del uso de EBRT

⁵ El nivel I corresponde a evidencia proveniente de al menos un ensayo clínico aleatorizado de gran tamaño y adecuada calidad metodológica, o de metaanálisis de ensayos aleatorizados bien conducidos sin heterogeneidad; los niveles II a V abarcan progresivamente estudios con mayor riesgo de sesgo, incluyendo ensayos aleatorizados de menor calidad o con heterogeneidad (nivel II), estudios de cohortes prospectivos (nivel III), estudios observacionales retrospectivos o de casos y controles (nivel IV), y estudios sin grupo control, reportes de casos u opiniones de expertos (nivel V).

⁶ La fuerza de la recomendación A indica fuerte evidencia de eficacia con beneficio clínico sustancial y recomendación firme; B evidencia fuerte o moderada con beneficio clínico limitado y recomendación general; C evidencia insuficiente o balance beneficio-riesgo desfavorable (uso opcional); D evidencia moderada en contra de la eficacia o por desenlaces adversos (generalmente no recomendado); y E evidencia fuerte en contra de la eficacia o por efectos adversos (nunca recomendado).

⁷ Sistema histopatológico que evalúa la agresividad del cáncer de próstata a partir del grado de diferenciación de las células tumorales observadas en la biopsia. Un Gleason de 8 a 10 indica un tumor altamente agresivo, con mayor probabilidad de crecimiento rápido, diseminación y peor pronóstico.

combinada con terapia de deprivación androgénica (ADT) y abiraterona más prednisona, basadas en evidencia de nivel I y con grado de recomendación B. Esta recomendación se sustenta principalmente en los resultados del ECA fase III, STAMPEDE (Attard et al. 2022) que evaluó si la adición de abiraterona más prednisona, con o sin enzalutamida, al tratamiento estándar con ADT, con o sin EBRT, mejora los desenlaces en hombres con cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo. Por lo tanto, este ensayo no aporta evidencia sobre el uso de braquiterapia, por lo que no es informativo para comparar EBRT frente a braquiterapia, ni para atribuir efectos clínicos a modalidades de radioterapia interna.

Desde la perspectiva de la intervención de interés de la presente ETS, la GPC de ESMO no emite recomendaciones sobre el uso de braquiterapia en modalidad LDR o HDR, ni como monoterapia ni en combinación con EBRT, para pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. La braquiterapia no es abordada como una estrategia terapéutica evaluada dentro del cuerpo de recomendaciones, y no se asignan niveles de evidencia ni grados de recomendación relacionados con esta modalidad. En consecuencia, la guía se limita a recomendar EBRT como modalidad de radioterapia, siempre en combinación con tratamiento sistémico intensificado en los grupos de mayor riesgo, sin discutir alternativas de radioterapia interna. Asimismo, la evidencia que sustenta las recomendaciones de ESMO para enfermedad localmente avanzada de alto o muy alto riesgo no responde directamente a la comparación definida en la PICO institucional, dado que no se evalúa EBRT frente a braquiterapia HDR, ni se presentan comparaciones entre modalidades de radioterapia.

Desde el punto de vista metodológico, en relación con el Dominio 3 (Rigor en la elaboración) del AGREE II, la GPC de ESMO muestra fortalezas claras al utilizar un sistema explícito de gradación de la evidencia, y seguir un proceso sistemático explícito sustentado en un estándar metodológico propio. No obstante, presenta algunos vacíos metodológicos como la ausencia de mención a las bases de datos consultadas para la búsqueda de evidencia, ni criterios detallados de selección de estudios. En cuanto al Dominio 6 (Independencia editorial) del AGREE II, la GPC de ESMO presenta un cumplimiento adecuado. El documento declara explícitamente que no se recibió financiamiento externo para la elaboración de la guía y que los costos de producción fueron cubiertos por ESMO. Asimismo, se reportan de forma transparente los conflictos de interés de los autores; sin embargo, el documento no describe mecanismos específicos orientados a mitigar el potencial impacto de dichos conflictos en la formulación de las recomendaciones, lo que limita la evaluación del grado en que estos pudieron influir.

En síntesis, la GPC de la ESMO emite recomendaciones claras y basadas en evidencia de alta calidad para el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado de muy alto riesgo, priorizando el uso de EBRT combinada con intensificación sistémica. Sin embargo, no aborda ni evalúa la braquiterapia, ni en modalidad LDR ni HDR, y no formula recomendaciones comparativas entre EBRT y braquiterapia. En consecuencia,

su pertinencia para sustentar decisiones institucionales relacionadas con la implementación o financiamiento de sistemas de braquiterapia HDR es nula, ya que la intervención de interés no forma parte del marco evaluativo de la guía. Por ello, esta GPC debe interpretarse exclusivamente como un referente del estándar terapéutico sistémico y de radioterapia externa, y no como evidencia aplicable a la evaluación tecnológica de braquiterapia HDR en el contexto institucional de EsSalud.

La guía elaborada por la *American Urological Association* (AUA) y la *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) (Eastham et al. 2022) tuvo como objetivo emitir recomendaciones basadas en evidencia para el manejo del cáncer de próstata clínicamente localizado, abordando principios de radioterapia y áreas prioritarias de investigación futura. El documento corresponde a la Parte III de una serie de tres guías desarrolladas por AUA, centradas en distintos componentes del manejo de esta neoplasia. Para su desarrollo, la guía se basó en una RS de la literatura, según se declara en el documento. Las búsquedas bibliográficas se realizaron en las bases de datos Ovid MEDLINE, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* y *Cochrane Database of Systematic Reviews*, y se complementaron con revisión manual de referencias. El documento emplea un sistema propio de la AUA para clasificar el nivel de evidencia (Grados A-C)⁸ y la fuerza de las recomendaciones (Fuerte, Moderado, Condicional)⁹.

En relación con la pregunta PICO institucional (braquiterapia HDR como monoterapia o combinada vs. EBRT), esta GPC sí contiene recomendaciones formales que incluyen HDR como alternativa de tratamiento radioterápico, aunque su alcance se circunscribe a “cáncer clínicamente localizado” y el documento no estructura sus recomendaciones alrededor de una comparación tecnológica única (HDR combinada con EBRT o sola vs. EBRT). Una de las recomendaciones establece que, en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo o riesgo intermedio favorable que optan por tratamiento con radioterapia, se deben ofrecer como formas equivalentes de tratamiento: radioterapia EBRT con hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionado, braquiterapia LDR o braquiterapia HDR. Esta recomendación se formula como una recomendación fuerte, sustentada en evidencia de nivel B, de acuerdo con el sistema de gradación de la AUA.

⁸ Se clasifica en tres categorías: A (alta), que indica una alta confianza en que el efecto verdadero se encuentra muy próximo a la estimación del efecto; B (moderada), que refleja una confianza moderada, donde el efecto verdadero probablemente sea cercano al estimado, aunque existe la posibilidad de que difiera de manera sustancial; y C (baja o muy baja), que denota una confianza limitada o muy limitada en la estimación, con una alta probabilidad de que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente del efecto estimado.

⁹ Las recomendaciones fuertes se emiten cuando el beneficio o daño neto es sustancial y aplican a la mayoría de los pacientes; con evidencia alta la confianza es estable, mientras que con evidencia moderada o baja podría modificarse con nueva investigación. Las recomendaciones moderadas corresponden a beneficios o daños netos intermedios y su solidez depende del nivel de certeza de la evidencia. Las recomendaciones condicionales se utilizan cuando no existe un beneficio neto claro y la elección depende de las circunstancias y preferencias del paciente. Adicionalmente, la AUA incluye principios clínicos, basados en consenso profesional, y opiniones de expertos, sustentadas en el juicio y experiencia del panel, con o sin evidencia directa.

Desde la perspectiva de la presente ETS, esta recomendación es relevante en tanto incluye explícitamente la braquiterapia HDR como una opción terapéutica para una de las poblaciones de interés (cáncer de próstata localizado). No obstante, la recomendación no se estructura como una comparación directa entre HDR y EBRT, sino que presenta estas modalidades como alternativas terapéuticas equivalentes, sin jerarquización ni análisis comparativo formal de desenlaces clínicos entre ellas. Asimismo, el documento reconoce que la evidencia disponible no incluye ECA que comparen directamente EBRT frente a braquiterapia, por lo que la equivalencia propuesta no se sustenta en comparaciones directas aleatorizadas entre estas modalidades.

Los estudios referenciados como sustento de esta recomendación se orientan principalmente a comparaciones entre modalidades de braquiterapia o a comparaciones observacionales entre tratamientos radicales, y no responden a la comparación definida en la PICO institucional. Uno de los estudios fue un ensayo fase II (Hathout et al. 2019) que tuvo como objetivo comparar la calidad de vida relacionada a la salud y la toxicidad urinaria entre braquiterapia HDR versus LDR como monoterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo favorable, sin incluir un brazo con EBRT, por lo que no permite establecer comparaciones frente al comparador de interés. Asimismo, el estudio observacional retrospectivo de Goy *et al.* (Goy et al. 2020) comparó los resultados oncológicos a 10 años de prostatectomía radical, EBRT y braquiterapia LDR en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, sin evaluar braquiterapia HDR, lo que invalida su aplicabilidad para la evaluación específica de HDR frente a EBRT. Adicionalmente, el ensayo clínico fase II aleatorizado de Morton *et al.* (Morton et al. 2020) evaluó la eficacia oncológica de dos esquemas de fraccionamiento de braquiterapia HDR como monoterapia (una fracción de 19 Gy versus dos fracciones de 13.5 Gy) en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo e intermedio riesgo, sin incorporar un brazo de EBRT. De manera complementaria, el ensayo fase II de Corkum *et al.* (Corkum et al. 2021) analizó la toxicidad tardía y la calidad de vida asociados a estos mismos esquemas de HDR como monoterapia, pero nuevamente sin comparación con radioterapia externa. En conjunto, estos cuatro estudios no permiten establecer comparaciones directas ni indirectas robustas entre braquiterapia HDR y EBRT, ni atribuir diferencias en eficacia, seguridad o calidad de vida entre la intervención y el comparador definidos en la PICO institucional; por ello, su aplicabilidad para sustentar una decisión tecnológica orientada a la comparación HDR versus EBRT en el contexto de la presente ETS es limitada.

Una segunda recomendación se refiere a pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo intermedio desfavorable o alto riesgo que optan por tratamiento con radioterapia. En este escenario, la guía recomienda ofrecer EBRT con escalamiento de dosis, o bien EBRT combinada con un refuerzo (“*boost*”) mediante braquiterapia, ya sea en modalidad LDR o HDR, asociada a ADT de duración acorde al perfil de riesgo. Esta recomendación se formula como una recomendación fuerte, sustentada en evidencia de nivel A o B, según se consigna en el enunciado. Para la PICO institucional, esta

recomendación resulta parcialmente pertinente, en tanto evalúa esquemas que incorporan braquiterapia frente a esquemas basados exclusivamente en EBRT, aunque no diferencia de manera específica los efectos atribuibles a HDR frente a LDR, dado que ambas modalidades se agrupan dentro del mismo enunciado. Además, la comparación no es estrictamente HDR versus EBRT sola, sino EBRT + braquiterapia (LDR/HDR) + ADT frente a EBRT escalada + ADT, lo que introduce cointervenciones que limitan la atribución específica de efectos clínicos a la tecnología HDR.

En cuanto a la evidencia de sustento, se incluyen el ECA de Hoskin *et al.* (Hoskin et al. 2012), cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de EBRT sola versus EBRT combinada con braquiterapia HDR en cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, así como su estudio de seguimiento a 12 años (Hoskin et al. 2021); adicionalmente, se citan el estudio de Sathya *et al.* (Sathya et al. 2005), que comparó EBRT combinada con braquiterapia LDR frente a EBRT sola, y la publicación principal del ensayo ASCENDE-RT junto con dos subanálisis, orientados a comparar un refuerzo con braquiterapia LDR frente a un refuerzo con EBRT con escalamiento de dosis en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto (Morris et al. 2017; Rodda, Morris, et al. 2017; Rodda, Tyldesley, et al. 2017). De este conjunto de estudios, únicamente el ensayo de Hoskin *et al.* y su seguimiento fueron considerados para su evaluación a texto completo en la presente ETS. Estos documentos corresponden a un ECA que incluye tanto a la población de pacientes con cáncer de próstata localizado y localmente avanzado, sin presentar ningún análisis estratificado, por lo que, la evidencia proporcionada por estos estudios sería limitada para la toma de decisiones diferenciada para ambas poblaciones. Sin embargo, estos estudios han sido incluidos para su análisis individual posteriormente en la presente sección.

En relación con el Dominio 3 (Rigor en la elaboración) del AGREE II, la guía presenta fortalezas al declarar el uso de una RS, definir las bases de datos consultadas y aplicar de manera consistente un sistema explícito de gradación de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones. No obstante, la guía no describe de manera detallada los criterios explícitos de inclusión y exclusión de los estudios considerados para cada recomendación, ni presenta un análisis sistemático de las fortalezas y limitaciones del cuerpo de evidencia que las sustenta. Adicionalmente, la vinculación entre la evidencia primaria citada y las recomendaciones específicas no siempre resulta plenamente trazable, particularmente cuando se agrupan distintas modalidades terapéuticas dentro de una misma recomendación, como ocurre con la radioterapia externa y las diferentes modalidades de braquiterapia. Asimismo, el documento no explicita un procedimiento formal para la actualización futura de la guía. En relación con el Dominio 6 (Independencia editorial) de la herramienta AGREE II, no es posible realizar una evaluación adecuada, dado que en el documento analizado no se identifica de manera explícita información sobre las fuentes de financiamiento del desarrollo de la guía, ni una declaración clara de los conflictos de interés de los miembros del panel elaborador, ni mecanismos orientados a su gestión o mitigación. En ausencia de esta información, no puede determinarse si las recomendaciones emitidas están libres de influencias

externas o de intereses individuales, lo que constituye una limitación relevante en términos de transparencia editorial.

En síntesis, la GPC elaborada por la AUA/ASTRO reconoce explícitamente a la braquiterapia, incluida la modalidad HDR, como una alternativa válida dentro del manejo radioterápico del cáncer de próstata clínicamente localizado y emite recomendaciones formales que la incorporan tanto como monoterapia en pacientes de bajo o riesgo intermedio favorable, como en esquemas combinados con EBRT y ADT en pacientes de riesgo intermedio desfavorable o alto. No obstante, desde la perspectiva de la presente ETS, su pertinencia decisional es limitada, dado que las recomendaciones no se estructuran en torno a comparaciones tecnológicas directas entre braquiterapia HDR y EBRT sola, agrupan distintas modalidades de braquiterapia bajo un mismo enunciado y se sustentan en su mayoría en un cuerpo de evidencia que no responde de manera directa a la PICO institucional definida. En consecuencia, esta GPC debe interpretarse como un marco clínico de referencia, que requiere ser complementado con evidencia comparativa directa y específica para HDR para responder plenamente a la PICO institucional de EsSalud.

La guía elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (NICE 2021) tuvo como objetivo emitir recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo del cáncer de próstata, incluyendo enfermedad localizada y localmente avanzada. La guía corresponde a una actualización de versiones previas (2014 y 2019) y fue desarrollada por un comité multidisciplinario que incluyó clínicos, metodólogos y representantes de pacientes, siguiendo los métodos estandarizados del *NICE guideline development manual*. Para su elaboración, se realizaron búsquedas sistemáticas de la literatura en bases de datos como MEDLINE, Embase y la Cochrane Library, cuya actualización más reciente se efectuó en diciembre de 2021. Los criterios de inclusión contemplaron ECA, RS y estudios observacionales pertinentes para el manejo de esta neoplasia. La fuerza de las recomendaciones y la valoración de la evidencia se establecieron conforme al marco metodológico propio de NICE, en el cual las recomendaciones firmes se expresan mediante términos como “ofrecer” o “realizar” cuando los beneficios superan claramente a los riesgos; el término “considerar” se utiliza para recomendaciones condicionales en escenarios donde la balanza beneficio-riesgo no es claramente favorable; y las expresiones “debe” o “no debe” se reservan para situaciones con implicancias legales o con consecuencias potencialmente graves derivadas del incumplimiento. En aquellos casos en los que la evidencia disponible fue limitada, inconsistente o inexistente, las recomendaciones se sustentaron principalmente en el juicio experto del comité elaborador.

En relación con las recomendaciones de relevancia para la presente ETS, la GPC de NICE formula dos enunciados directamente vinculados con el uso de braquiterapia en cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. En primer lugar, la recomendación 1.3.24 establece que se debe considerar la braquiterapia en combinación con

radioterapia externa en pacientes pertenecientes a los grupos CPG¹⁰ 2, 3, 4 y 5. En segundo lugar, la recomendación 1.3.25 señala explícitamente que no debe ofrecerse braquiterapia como monoterapia en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado pertenecientes a los grupos CPG 4 y 5. Estas recomendaciones fueron originalmente emitidas en versiones previas de la guía y posteriormente enmendadas en 2021 para alinearlas con la clasificación CPG.

Desde la perspectiva de la intervención de interés de la presente ETS, la GPC de NICE reconoce un rol clínico para la braquiterapia únicamente como estrategia combinada con EBRT, y no como tratamiento exclusivo en pacientes de mayor riesgo. No obstante, la guía no discrimina la modalidad tecnológica de braquiterapia (HDR versus LDR) dentro del cuerpo de las recomendaciones, señalando explícitamente que la evidencia disponible no permitió establecer diferencias concluyentes entre ambas modalidades y que la recomendación se formuló de manera amplia para no restringir la práctica clínica a centros que solo disponen de una de ellas. En consecuencia, aunque la braquiterapia HDR se encuentra implícitamente incluida, no es evaluada ni recomendada de forma específica frente a EBRT como tecnología independiente.

En cuanto al sustento de evidencia, el comité de NICE fundamentó la recomendación a favor de la braquiterapia combinada con EBRT principalmente en la evidencia proveniente de un ECA de gran tamaño que mostró una reducción sustancial del fracaso bioquímico, incluyendo recurrencia local o metástasis a distancia, en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo tratados con EBRT más braquiterapia, en comparación con EBRT sola. Esta evidencia correspondió específicamente a esquemas que emplearon braquiterapia LDR (Morris et al. 2017; Rodda, Morris, et al. 2017); en consecuencia, durante la actualización de 2019 el comité decidió enmendar la recomendación previa, que se encontraba restringida a braquiterapia HDR, para extenderla a la braquiterapia en general, permitiendo el uso tanto de HDR como de LDR. Esta decisión respondió a la consideración de que la mayoría de los centros no disponen de ambas modalidades, y que no existía evidencia suficiente para establecer diferencias clínicamente relevantes entre ellas en este contexto. No obstante, el propio comité reconoció que la mejora en el control bioquímico se asocia a un aumento de la toxicidad genitourinaria, sin demostrarse diferencias claras en mortalidad específica por cáncer de próstata ni en toxicidad gastrointestinal aguda. Asimismo, se señaló que el seguimiento disponible en los estudios incluidos, generalmente entre 5 y 6 años, limita la capacidad para evaluar desenlaces duros de largo plazo, como la sobrevida global.

Respecto a la braquiterapia como monoterapia, NICE concluyó que no existe evidencia clínica directa suficiente que permita compararla de manera robusta frente a EBRT, particularmente en pacientes con enfermedad de alto riesgo (CPG 4 y 5).

¹⁰ *Cambridge Prognostic Group* (CPG): sistema de estratificación pronóstica del cáncer de próstata que clasifica a los pacientes en cinco categorías según PSA, puntaje de Gleason/Grade Group y estadio clínico: CPG 1 (riesgo muy bajo), CPG 2 (riesgo bajo), CPG 3 (riesgo intermedio), CPG 4 (riesgo alto) y CPG 5 (riesgo muy alto), utilizado para orientar la intensidad del tratamiento y las recomendaciones terapéuticas.

Adicionalmente, la guía incluyó una revisión económica que identificó evidencia insuficiente para sostener que la braquiterapia sola sea una alternativa costo-efectiva frente a EBRT en estos grupos. En consecuencia, el comité consideró que ofrecer braquiterapia como monoterapia en este contexto podría implicar un riesgo clínico no justificado, lo que sustenta la recomendación negativa explícita para su uso exclusivo en pacientes de mayor riesgo.

Desde la perspectiva de la pregunta PICO institucional de EsSalud, la aplicabilidad de las recomendaciones de NICE es limitada. Si bien la guía respalda el uso de esquemas combinados que incluyen braquiterapia más EBRT frente a EBRT sola, la recomendación no menciona estrictamente el uso de la braquiterapia HDR, sino a EBRT más braquiterapia (HDR o LDR). Del mismo modo, como se ha señalado previamente la evidencia de sustento utilizada para sustento de esta recomendación, corresponde a estudios que compararon EBRT + braquiterapia LDR, en comparación con EBRT solamente. Asimismo, esta evidencia corresponde a estudios realizados en pacientes con cáncer de próstata localizado, lo que limita su extrapolación directa a poblaciones con enfermedad localmente avanzada, incluidas en la PICO institucional.

Desde el punto de vista metodológico, en relación con el Dominio 3 (Rigor en la elaboración) de la herramienta AGREE II, la GPC de NICE presenta fortalezas claras. La guía declara explícitamente las preguntas clínicas abordadas, los desenlaces priorizados, los métodos de búsqueda y selección de estudios. No obstante, el documento no establece de manera clara y sistemática el vínculo entre cada recomendación y la evidencia específica que la sustenta, lo que refleja debilidades en trazabilidad entre evidencia y recomendaciones. En el análisis desarrollado por NICE para las comparaciones de interés, los estudios incluidos no son citados de forma explícita en el texto principal, y aunque se presenta un listado de referencias al final del documento, no es posible identificar con previsión qué evidencia concreta respalda cada afirmación sobre eficacia y seguridad comparativa. En cuanto al Dominio 6 (Independencia editorial) del AGREE II, la GPC de NICE muestra un cumplimiento adecuado. El desarrollo de la guía fue financiado íntegramente por NICE como organismo público, sin participación de la industria, y el documento declara la gestión de conflictos de interés. Estos mecanismos contribuyen a reducir el riesgo de influencia indebida en la formulación de las recomendaciones.

En síntesis, la GPC de NICE reconoce a la braquiterapia como parte del tratamiento curativo del cáncer de próstata localizado o localmente avanzado únicamente en combinación con EBRT, y desaconseja su uso como monoterapia en pacientes de alto riesgo. Aunque estas recomendaciones validan conceptualmente el rol de la braquiterapia dentro del manejo radioterápico, la guía no permite atribuir de manera específica los beneficios observados a la modalidad HDR ni establece comparaciones directas entre braquiterapia HDR con o sin EBRT frente a EBRT sola. En consecuencia, su pertinencia para sustentar una decisión institucional orientada a la implementación o financiamiento de sistemas de braquiterapia HDR frente a EBRT en EsSalud es limitada,

por lo que esta GPC debe interpretarse como un marco de referencia clínico general que requiere ser complementado con evidencia comparativa directa alineada con la PICO institucional.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

La ETS publicada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) de Madrid (AETS 2016), en 2016 tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la braquiterapia HDR como monoterapia en pacientes con cáncer de próstata. La ETS se desarrolló como una RS de la literatura, con búsquedas realizadas en múltiples bases de datos, incluyendo MEDLINE/PubMed, *Cochrane Library*, *CRD databases*, registros de ensayos clínicos y *EuroScan*, complementadas con búsqueda manual y revisión de literatura gris, y, en las listas de referencias de los estudios incluidos. La búsqueda incluyó estudios publicados hasta mayo de 2015, y se consideraron RS y ensayos clínicos que evaluaran el uso exclusivo de braquiterapia HDR como tratamiento primario. La calidad de la evidencia fue evaluada de acuerdo a la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford¹¹.

En cuanto a la conclusión de la ETS, el documento no emite una recomendación categórica respecto a la incorporación o no de la braquiterapia HDR como tecnología sanitaria. Señala que la braquiterapia HDR utilizada como monoterapia ha mostrado resultados favorables en términos de control de la enfermedad y perfiles de toxicidad considerados aceptables en poblaciones seleccionadas de pacientes con cáncer de próstata localizado, predominantemente de bajo e intermedio riesgo, tratados en centros con experiencia y bajo esquemas terapéuticos heterogéneos. No obstante, la propia ETS reconoce que la heterogeneidad de los estudios incluidos, la variabilidad en los criterios de selección de pacientes y en los esquemas de tratamiento, así como la ausencia de comparaciones directas con radioterapia externa, limitan de manera sustancial la posibilidad de establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia y seguridad relativas.

Respecto a la evidencia de sustento, la ETS identificó dos revisiones (Demanes and Ghilezan 2014; De Bari, Daidone, and Alongi 2015), una de ellas una RS (Demanes and Ghilezan 2014), que en conjunto incluyeron un total de 12 estudios primarios (6 prospectivos y 6 retrospectivos), con un nivel global de evidencia clasificado como 3a. Los estudios presentaron un seguimiento mediano que osciló entre 1.4 y 5.4 años y evaluaron desenlaces clínicos relevantes, tales como control local, supervivencia libre de progresión bioquímica, supervivencia libre de metástasis, supervivencia global, así como toxicidad gastrointestinal y genitourinaria, tanto aguda como tardía. No obstante,

¹¹ Clasifica la evidencia en nivel 1 (revisiones sistemáticas de ECA [1a], ECA individuales [1b] o evidencia basada en práctica clínica [1c]), nivel 2 (revisiones sistemáticas de cohortes [2a], estudios de cohortes individuales o ECA de baja calidad [2b], e investigación de resultados en salud [2c]), nivel 3 (revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles [3a] y estudios de casos y controles individuales [3b]) y nivel 4 (series de casos y estudios observacionales de baja calidad), correspondiendo a grados de recomendación A, B y C según la solidez del cuerpo de evidencia; en presencia de alta heterogeneidad o evidencia limitada, la recomendación se degrada a D.

la evidencia disponible y el análisis reportado en dichas revisiones se limitan a describir los resultados observados en cohortes tratadas con braquiterapia HDR, sin incorporar comparaciones frente a otras alternativas terapéuticas. En particular, ninguno de los estudios incluidos tuvo como objetivo comparar de manera directa la braquiterapia HDR frente a la EBRT, lo que impide responder a la comparación definida en la PICO institucional y limita la utilidad de estos hallazgos para la toma de decisiones en el contexto de EsSalud.

Desde la perspectiva de la pregunta PICO institucional, la ETS evalúa únicamente la braquiterapia HDR como monoterapia y no incorpora un comparador explícito frente a EBRT, por lo que la pregunta que guio su evaluación no coincide plenamente con la PICO definida para EsSalud. Si bien la población incluida, pacientes con cáncer de próstata localizado, se superpone parcialmente con la población de interés, la ausencia de una comparación directa con EBRT limita la aplicabilidad de sus conclusiones para la toma de decisiones institucionales. Asimismo, en relación con la pertinencia de la evidencia para el contexto de EsSalud, los estudios incluidos no reflejan de manera directa el escenario clínico actual de la institución, en el que la EBRT constituye el comparador estándar y donde se evalúa la posible incorporación de la braquiterapia HDR como alternativa o complemento terapéutico.

Finalmente, en términos de implicancias para la toma de decisiones en EsSalud, esta ETS no proporciona evidencia suficiente para sustentar de manera independiente una decisión institucional orientada a la adopción o financiamiento de sistemas de braquiterapia HDR frente a EBRT. Sus hallazgos deben interpretarse como evidencia preliminar sobre el desempeño clínico de la braquiterapia HDR como monoterapia, que obligatoriamente requiere ser complementada con estudios comparativos directos para informar decisiones institucionales alineadas con la PICO definida.

Estudios individuales

El ECA fase III de Hoskin *et al.* (2007) (Hoskin et al. 2007) evaluó la adición de braquiterapia HDR como refuerzo a la EBRT en pacientes adultos con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado (T1-T3), sin metástasis y con PSA <50 ng/mL, candidatos a tratamiento con intención curativa. Entre diciembre de 1997 y agosto de 2005 se aleatorizaron 220 participantes en proporción 1:1 a EBRT sola (n = 111) o EBRT + HDR (n = 109), tomando en cuenta una estratificación por estadio T, PSA y score de Gleason. El brazo EBRT recibió 55 Gy en 20 fracciones, mientras que el brazo combinado recibió EBRT de 35,75 Gy en 13 fracciones seguido de HDR con 17 Gy en 2 fracciones en 24 horas. El desenlace primario fue la sobrevida libre de recaída bioquímica¹², y como desenlaces secundarios se incluyeron sobrevida global¹³, toxicidad

¹² La sobrevida libre de recaída bioquímica se define como el tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la ocurrencia de recaída bioquímica, entendida como tres incrementos consecutivos del PSA tras alcanzar el nadir, asignándose la fecha de recaída al punto medio entre el nadir y el primer aumento del PSA.

¹³ No dieron mayores detalles operacionales de este desenlace.

aguda¹⁴ y tardía gastrointestinal/genitourinaria y calidad de vida (FACT-P¹⁵). El estudio indica seguimiento clínico con controles semanales durante la radioterapia, luego a 1, 3 y 6 meses, y posteriormente cada 6 meses; en el análisis principal se reporta una mediana de seguimiento de 30 meses (rango 3-91).

En cuanto a comparabilidad basal, los grupos estuvieron balanceados en variables pronósticas clave como estadio T (T1: 23% vs. 27%; T2: 50% vs. 40%; T3: 23% vs. 29%), uso de hormonoterapia neoadyuvante (76% vs. 76%) y distribución de Gleason (por ejemplo, Gleason ≥ 8 : 13% vs. 14%), para EBRT (n = 111) y EBRT+HDR (n = 109), respectivamente. Esta distribución sugiere una asignación que logró comparabilidad clínica inicial; sin embargo, el reporte metodológico no explicita el mecanismo de ocultamiento de la asignación, por lo que persiste la posibilidad de sesgo de selección si, en la práctica, existió alguna capacidad de prever la asignación antes de incluir a un paciente. La implicancia de esta omisión sería la potencial introducción de diferencias sutiles en factores pronósticos como el estadio o el score de Gleason que, en cáncer de próstata, pueden influir en desenlaces como la recaída bioquímica o la toxicidad.

Respecto a los resultados de eficacia, los autores indicaron que, en cuanto a la sobrevida global, no se observó diferencia hasta la mediana de 30 meses, aunque, solo reportaron un promedio global de sobrevida de 5.7 años (IC 95%: 5.6-5.9), sin proporcionar los promedios de sobrevida por brazo de tratamiento, estimadores de fuerza de asociación, ni valores p para esta comparación. Adicionalmente, se reportó una diferencia estadísticamente significativa en favor del brazo EBRT+HDR para la sobrevida libre de recaída bioquímica hasta la misma mediana de seguimiento, con p = 0.03 (log-rank) (5.1 años (IC 95%: 4.6-5.5) en EBRT+HDR versus 4.3 años (IC 95%: 3.8-4.8) en EBRT sola).

En cuanto a la seguridad, el estudio señala que la toxicidad aguda urinaria y gastrointestinal fue comparable entre los brazos de tratamiento, con excepción de la secreción rectal aguda. Para este desenlace, los resultados se reportan mediante un gráfico de barras, a partir del cual se estiman proporciones aproximadas, ya que no se consignan valores numéricos exactos. En el grupo tratado con RT sola, aproximadamente 43% de los pacientes no presentó secreción rectal, 43% presentó

¹⁴ Reportados por el paciente en cada seguimiento hasta las 12 semanas después del tratamiento. Luego de este periodo se consideraron eventos tardíos. La toxicidad gastrointestinal fue clasificada según la escala RTOG, desde grado 0 (sin síntomas) hasta grado 4 (necrosis, obstrucción o fístula), en función de la severidad de diarrea, sangrado y alteraciones intestinales. La toxicidad genitourinaria se graduó igualmente de grado 0 a grado 4, considerando síntomas como disuria, hematuria, aumento de la frecuencia urinaria, reducción de la capacidad vesical y complicaciones graves (p. ej., cistitis hemorrágica o vejiga contraída).

¹⁵ Es un instrumento específico de calidad de vida relacionada con la salud para pacientes adultos con cáncer de próstata. Consta de 38 ítems agrupados en cinco dominios: bienestar físico (PWB), social/familiar (SWB), emocional (EWB), funcional (FWB) y una subescala específica de cáncer de próstata (PCS). Evalúa la experiencia del paciente durante los últimos 7 días mediante una escala Likert de 5 puntos (0-4). La puntuación se obtiene sumando los ítems de cada dominio, aplicando recodificación inversa cuando corresponde, y ajustando por ítems respondidos; pueden calcularse puntajes por dominio. Puntajes más altos indican mejor calidad de vida. Su administración es autoinformada y para la escala total el rango de valores va de 0 a 152.

secreción intermitente y 14% secreción continua; mientras que en el EBRT+HDR, alrededor de 60% no presentó secreción rectal, 34% presentó secreción intermitente y 6% secreción continua. La comparación global de la distribución de estas categorías entre ambos grupos mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.025$), valor que corresponde a la comparación conjunta de todas las categorías y no a diferencias individuales por nivel de severidad. Este resultado indica que la distribución global de la severidad de la secreción rectal aguda difiere entre los grupos de tratamiento, sugiriendo un perfil de toxicidad más favorable en el grupo EBRT+HDR; sin embargo, el análisis no permite atribuir la significación estadística a una categoría específica de severidad. Para toxicidad tardía grado ≥ 2 , los autores presentan curvas de incidencias acumuladas y valores p sin detallar recuentos absolutos en el texto. Para reacciones vesicales tardías grado ≥ 2 se reporta $p = 0.243$, y para reacciones intestinales tardías grado ≥ 2 , $p = 0.993$, sin estimadores de fuerza de asociación ni cifras acumuladas explícitas en el texto principal; asimismo, no se reportan estimadores ni resultados cuantitativos para otros eventos específicos de seguridad, lo que limita una evaluación integral del perfil de toxicidad comparativa entre los brazos.

En cuanto a la calidad de vida, el estudio informa que las puntuaciones FACT-P descienden al finalizar la radioterapia y posteriormente tienden a retornar hacia valores basales, la única diferencia estadísticamente significativa ocurrió en la puntuación a las 12 semanas a favor del brazo con HDR (133 vs. 126 puntos; $p = 0.025$). Si bien la dirección del efecto sugiere un beneficio temprano, la magnitud absoluta de la diferencia (7 puntos) se sitúa en el límite inferior del rango propuesto como clínicamente relevante para el puntaje total del FACT-P (6-10 puntos) (Cella et al. 2009). No obstante, el artículo no reporta en el texto un estimador de efecto con su intervalo de confianza (p. ej., diferencia de medias e IC 95%), lo que limita la evaluación de la precisión del hallazgo. Asimismo, se observa un descenso progresivo en el número de pacientes con medición FACT-P a lo largo del seguimiento (EBRT: de 73 al inicio a 38 a los 3 años; EBRT+HDR: de 67 a 42), lo que introduce incertidumbre por datos faltantes, particularmente si la pérdida de seguimiento estuvo asociada a mayor toxicidad o peor evolución clínica.

Desde el punto de vista metodológico, el diseño abierto introduce un riesgo de sesgo principalmente por dos vías. Primero, sesgo de desempeño, porque conocer el tratamiento asignado puede influir en decisiones clínicas durante el manejo (por ejemplo, intervenciones de soporte, manejo de síntomas, indicación de medicación para tracto urinario o intestinal), lo que puede alterar la experiencia de síntomas y, por ende, los puntajes de toxicidad y calidad de vida. Segundo, sesgo de detección, porque parte de los desenlaces evaluados dependen de reporte del paciente y/o juicio clínico, como los puntajes de síntomas y el cuestionario FACT-P; en esos desenlaces, la percepción del paciente o la expectativa del equipo tratante podría modificar el reporte o la interpretación de síntomas. En contraste, desenlaces más objetivos como sobrevida global o recaída bioquímica basada en PSA son menos susceptibles a este tipo de sesgo, aunque incluso en PSA pueden existir decisiones clínicas (p. ej., inicio de hormonoterapia posterior o frecuencia de controles) que, al no estar estrictamente

protocolizadas, podrían influir indirectamente en la detección/registro del evento; al respecto el artículo no desarrolla en detalle protocolos de manejo posteriores al tratamiento más allá del calendario de seguimiento.

Adicionalmente, el propio estudio reconoce que durante el prolongado periodo de inclusión se produjeron cambios relevantes en la práctica radioterápica, incluyendo una transición desde radioterapia externa no conformacional (2D) hacia técnicas conformacionales tridimensionales, así como un uso progresivamente mayor de deprivación androgénica conforme maduraba la evidencia externa. Si bien estos cambios no necesariamente introducen un sesgo sistemático en favor de uno u otro brazo, dado el proceso de aleatorización, sí generan heterogeneidad temporal del tratamiento que dificulta atribuir con precisión los efectos observados exclusivamente a la adición de braquiterapia HDR. Este aspecto es particularmente relevante para desenlaces sensibles a la técnica y a la dosis, como la toxicidad gastrointestinal, genitourinaria y la calidad de vida. Asimismo, la duración extensa del reclutamiento, y la reducción progresiva del tamaño muestral en los análisis longitudinales (especialmente en calidad de vida) constituyen fuentes adicionales de incertidumbre metodológica, al no poder descartarse completamente un sesgo de desgaste diferencial si los pacientes con mayor toxicidad o peor evolución abandonaron el seguimiento de forma no aleatoria.

En términos de aplicabilidad a la ETS, si bien el ensayo incluyó tanto enfermedad localizada como localmente avanzada (T3 = 26%), el reporte principal presenta resultados agregados y limitaciones sustantivas para desenlaces de mayor relevancia clínica. En particular, la sobrevida global, desenlace duro y priorizado para decisiones institucionales, no se reporta con estimadores comparativos, ni valores p entre brazos, lo que impide establecer si la adición de braquiterapia HDR confiere un beneficio clínicamente significativo en supervivencia. Asimismo, aunque la sobrevida libre de recaída bioquímica fue el desenlace primario y mostró una diferencia estadística a favor del brazo combinado, este no corresponde a un desenlace priorizado en la PICO institucional, y su significado clínico es limitado en ausencia de evidencia consistente en sobrevida. En cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad tardía gastrointestinal ni genitourinaria entre los grupos, según los valores p reportados, sin que se proporcionen recuentos absolutos ni estimadores de efecto con intervalos de confianza. Respecto a la calidad de vida, la única diferencia estadísticamente significativa se registró en un único punto temprano de seguimiento (12 semanas), con una magnitud situada en el límite inferior de la diferencia mínimamente importante y con pérdida progresiva de mediciones a lo largo del tiempo, lo que introduce incertidumbre por datos faltantes y limita la interpretación de su relevancia clínica. Además, en seguimientos posteriores la diferencia ya no presenta significancia estadística. Finalmente, la ausencia de resultados estratificados para enfermedad localizada versus localmente avanzada, impide determinar si el efecto observado es consistente entre subgrupos clínicamente distintos o si está concentrado en uno de ellos, con el consiguiente riesgo de sobreinterpretar un beneficio global no necesariamente aplicable a la población objetivo institucional.

En síntesis, este ECA sugiere que la incorporación de braquiterapia HDR como refuerzo a la radioterapia externa podría asociarse a una mejora en la sobrevida libre de recaída bioquímica, sin un incremento evidente de la toxicidad tardía y con un posible beneficio transitorio en calidad de vida. Sin embargo, la solidez de esta evidencia para sustentar decisiones institucionales es limitada por varios factores como el uso de un desenlace sustituto como desenlace primario, el diseño abierto con riesgo de sesgo particularmente relevante para desenlaces subjetivos como toxicidad y calidad de vida, el reporte incompleto de estimadores de efecto para varios desenlaces clínicamente relevantes como la sobrevida global, y, de manera especialmente crítica para la presente ETS, la ausencia de resultados estratificados para cáncer de próstata localizado versus localmente avanzado. Esta última limitación impide evaluar si el efecto observado se distribuye de manera homogénea entre ambas poblaciones o si está concentrado en un subgrupo específico, restringiendo así la aplicabilidad directa de los hallazgos para la toma de decisiones diferenciadas según población objetivo definida en la PICO.

La publicación de Hoskin *et al.* (2012) (Hoskin et al. 2012) corresponde al seguimiento a largo plazo del mismo ECA fase III previamente reportado en 2007. A diferencia de la publicación original de 2007, cuyo diagrama CONSORT reportó explícitamente 220 pacientes aleatorizados, en este análisis de seguimiento se incluyen 218 pacientes finalmente aleatorizados (EBRT: n = 108; EBRT + HDR: n = 110), discrepancia atribuible a la exclusión de dos pacientes antes de la aleatorización formal según el diagrama CONSORT actualizado. Posteriormente, dos pacientes fueron excluidos del análisis¹⁶, quedando una población analítica final de 216 pacientes. Si bien estas desviaciones afectan a un número reducido de participantes, constituyen inconsistencias relevantes en el flujo y manejo analítico de los pacientes, y sugieren la aplicación de un análisis por protocolo o de intención de tratar modificado, lo que debe ser considerado en la evaluación metodológica del ensayo. El seguimiento mediano fue de 85 meses (7,1 años) en ambos brazos, extendiendo la evaluación hasta 10 años para desenlaces de eficacia y seguridad tardía.

En relación con los desenlaces de eficacia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida global entre los grupos de tratamiento. A los 5, 7 y 10 años, las tasas de sobrevida global fueron 88%, 81% y 67% en el grupo EBRT + HDR, frente a 89%, 88% y 79% en el grupo EBRT sola (log-rank p = 0.20). En contraste, el estudio sí reportó diferencias a favor del brazo combinado en la sobrevida libre de recaída bioquímica. A los 5 años, este desenlace fue del 75% en el grupo EBRT + HDR frente al 61% en EBRT sola, y a los 7 años del 66% frente al 48%, respectivamente; a los 10 años, las tasas fueron 46% vs. 39%, manteniéndose la separación de las curvas, con una diferencia global estadísticamente significativa a lo

¹⁶ En uno de ellos, el estudio de imagen pretratamiento evidenció metástasis óseas, motivo por el cual fue retirado del ensayo el mismo día; otro paciente rechazó el tratamiento asignado por la aleatorización y recibió braquiterapia HDR como monoterapia, fuera del esquema protocolizado del estudio.

largo del seguimiento (log-rank $p = 0.04$). En conjunto, estos resultados indican que el beneficio observado se limita a un desenlace intermedio y no se traduce, al menos en este periodo de seguimiento, en una ventaja en mortalidad.

Desde el punto de vista de seguridad, el seguimiento prolongado permitió evaluar toxicidad tardía genitourinaria y gastrointestinal¹⁷. La incidencia de eventos genitourinarios severos a los 5 y 7 años fue similar entre grupos (26% y 31% para EBRT + HDR vs. 26% y 30% para EBRT sola; log-rank $p = 0.5$). La incidencia de eventos gastrointestinales severos a los 5 y 7 años fue similar entre los grupos, con tasas de 7% y 7% para EBRT + HDR frente a 6% y 6% para EBRT sola, respectivamente (log-rank $p = 0.8$). No se reportaron nuevos resultados de calidad de vida u otros desenlaces de relevancia en esta publicación.

Desde la perspectiva de riesgo de sesgo, se mantienen las principales limitaciones del estudio original. El diseño abierto persiste como una fuente potencial de sesgo de detección para desenlaces subjetivos, particularmente la evaluación de toxicidad urinaria y gastrointestinal, que depende del reporte de síntomas. Aunque se utilizaron definiciones operacionales preestablecidas de estos desenlaces, el conocimiento del tratamiento recibido podría haber influido en la notificación o clasificación de eventos. En cuanto a las pérdidas de seguimiento, el estudio mantuvo un seguimiento completo para los desenlaces vitales, sin pérdidas relevantes de información sobre estatus vital. No obstante, los desenlaces de toxicidad tardía y calidad de vida se evaluaron en un número progresivamente menor de pacientes a lo largo del seguimiento, lo que podría introducir sesgo por datos faltantes si la pérdida de información ocurrió de manera diferencial, por ejemplo, en pacientes con mayor toxicidad o peor evolución clínica. Por otro lado, la discrepancia en el número de pacientes aleatorizados reportado entre la publicación original (220) y el seguimiento a largo plazo (218), aun cuando parece explicarse por exclusiones previas a la aleatorización formal según lo reportado en esta publicación, refleja limitaciones en la consistencia del reporte y subraya la necesidad de cautela en la interpretación de los tamaños poblacionales efectivamente analizados, especialmente al integrar los distintos reportes del mismo ensayo.

Un aspecto crítico desde la validez externa y aplicabilidad a la ETS es que, pese al largo seguimiento, los resultados no se reportan estratificados por cáncer de próstata localizado versus localmente avanzado. Dado que la PICO de la presente ETS contempla explícitamente ambas poblaciones, esta ausencia impide determinar si el beneficio en sobrevida libre de recaída bioquímica se distribuye de manera homogénea entre estadios o si está impulsado predominantemente por un subgrupo específico. En consecuencia, no es posible inferir con certeza que la magnitud del efecto sea

¹⁷ Los eventos tardíos genitourinarios comprendieron frecuencia urinaria persistente, incontinencia, hematuria, disuria y urgencia; mientras que los eventos tardíos gastrointestinales incluyeron frecuencia intestinal aumentada, consistencia líquida, sangrado rectal y secreción rectal. La severidad se categorizó como moderada o severa en función de la intensidad de los síntomas, su persistencia y la necesidad de intervenciones clínicas, considerándose severos aquellos eventos que requirieron procedimientos invasivos, tratamiento quirúrgico, cateterización, manejo de sangrado macroscópico o afectación funcional significativa.

equivalente para ambas poblaciones objetivo, lo que limita la capacidad de tomar decisiones diferenciadas basadas en este estudio.

En síntesis, la publicación de Hoskin *et al.* 2012 confirma que el beneficio observado previamente de la braquiterapia HDR combinada con EBRT en términos de sobrevida libre de recaída bioquímica se mantiene en el largo plazo, sin evidencia de incremento clínicamente relevante de toxicidad tardía ni impacto en sobrevida global. No obstante, la dependencia de un desenlace intermedio, la persistencia de riesgos de sesgo asociados al diseño abierto, la falta de resultados estratificados por estadio y la ausencia de información adicional sobre calidad de vida, limitan su peso decisional para una ETS orientada a poblaciones específicas. Estos hallazgos deben interpretarse como evidencia de eficacia oncológica intermedia con seguridad aceptable, pero insuficiente por sí sola para fundamentar decisiones diferenciadas de incorporación tecnológica según estadio clínico dentro de la PICO definida.

La publicación de Hoskin *et al.* (2013) (Hoskin et al. 2013) corresponde al mismo ECA fase III, unicéntrico, previamente reportado, y su aporte principal es un análisis longitudinal prospectivo de calidad de vida en el seguimiento prolongado, usando cuestionarios FACT-P y FACT-G¹⁸, este último evalúa la calidad de vida general. Adicionalmente, se utilizó el *Trial Outcome Index* (TOI)¹⁹ del FACT-P; así como, un ítem individual de la subescala de próstata (ítem 46: capacidad para mantener una erección, rango 0-4), utilizado como puntaje de función eréctil, donde un mayor puntaje representó una mejor función eréctil. En esta evaluación se incluyeron 216 pacientes del ensayo, con seguimiento de hasta 10.5 años; el artículo describe que 218 fueron aleatorizados y que hubo dos exclusiones postaleatorización, uno por metástasis ósea, otro por retiro, asimismo, señalaron que dos asignados a EBRT+HDR recibieron EBRT sola y fueron analizados como EBRT.

En términos de desenlaces relevantes para la PICO, esta publicación aporta evidencia directa para calidad de vida y, para el dominio sexual. La calidad de vida se midió mediante FACT-G, FACT-P y FACT-P TOI, administrados antes de radioterapia, a 6 meses y luego cada 6 meses (con análisis por “bins” semestrales hasta 120-125.9 meses²⁰). En el seguimiento a 10.5 años, los autores reportan ausencia de diferencias (sin reportar ningún valor de significancia estadística) entre brazos en los puntajes medios de FACT-G (con puntajes que oscilan entre 80 y 92 puntos en promedio), FACT-P (con puntajes entre 118 y 130 en promedio) y TOI (con puntajes entre 75 y 85 en promedio) a lo largo del tiempo, sin evidencia de deterioro progresivo con mayor tiempo de seguimiento (se muestran gráficos que reportan medias con IC 95%). En contraste,

¹⁸ El FACT-G, que evalúa calidad de vida general oncológica, se calcula sumando EWB, FWB, PWB y SWB (rango 0-104). Mayor puntaje refleja una mejor calidad de vida.

¹⁹ Índice que combina FWB, PWB y PCS (rango 0-104), como un indicador centrado en dominios más directamente relacionados con el impacto del tratamiento. Mayor puntaje refleja una mejor calidad de vida.

²⁰ Las evaluaciones se agruparon en intervalos semestrales (“bins”), numerados del 1 al 20, donde cada bin representa un periodo de 6 meses (por ejemplo, el bin 1 corresponde a cuestionarios completados entre 6 y 11,9 meses; el bin 2 entre 12 y 17,9 meses, y así sucesivamente hasta aproximadamente 10 años).

con respecto a la función eréctil, se reportó que, aunque las medias entre brazos fueron similares (promedios de entre 0 y 0.9 para el brazo EBRT+HDR y 0.6 a 1 en el brazo EBRT), los puntajes fueron significativamente menores que el valor basal en el brazo EBRT+HDR ($P \leq 0.002$), con una caída sostenida respecto a basal a lo largo de los intervalos, aunque sin precisar la magnitud de estas diferencias a partir de diferencia de medias u otros estimadores.

Desde el punto de vista metodológico, el estudio mantiene limitaciones importantes, como la ausencia de cegamiento para tratamiento ni para seguimiento, lo cual puede influir en desenlaces autorreportados como FACT (sesgo de detección por expectativas y percepción del tratamiento). En esta publicación, además, el análisis se declara “*per protocolo*”, lo que incrementa el riesgo de sesgo si la contribución de cuestionarios al seguimiento no fue completamente aleatoria. Aquí el artículo hace un esfuerzo explícito por explorar este punto: reporta que todos los pacientes incluidos respondieron al menos un cuestionario, pero existen formularios incompletos; al comparar pacientes con puntajes completos versus aquellos con al menos un puntaje faltante ($n = 172$ vs. $n = 44$), no hallaron diferencias en características basales, y tampoco observaron desequilibrios entre brazos en el número de formularios completos por subdominio ni en totales FACT. Este patrón sugiere que, aunque hay pérdidas de datos longitudinales, no hay evidencia clara de atrición diferencial por brazo; sin embargo, persiste incertidumbre porque los autores reconocen que no pueden establecer si los formularios no retornados ocurrieron al azar o por razones de salud, lo que deja abierta la posibilidad de subestimar deterioros de calidad de vida si quienes empeoraron respondieron menos.

En términos de aplicabilidad externa para decisiones institucionales por subpoblación, se mantiene una limitación clave para la ETS, debido a que este análisis de calidad de vida no presenta resultados estratificados para cáncer de próstata localizado vs. localmente avanzado, pese a que la PICO institucional requiere sustentar decisiones diferenciadas por población. Por ello, aun cuando la conclusión general es “sin diferencias globales” en FACT entre estrategias, no es posible descartar que el patrón de calidad de vida sea distinto entre subgrupos clínicamente relevantes, y que el promedio global oculte efectos heterogéneos.

En síntesis, esta publicación de Hoskin *et al.*, aporta evidencia adicional y directamente alineada con la PICO sobre calidad de vida a largo plazo, mostrando estabilidad de los índices FACT-G, FACT-P, y TOI sin diferencias entre estrategias, y señalando un deterioro sostenido de la función eréctil respecto a basal, más evidente en el brazo combinado cuando se compara con línea basal. No obstante, la interpretación se ve condicionada por el carácter autorreportado, ausencia de cegamiento, análisis por protocolo y datos faltantes longitudinales (aunque sin evidencia de desequilibrio entre brazos), y persiste la limitación decisional mayor de no contar con resultados estratificados para localizada versus localmente avanzada, indispensables para una recomendación institucional diferenciada.

La publicación de Hoskin *et al.* (2021) (Hoskin et al. 2021) corresponde al mismo ECA fase III, unicéntrico, previamente reportado, y actualiza los resultados con seguimiento mediano de 131 meses (aproximadamente 11 años), presentando estimaciones hasta 12 años para eficacia (sobrevida libre de recaída²¹ y supervivencia global) y eventos tardíos urinarios e intestinales. El diagrama CONSORT confirma que se aleatorizaron 218 pacientes; para análisis de eficacia se incluyeron 106 en EBRT y 110 en EBRT + HDR boost, debido a la exclusión de dos participantes²².

En relación con la eficacia, no se observaron diferencias en supervivencia global entre los grupos de tratamiento: a los 6 años, la supervivencia global fue de 86% en el brazo EBRT + HDR frente a 88% en EBRT sola, y a los 12 años de 64% versus 61%, respectivamente (log-rank $p = 0.8$). En contraste, la supervivencia libre de recaída mostró una diferencia estadísticamente significativa a favor del brazo combinado, con tasas a 6 años de 71% frente a 55% y a 12 años de 48% frente a 27% (log-rank $p = 0.008$). De manera consistente, la mediana de tiempo a recaída fue más prolongada en el grupo tratado con EBRT + HDR (137 meses) en comparación con EBRT sola (82 meses), lo que sugiere un beneficio sostenido en control de la enfermedad sin traducción en ventaja en mortalidad.

En cuanto a la seguridad, el artículo se centra en eventos tardíos severos (grado 3) genitourinarios, gastrointestinales y estenosis uretrales que requirieron intervención. Las tasas de eventos severos genitourinarios a 6 años fueron 30% en EBRT+HDR vs. 29% en EBRT, y a 12 años 42% vs. 38% (log-rank $p = 0.6$). Para eventos severos gastrointestinales, las tasas fueron 7% vs. 6% a 6 años, y 8% vs. 7% a 12 años (log-rank $p = 0.9$). Para estenosis uretral que requirió intervención quirúrgica, las tasas fueron 6% vs. 3% a 6 años y 10% vs. 8% a 12 años (log-rank $p = 0.3$).

Desde la perspectiva de sesgos, los principales riesgos del ensayo original se mantienen debido a su diseño abierto, lo que puede afectar el reporte de los desenlaces de toxicidad tardía, que, aunque medidos con escalas estandarizadas y en visitas programadas, dependen en parte de reporte de síntomas y juicio clínico, lo que puede favorecer sesgo de detección en ausencia de cegamiento. Un punto metodológico adicional relevante en esta actualización es que, aunque supervivencia libre de recaída y supervivencia global, se analizan explícitamente por intención de tratar, para el análisis de morbilidad tardía los autores agrupan según tratamiento realmente recibido. Ese enfoque puede introducir sesgo porque rompe parcialmente el balance de la aleatorización, si quienes no recibieron el boost tienen un perfil de riesgo distinto de toxicidad, el estimador de morbilidad podría desplazarse en una u otra dirección. Respecto a pérdidas, este artículo no expone en detalle cuántos pacientes contribuyen

²¹ En esta publicación se definió como el tiempo hasta la ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos: incremento del PSA $\geq 2,0$ mg/L por encima del nadir (criterio bioquímico), progresión clínica o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

²² En uno de ellos, el estudio de imagen pretratamiento evidenció metástasis óseas, motivo por el cual fue retirado del ensayo el mismo día; otro paciente rechazó el tratamiento asignado por la aleatorización y recibió braquiterapia HDR como monoterapia, fuera del esquema protocolizado del estudio.

con mediciones completas de toxicidad en cada punto tardío, por lo que persiste la posibilidad de que la evaluación de eventos tardíos esté afectada por datos incompletos no descritos, especialmente en ventanas de 8-12 años.

En aplicabilidad a la PICO, esta actualización es especialmente útil porque reporta desenlaces de seguridad tardía y confirma el patrón de eficacia en sobrevida libre de recaída sin impacto en sobrevida global. No obstante, para decisiones institucionales diferenciadas por cáncer localizado vs. localmente avanzado, se mantiene una limitación mayor, debido a que los resultados siguen presentándose globalmente, sin estratificación explícita por escenario clínico que permita estimar si los efectos observados en eficacia, y el perfil de toxicidad tardía, son comparables entre ambas poblaciones. Esto restringe la interpretación decisional, ya que no puede descartarse que el beneficio global esté impulsado principalmente por un subgrupo.

En síntesis, este estudio confirma que EBRT + HDR boost mantiene una ventaja en términos de sobrevida libre de recurrencia frente a EBRT sola, sin diferencias demostradas en sobrevida global y con perfiles de toxicidad tardía severa globalmente comparables. Sin embargo, la lectura para una ETS debe ponderar los riesgos de sesgo propios del diseño abierto (especialmente para toxicidad), el análisis por tratamiento recibido en morbilidad tardía, y la limitación crítica de no contar con resultados estratificados por localizada versus localmente avanzada, necesarios para decisiones diferenciadas según población PICO. En conjunto, estas limitaciones impiden que la evidencia aportada por este estudio sea suficiente, por sí sola, para fundamentar una decisión de incorporación o recomendación tecnológica en el contexto institucional.

El ECA de Vigneault *et al.* (2018) (Vigneault et al. 2018) fue un estudio abierto, multicéntrico y de factibilidad, cuyo objetivo principal fue evaluar la viabilidad técnica, la calidad del tratamiento y la seguridad temprana de la combinación de EBRT guiada por imagen más braquiterapia HDR como refuerzo (“boost”), en comparación con EBRT guiada por imagen solamente, en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio. El estudio se desarrolló en centros oncológicos de Canadá y se concibió explícitamente como un ensayo piloto, no diseñado para evaluar eficacia clínica comparativa. Se incluyeron 57 pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, sin evidencia de enfermedad localmente avanzada ni metastásica. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo de tratamiento combinado (EBRT guiada por imagen + HDR boost; n = 28) o al grupo control (EBRT guiada por imagen sola; n = 29). El método de generación de la secuencia aleatoria se reporta de manera general, sin describirse en detalle los mecanismos de ocultamiento de la asignación. El diseño fue abierto tanto para pacientes como para tratantes, sin cegamiento de evaluadores de desenlaces. La mayoría de las características basales relevantes se encontraron adecuadamente balanceadas entre ambos brazos de tratamiento. No obstante, se observaron algunas diferencias apreciables: en el brazo de EBRT guiada por imagen sola se incluyó una mayor proporción de pacientes con estadio T1c (62% frente a 46%), con valores de PSA entre

10 y 20 ng/mL (31% frente a 14%) y con puntuaciones del *American Urological Association* entre 10 y 19 (38% frente a 25%).

En el brazo control, los pacientes y sus médicos podían optar por 78 Gy en 39 fracciones o 60 Gy en 20 fracciones, mientras que en el brazo combinado (EBRT + braquiterapia HDR) los pacientes recibieron 37.5 Gy en 15 fracciones de EBRT, administradas antes o después de un refuerzo con braquiterapia HDR, realizado dentro de las tres semanas previas o posteriores a la EBRT. El desenlace primario del estudio fue evaluar la factibilidad del reclutamiento, definida como la capacidad de enrolar 60 pacientes en un periodo de 18 meses y asignarlos aleatoriamente, en un contexto multicéntrico, a tratamiento con EBRT guiada por imagen sola o EBRT guiada por imagen combinada con un refuerzo mediante braquiterapia HDR. Los desenlaces secundarios incluyeron la evaluación de la seguridad temprana, medida a través de la incidencia de eventos adversos genitourinarios y gastrointestinales agudos de grado 3 o mayor, a los 3 meses de finalizada la radioterapia, así como la verificación del cumplimiento de los parámetros radioterápicos establecidos en el protocolo mediante un proceso de aseguramiento de la calidad y la adherencia al tratamiento asignado. El seguimiento clínico fue muy corto, con una mediana aproximada de 5 meses, limitándose a la fase temprana posterior al tratamiento.

En relación con los desenlaces de relevancia para la PICO, este estudio evaluó de manera limitada aspectos de seguridad temprana, sin abordar desenlaces de eficacia oncológica. El análisis de desenlaces se realizó por protocolo e incluyó 29 pacientes en el brazo de EBRT guiada por imagen sola y 26 pacientes en el brazo de EBRT combinada con braquiterapia HDR. En términos de toxicidad aguda, a los 3 meses de finalizada la radioterapia, se registró un evento gastrointestinal grado 3 (diarrea) en el brazo de EBRT sola (1/29; 3%), mientras que en el brazo combinado se reportaron dos eventos genitourinarios grado 3 (hematuria) (2/26; 8%). No se observaron otros eventos adversos gastrointestinales o genitourinarios de grado ≥ 3 en ninguno de los grupos. El estudio no evaluó sobrevida global, sobrevida libre de progresión, control bioquímico ni necesidad de retratamientos.

Desde el punto de vista metodológico, el ensayo presenta limitaciones sustanciales que deben ser consideradas en la interpretación de sus resultados. En primer lugar, el estudio fue concebido como un ensayo de factibilidad, por lo que no estuvo potenciado para evaluar desenlaces clínicos relevantes ni para detectar diferencias en eficacia o seguridad comparativa entre las estrategias terapéuticas. El tamaño muestral reducido y el seguimiento extremadamente corto limitan cualquier inferencia sobre beneficios oncológicos o riesgos tardíos asociados a la braquiterapia HDR. Asimismo, el diseño abierto, junto con la ausencia de una descripción detallada de los mecanismos de ocultamiento de la asignación, introduce la posibilidad de sesgo de selección y de desempeño, lo que podría haber influido tanto en la comparabilidad inicial de los grupos como en la conducta clínica y el registro de eventos adversos. En este contexto, resulta relevante que, pese a un balance general adecuado, se observaron diferencias en

algunas características basales, como una mayor proporción de pacientes con estadio T1c, niveles de PSA entre 10 y 20 ng/mL y puntuaciones más altas del índice de síntomas urinarios en el brazo de EBRT guiada por imagen sola, lo que podría haber condicionado la ocurrencia y el tipo de eventos genitourinarios y gastrointestinales observados. Adicionalmente, la falta de cegamiento en la evaluación de desenlaces y el análisis por protocolo pueden haber condicionado la estimación de la toxicidad aguda, potencialmente subestimando eventos en pacientes que no completaron el seguimiento. Finalmente, la no evaluación de desenlaces clínicos críticos, como sobrevida global, control bioquímico, toxicidad tardía o calidad de vida relacionada con la salud, restringe de manera importante la utilidad del estudio para la toma de decisiones institucionales, obligando a interpretar sus hallazgos exclusivamente como evidencia preliminar sobre viabilidad técnica y seguridad temprana.

En síntesis, este estudio aporta evidencia preliminar que respalda la factibilidad técnica, y un perfil aceptable de seguridad aguda del uso de la braquiterapia HDR como refuerzo en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio tratados con EBRT guiada por imagen. No obstante, debido a su diseño piloto, el tamaño muestral reducido, el seguimiento muy corto, la evaluación limitada a desenlaces de seguridad temprana, así como a las limitaciones metodológicas identificadas, incluyendo el diseño abierto, el análisis por protocolo y las diferencias observadas en algunas características basales, el estudio no permite establecer conclusiones sobre la eficacia oncológica ni sobre la seguridad a mediano o largo plazo de la intervención. En consecuencia, si bien sus hallazgos son útiles para informar sobre la viabilidad operativa del esquema combinado, no resultan suficientes para sustentar una decisión institucional definitiva respecto a la incorporación o priorización de la braquiterapia HDR frente a la radioterapia externa sola en el contexto de la PICO institucional de EsSalud, debiendo interpretarse únicamente como evidencia complementaria que requiere ser confirmada por estudios comparativos con desenlaces clínicos relevantes y seguimiento adecuado.

A partir del análisis crítico de la evidencia revisada para la presente ETS, se identifican los siguientes elementos clave para la toma de decisión. En cuanto a las GPC incluidas, en general, la información no es suficiente para apoyar directamente la decisión institucional de comparar braquiterapia HDR como monoterapia o combinada con EBRT frente a EBRT, porque las guías no plantean esa comparación de forma específica o no distinguen claramente HDR dentro de sus recomendaciones. En particular, la GPC de la JUA reconoce a la braquiterapia (incluida HDR) dentro del arsenal terapéutico para enfermedad localizada y localmente avanzada, pero lo hace principalmente en forma descriptiva y sin recomendaciones comparativas explícitas ni graduadas que enfrenten HDR frente a EBRT; cuando emite una recomendación formal relacionada con braquiterapia, esta se centra en LDR como parte de un esquema trimodal en enfermedad localizada de alto riesgo. La GPC de ESMO, por su parte, se enfoca en intensificación sistémica y recomendaciones basadas en EBRT en grupos de alto/ muy alto riesgo, sin incorporar braquiterapia, como parte del esquema recomendado de tratamiento. La guía AUA/ASTRO sí incluye en sus recomendaciones a la braquiterapia

HDR como opción radioterápica equivalente a EBRT o braquiterapia LDR, en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo o intermedio, asimismo, reconoce el “boost” con braquiterapia (LDR/HDR) en riesgo intermedio desfavorable/alto. Sin embargo, sus recomendaciones no se estructuran como una comparación directa entre la braquiterapia HDR sola o combinada vs. EBRT, agrupan modalidades (HDR/LDR) y se sustentan en evidencia que en gran medida no responde directamente a la comparación institucional, destacando además que el ECA de Hoskin *et al.*, utilizado como evidencia de sustento de esta recomendación, no presenta resultados estratificados para cáncer localizado y localmente avanzado, con lo cual la utilidad de dicho estudio para proveer información para la toma de decisiones en el contexto de EsSalud es muy limitada. Finalmente, NICE emite recomendaciones explícitas vinculadas a braquiterapia en combinación con EBRT y desaconseja la monoterapia en CPG 4-5; no obstante, deliberadamente amplía la recomendación a braquiterapia en general (HDR o LDR) por limitaciones de evidencia y disponibilidad, lo que valida conceptualmente el rol de la braquiterapia combinada, pero no permite atribuir beneficios específicos a la braquiterapia HDR ni resolver de manera directa la comparación HDR sola o combinada con EBRT vs. EBRT sola para las dos poblaciones de la PICO institucional.

En cuanto a la evidencia proveniente de evaluaciones de tecnología sanitaria, la ETS de la AETS (2016) tampoco proporciona una conclusión categórica sobre la adopción de la tecnología de interés, y su aporte se restringe a una revisión de evidencia sobre el uso de braquiterapia HDR como monoterapia en poblaciones seleccionadas, predominantemente de bajo e intermedio riesgo, sin ningún tipo de comparación. Metodológicamente, si bien se trata de una revisión amplia, la evidencia identificada se limita a dos revisiones que incorporaron cohortes sin comparadores directos, por lo que sus conclusiones son esencialmente descriptivas y no responden a la comparación institucional HDR vs. EBRT. En términos decisionales, esto significa que el documento puede ser útil para contextualizar el desempeño clínico reportado de HDR en entornos con experiencia, pero no permite establecer superioridad, equivalencia o no inferioridad frente a EBRT, ni valorar de forma informada el balance beneficio-riesgo comparativo requerido para EsSalud. En consecuencia, su utilidad se circunscribe a evidencia complementaria sobre factibilidad clínica y rangos de desenlaces reportados, sin capacidad para sustentar por sí sola una recomendación institucional alineada con la PICO.

Respecto a los ECA incluidos, la evidencia considerada en la presente ETS se sustenta principalmente en cuatro publicaciones derivadas del mismo ECA fase III unicéntrico de Hoskin *et al.* (2007, 2012, 2013 y 2021), que comparó EBRT sola versus EBRT combinada con braquiterapia HDR como refuerzo en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado. En conjunto, estos reportes muestran un resultado consistente en eficacia, caracterizado por una mejoría en la sobrevida libre de recaída bioquímica a favor del brazo combinado, sin demostrarse diferencias en sobrevida global en ninguno de los seguimientos reportados, incluso a largo plazo. En términos de

seguridad, las publicaciones con seguimiento extendido indican tasas similares de toxicidad tardía severa genitourinaria e intestinal entre estrategias, sin un incremento sostenido atribuible a la adición de braquiterapia HDR. En cuanto a calidad de vida, el análisis longitudinal de Hoskin *et al.* (2013), alineado con la PICO institucional, no identifica diferencias sostenidas entre brazos en los puntajes globales de FACT-P, FACT-G ni TOI a largo plazo. Adicionalmente, el cuerpo de evidencia aleatorizada se complementa con el ECA piloto de Vigneault *et al.* (2018), que aporta información limitada a factibilidad técnica y seguridad temprana en pacientes con cáncer de próstata localizado, sin evaluar desenlaces de eficacia oncológica ni toxicidad tardía. En la lógica de una ETS institucional, si bien la evidencia aleatorizada sugiere un beneficio consistente en un desenlace intermedio sin impacto en mortalidad ni en toxicidad tardía severa, la ausencia de resultados estratificados para enfermedad localizada versus localmente avanzada constituye una limitación decisional crítica, ya que impide determinar si el balance beneficio/daño observado es aplicable de manera homogénea a ambas poblaciones definidas en la PICO.

En conjunto, la evidencia revisada muestra que las GPC aportan principalmente marcos generales de referencia para el manejo del cáncer de próstata, con NICE como la más explícita en reconocer el uso de la braquiterapia en combinación con EBRT, aunque sin discriminar de manera específica la modalidad HDR. La ETS disponible contribuye con evidencia descriptiva sobre el desempeño de la braquiterapia HDR como monoterapia, sin incorporar comparaciones directas frente a EBRT. Por su parte, la evidencia proveniente de ECA se sustenta principalmente en un ECA fase III unicéntrico con múltiples publicaciones y seguimiento prolongado, que muestra de forma consistente una mejoría en la sobrevida libre de recaída bioquímica a favor del esquema combinado EBRT + HDR, sin demostrarse diferencias en sobrevida global ni incrementos clínicamente relevantes de toxicidad tardía severa. Sin embargo, de manera especialmente crítica para la presente ETS, este ECA carece de resultados estratificados para cáncer de próstata localizado versus localmente avanzado. En este escenario, aunque las recomendaciones internacionales se alinean parcialmente con la intervención evaluada, principalmente en su uso como refuerzo, la evidencia disponible no permite atribuir con suficiente certeza beneficios clínicos finales específicos a la combinación de EBRT + braquiterapia HDR frente a la EBRT sola para las distintas poblaciones de la PICO institucional. Adicionalmente, no se dispone de evidencia comparativa independiente que evalúe el uso de la braquiterapia HDR como monoterapia frente a la EBRT en la población de interés, con lo cual no es posible evaluar su eficacia y seguridad relativa para los desenlaces de relevancia definidos en la PICO. Esto configura un contexto de incertidumbre relevante que condiciona cualquier evaluación sobre la adopción o financiamiento de esta tecnología en el ámbito asistencial de EsSalud.

Finalmente, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para la toma de decisión con respecto a la tecnología sanitaria en evaluación: i) la población objetivo de la presente ETS corresponde a pacientes adultos con cáncer de próstata localizado o

localmente avanzado candidatos a tratamiento con radioterapia con intención curativa, en quienes la EBRT constituye el estándar terapéutico institucional; ii) las GPC incluidas aportan principalmente marcos clínicos de referencia, pero no sustentan de manera directa la comparación institucional del uso de braquiterapia HDR como monoterapia o combinada con EBRT vs. EBRT, dado que no formulan recomendaciones comparativas específicas para braquiterapia HDR o no la distinguen claramente dentro de sus enunciados; además, una de las GPC de referencia internacional (ESMO) sitúa a la EBRT dentro del manejo de estos pacientes sin considerar la braquiterapia como parte del esquema recomendado; iii) la ETS de la AETS evaluó la braquiterapia HDR como monoterapia y concluyó que los resultados reportados en las dos revisiones seleccionadas son favorables y con toxicidad aceptable, pero enfatiza que la heterogeneidad de esquemas y la ausencia de comparaciones directas con EBRT impiden establecer conclusiones definitivas sobre eficacia y seguridad relativas; debido a ello, la capacidad de esta ETS para informar sobre balance beneficio-riesgo comparativo requerido por la PICO institucional es muy limitado; iv) la evidencia proveniente de ECA se sustenta principalmente en un ECA fase III unicéntrico, con múltiples publicaciones y seguimiento prolongado, que muestra de forma consistente una mejoría en la sobrevida libre de recaída bioquímica a favor del esquema EBRT + HDR como refuerzo, sin demostrarse diferencias en sobrevida global ni diferencias clínicamente relevantes de toxicidad tardía severa; no obstante, este cuerpo de evidencia presenta limitaciones decisionales relevantes, incluyendo el uso de un desenlace intermedio como principal beneficio, el diseño abierto y, de manera especialmente crítica para la presente ETS, la ausencia de resultados estratificados para cáncer de próstata localizado versus localmente avanzado; v) El ECA de Vigneault *et al.* mostró que la combinación de EBRT guiada por imagen + HDR *boost* en cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, es técnicamente viable y se asocia con un perfil aceptable de seguridad aguda, con baja incidencia de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal y sin diferencias clínicamente relevantes frente a EBRT sola. No obstante al tratarse de un estudio piloto de factibilidad, con tamaño muestral reducido, seguimiento muy corto y análisis por protocolo, no permite evaluar eficacia oncológica, seguridad tardía o calidad de vida, y sus limitaciones metodológicas podrían influir en la estimación de eventos adversos; vi) adicionalmente, no se dispone de evidencia comparativa independiente que evalúe el uso de la braquiterapia HDR como monoterapia frente a EBRT en la población de interés, con lo cual no es posible evaluar su eficacia y seguridad relativas para los desenlaces de relevancia definidos en la PICO; vi) esta incertidumbre residual, derivada de la dependencia de un desenlace intermedio, la ausencia de diferencias en sobrevida global, la falta de evidencia estratificada por estadio clínico y la inexistencia de comparaciones directas para braquiterapia HDR como monoterapia, impide determinar si la adopción o financiamiento de sistemas de braquiterapia HDR aportaría un beneficio clínico tangible para el paciente asegurado o para EsSalud en comparación con la EBRT utilizada como estándar; por el contrario, la incorporación de una tecnología potencialmente más costosa, sin evidencia robusta y directamente aplicable a la PICO institucional, podría comprometer la eficiencia del uso

de recursos y restar oportunidad a la adopción futura de tecnologías con respaldo comparativo más sólido.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no recomienda la incorporación de sistemas de braquiterapia HDR como tecnología de uso institucional frente a la EBRT en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado en EsSalud. El IETSI permanecerá expectante ante la disponibilidad de nueva evidencia clínica proveniente de ECA y estudios comparativos robustos que permitan evaluar de manera directa y concluyente la eficacia, seguridad y calidad de vida asociadas al uso de braquiterapia HDR, ya sea como monoterapia o en combinación con EBRT, en comparación con EBRT sola, y que contribuyan a reducir la incertidumbre actualmente existente para la toma de decisiones institucionales.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adefehinti, M., A. O. George, O. Enemoh, B. Adenipekun, M. Akinwale, A. Akintayo, Q. A. Sanni, A. A. Adebisi, E. Erewele, O. Onipede, O. Oore-Ofe, T. P. Ibikunle, and O. O. Ajani. 2025. "Management of Locally Advanced Prostate Cancer: A Scoping Review of Contemporary Evidence and Emerging Approaches." *Cureus* 17 (8):e89863. doi: 10.7759/cureus.89863.
- AETS. 2016. "Eficacia y seguridad de la braquiterapia de alta tasa de dosis como monoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata." In, ed AETS. Madrid, España: AETS. Internet.
<https://repisalud.isciii.es/rest/api/core/bitstreams/1792aec4-a874-4d56-9409-70561c4fedf2/content> (accessed 08 de enero).
- American Cancer Society. 2025. "Etapas (o estadios) del cáncer de próstata." [Internet]. American Cancer Society, accessed 15 de diciembre.
<https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-prostata/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>.
- Attard, Gerhardt, Laura Murphy, Noel W. Clarke, William Cross, Robert J. Jones, Christopher C. Parker, Silke Gillissen, Adrian Cook, Chris Brawley, Claire L. Amos, Nafisah Atako, Cheryl Pugh, Michelle Buckner, Simon Chowdhury, Zafar Malik, J. Martin Russell, Clare Gilson, Hannah Rush, Jo Bowen, Anna Lydon, Ian Pedley, Joe M. O'Sullivan, Alison Birtle, Joanna Gale, Narayanan Srihari, Carys Thomas, Jacob Tanguay, John Wagstaff, Prantik Das, Emma Gray, Mymoon Alzoueb, Omi Parikh, Angus Robinson, Isabel Syndikus, James Wylie, Anjali Zarkar, George Thalmann, Johann S. de Bono, David P. Dearnaley, Malcolm D. Mason, Duncan Gilbert, Ruth E. Langley, Robin Millman, David Matheson, Matthew R. Sydes, Louise C. Brown, Mahesh K. B. Parmar, Nicholas D. James, Elin Jones, Katherine Hyde, Hilary Glen, Sarah Needleman, Ursula McGovern, Denise Sheehan, Sangeeta Paisey, Richard Shaffer, Mark Beresford, Zafar Malik, Anjali Zarkar, Emilio Porfiri, David Fackrell, Ling Lee, Thiagarajan Sreenivasan, Sue Brock, Simon Brown, Amit Bahl, Mike Smith-Howell, Cathryn Woodward, Mau-Don Phan, Danish Mazhar, Krishna Narahari, Jacob Tanguay, Fiona Douglas, Anil Kumar, Abdel Hamid, Azman Ibrahim, Dakshinamoorthy Muthukumar, Matthew Simms, Jane Worlding, Anna Tran, Mohammed Kagzi, Prantik Das, Carmel Pezaro, Virgil Sivoglo, Benjamin Masters, Pek Keng-Koh, Caroline Manetta, Duncan McLaren, Nishi Gupta, Denise Sheehan, Stergios Boussios, Henry Taylor, John Graham, Carla Perna, Lucinda Melcher, Warren Grant, Katherine Hyde, Ami Sabharwal, Uschi Hofmann, Robert Dealey, Neil McPhail, Robert Brierly, Simon Brown, Lisa Capaldi, Norma Sidek, Peter Whelan, Thiagarajan Sreenivasan, Peter Robson, Alison Falconer, Sarah Rudman, Sindu Vivekanandan, Vinod Mullessey, Sarah Needleman, Maria Vilarino-Varela, Vincent Khoo, Karen Tipples, Mehran Afshar, Alison Falconer, Patryk Brulinski, Vijay Sangar, Clive Peedell, Ashraf Azzabi, Peter Hoskin, Viwod Mullassery, Santhanam Sundar, Yakhub Khan, Ruth Conroy, Andrew Protheroe, Judith Carser, Paul Rogers, Lisa Capaldi, Kathryn Tarver, Stephanie Gibbs, Mohammad Muneeb Khan, Mohan Hingorani, Ashraf Azzabi, Simon Crabb, Manal Alameddine, Neeraj Bhalla, Caroline Manetta, Robert Hughes, John Logue, Darren Leaning, Salil Vengalil, Ashraf Azzabi, Daniel Ford, Georgina Walker, Ahmed Shaheen, Omar Khan, Andrew Chan, Imtiaz Ahmed, Serena

- Hilman, Fiona Douglas, Anil Kumar, Anna Tran, Sangeeta Paisey, Ian Sayers, Lisa Capaldi, Ashok Nikapota, David Bloomfield, Tim Porter, Joji Joseph, Cyrill Rentsch, Ricardo Pereira Mestre, Enrico Roggero, Jörg Beyer, Markus Borner, Raeto Strebel, Dominik Berthold, Daniel Engeler, Hubert John, Razvan Popescu, and Donat Durr. 2022. "Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol." *The Lancet* 399 (10323):447-460. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02437-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02437-5).
- Bibault, Jean-Emmanuel, Arnaud Méjean, Fabien Hyafil, Constance Thibault, and Stéphane Oudard. 2025. "Radiation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: How Do We Treat Patients with cN1 Disease?" *European Urology Focus* 11 (1):76-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2024.06.009>.
- Bolla, M., A. Henry, M. Mason, and T. Wiegel. 2019. "The role of radiotherapy in localised and locally advanced prostate cancer." *Asian J Urol* 6 (2):153-161. doi: 10.1016/j.ajur.2019.02.001.
- Cella, D., M. B. Nichol, D. Eton, J. B. Nelson, and P. Mulani. 2009. "Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer." *Value Health* 12 (1):124-9. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00409.x.
- Corkum, M., A. Loblaw, Y. Hasan, H. T. Chung, C. L. Tseng, M. McGuffin, P. Cheung, E. Szumacher, S. Liu, W. Chu, L. Zhang, A. Mamedov, and G. Morton. 2021. "Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: Late toxicity and patient reported outcomes from a randomized phase II clinical trial." *Radiother Oncol* 156:160-165. doi: 10.1016/j.radonc.2020.12.021.
- Correa, R., N. Vidal, A. Quesada-García, R. Marcos, J. Muñoz del Toro, and J. Muñoz-Rodríguez. 2024. "Management of patients with localized prostate cancer and biochemical recurrence in Spain: A medical survey." *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 48 (3):218-227. doi: 10.1016/j.acuroe.2023.08.002.
- De Bari, Bernardino, Antonino Daidone, and Filippo Alongi. 2015. "Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 94 (3):360-370. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.02.003>.
- Delouya, G., C. Lambert, J. P. Bahary, M. C. Beauchemin, M. Barkati, C. Ménard, and D. Taussky. 2017. "Comparison of external beam radiotherapy versus permanent seed brachytherapy as monotherapy for intermediate-risk prostate cancer - a single center Canadian experience." *Can J Urol* 24 (3):8822-8826.
- Demanis, D. J., and M. I. Ghilezan. 2014. "High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer." *Brachytherapy* 13 (6):529-41. doi: 10.1016/j.brachy.2014.03.002.
- Eastham, J. A., G. B. Aufferberg, D. A. Barocas, R. Chou, T. Crispino, J. W. Davis, S. Eggener, E. M. Horwitz, C. J. Kane, E. Kirkby, D. W. Lin, S. M. McBride, A. K. Morgans, P. M. Pierorazio, G. Rodrigues, W. W. Wong, and S. A. Boorjian. 2022. "Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline. Part III: Principles of Radiation and Future Directions." *J Urol* 208 (1):26-33. doi: 10.1097/ju.0000000000002759.
- Faiella, E., D. Santucci, G. D'Amone, V. Cirimele, D. Vertulli, A. Bruno, B. Beomonte Zobel, and R. F. Grasso. 2024. "Focal Minimally Invasive Treatment in

- Localized Prostate Cancer: Comprehensive Review of Different Possible Strategies." *Cancers (Basel)* 16 (4). doi: 10.3390/cancers16040765.
- Fizazi, K., and S. Gillessen. 2023. "Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents." *Annals of Oncology* 34 (6):557-563. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.015.
- Goy, B. W., R. Burchette, M. S. Soper, T. Chang, and H. A. Cosmatos. 2020. "Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer." *Urology* 136:180-189. doi: 10.1016/j.urology.2019.09.040.
- Greco, Carlo, Anuraag A. Vazirani, Oriol Pares, Nuno Pimentel, Vasco Louro, Javier Morales, Beatriz Nunes, Ana Luisa Vasconcelos, Ines Antunes, Justyna Kociolek, and Zvi Fuks. 2019. "The evolving role of external beam radiotherapy in localized prostate cancer." *Seminars in Oncology* 46 (3):246-253. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.08.001>.
- Guzman-Esquivel, J., E. Murillo-Zamora, M. Ortiz-Mesina, H. R. Galvan-Salazar, L. De-Leon-Zaragoza, J. C. Casarez-Price, J. Delgado-Enciso, and I. Delgado-Enciso. 2023. "Regional and national burden of prostate cancer: incidence, mortality, years of life lost, and disability-adjusted life years, in Mexico and Latin America from 1990 to 2019." *Int Urol Nephrol* 55 (9):2155-2160. doi: 10.1007/s11255-023-03653-7.
- Hathout, Lara, Omar Mahmoud, Yaqun Wang, Irina Vergalasova, Maroie Barkati, Philippe Després, André-Guy Martin, William Foster, Frédéric Lacroix, Guila Delouya, Daniel Taussky, Gerard Morton, and Eric Vigneault. 2019. "A Phase 2 Randomized Pilot Study Comparing High-Dose-Rate Brachytherapy and Low-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy in Localized Prostate Cancer." *Advances in Radiation Oncology* 4 (4):631-640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.04.003>.
- Hoskin, P. J., K. Motohashi, P. Bownes, L. Bryant, and P. Ostler. 2007. "High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial." *Radiother Oncol* 84 (2):114-20. doi: 10.1016/j.radonc.2007.04.011.
- Hoskin, P. J., A. M. Rojas, P. J. Bownes, G. J. Lowe, P. J. Ostler, and L. Bryant. 2012. "Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer." *Radiother Oncol* 103 (2):217-22. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.007.
- Hoskin, P. J., A. M. Rojas, P. J. Ostler, L. Bryant, and G. J. Lowe. 2021. "Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results." *Radiother Oncol* 154:214-219. doi: 10.1016/j.radonc.2020.09.047.
- Hoskin, P. J., A. M. Rojas, P. J. Ostler, R. Hughes, G. J. Lowe, and L. Bryant. 2013. "Quality of life after radical radiotherapy for prostate cancer: longitudinal study from a randomised trial of external beam radiotherapy alone or in combination with high dose rate brachytherapy." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 25 (5):321-7. doi: 10.1016/j.clon.2013.01.001.
- Hoskin, Peter, Ana Rojas, Peter Ostler, Robert Hughes, Roberto Alonzi, and Gerry Lowe. 2024. "Single-dose high-dose-rate brachytherapy versus two and three fractions for locally advanced prostate cancer." *Radiotherapy and Oncology* 199:110426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110426>.

- Hudson, John M., Andrew Loblaw, Merrylee McGuffin, Hans T. Chung, Chia-Lin Tseng, Joelle Helou, Patrick Cheung, Ewa Szumacher, Stanley Liu, Liying Zhang, Andrea Deabreu, Alexandre Mamedov, and Gerard Morton. 2024. "Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate-risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy: A 9-year update." *Radiotherapy and Oncology* 198:110381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110381>.
- Johnson, S. B., N. H. Lester-Coll, J. R. Kelly, B. H. Kann, J. B. Yu, and S. K. Nath. 2017. "Brachytherapy Boost Utilization and Survival in Unfavorable-risk Prostate Cancer." *Eur Urol* 72 (5):738-744. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.020.
- King, M. T., M. Keyes, S. J. Frank, J. M. Crook, W. M. Butler, P. J. Rossi, B. W. Cox, T. N. Showalter, F. Mourtada, L. Potters, R. G. Stock, M. A. Kollmeier, M. J. Zelefsky, B. J. Davis, G. S. Merrick, and P. F. Orto. 2021. "Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: A systemic review and executive summary of an evidence-based consensus statement." *Brachytherapy* 20 (6):1114-1129. doi: 10.1016/j.brachy.2021.07.006.
- Kishan, A. U., R. R. Cook, J. P. Ciezki, A. E. Ross, M. M. Pomerantz, P. L. Nguyen, T. Shaikh, P. T. Tran, K. A. Sandler, R. G. Stock, G. S. Merrick, D. J. Demanes, D. E. Spratt, E. I. Abu-Isa, T. B. Wedde, W. Lilleby, D. J. Krauss, G. K. Shaw, R. Alam, C. A. Reddy, A. J. Stephenson, E. A. Klein, D. Y. Song, J. J. Tosoian, J. V. Hegde, S. M. Yoo, R. Fiano, A. V. D'Amico, N. G. Nickols, W. J. Aronson, A. Sadeghi, S. Greco, C. Deville, T. McNutt, T. L. DeWeese, R. E. Reiter, J. W. Said, M. L. Steinberg, E. M. Horwitz, P. A. Kupelian, and C. R. King. 2018. "Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer." *Jama* 319 (9):896-905. doi: 10.1001/jama.2018.0587.
- Kohjimoto, Y., H. Uemura, M. Yoshida, S. Hinotsu, S. Takahashi, T. Takeuchi, K. Suzuki, H. Shinmoto, T. Tamada, T. Inoue, M. Sugimoto, A. Takenaka, T. Habuchi, H. Ishikawa, T. Mizowaki, S. Saito, H. Miyake, N. Matsubara, N. Nonomura, H. Sakai, A. Ito, O. Ukimura, H. Matsuyama, and I. Hara. 2024. "Japanese clinical practice guidelines for prostate cancer 2023." *Int J Urol* 31 (11):1180-1222. doi: 10.1111/iju.15545.
- Lee, D. J., D. A. Barocas, Z. Zhao, L. C. Huang, M. J. Resnick, T. Koyoma, R. Conwill, D. McCollum, M. R. Cooperberg, M. Goodman, S. Greenfield, A. S. Hamilton, M. Hashibe, S. H. Kaplan, L. E. Paddock, A. M. Stroup, X. C. Wu, D. F. Penson, and K. E. Hoffman. 2018. "Comparison of Patient-reported Outcomes After External Beam Radiation Therapy and Combined External Beam With Low-dose-rate Brachytherapy Boost in Men With Localized Prostate Cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 102 (1):116-126. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.043.
- Luo, Y., M. Li, H. Qi, J. Zhao, Y. Han, Y. Lin, Z. Hou, and Y. Jiang. 2018. "Long-term oncologic outcomes of radiotherapy combined with maximal androgen blockade for localized, high-risk prostate cancer." *World J Surg Oncol* 16 (1):107. doi: 10.1186/s12957-018-1395-5.
- Mäkelä, L., A. Pétaš, A. Mikkola, and H. Visapää. 2024. "Long-term outcomes of LDR-brachytherapy for localized prostate cancer." *Front Oncol* 14:1326355. doi: 10.3389/fonc.2024.1326355.

- Masson, S., R. Persad, and A. Bahl. 2012. "HDR Brachytherapy in the Management of High-Risk Prostate Cancer." *Adv Urol* 2012:980841. doi: 10.1155/2012/980841.
- Mendez, L. C., and G. C. Morton. 2018. "High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer." *Transl Androl Urol* 7 (3):357-370. doi: 10.21037/tau.2017.12.08.
- Minds. 2020. "Minds manual for clinical practice guideline development 2020 ver.3.0." In, ed Minds. Japan: Minds. Internet. https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?JGLOBAL_ID=202202244645087470 (accessed 06 de enero).
- Morris, W. J., S. Tyldesley, S. Rodda, R. Halperin, H. Pai, M. McKenzie, G. Duncan, G. Morton, J. Hamm, and N. Murray. 2017. "Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98 (2):275-285. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.026.
- Morton, Gerard, Merrylee McGuffin, Hans T. Chung, Chia-Lin Tseng, Joelle Helou, Ananth Ravi, Patrick Cheung, Ewa Szumacher, Stanley Liu, William Chu, Liying Zhang, Alexandre Mamedov, and Andrew Loblaw. 2020. "Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy." *Radiotherapy and Oncology* 146:90-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.02.009>.
- Mottet, N., R. C. N. van den Bergh, E. Briers, T. Van den Broeck, M. G. Cumberbatch, M. De Santis, S. Fanti, N. Fossati, G. Gandaglia, S. Gillissen, N. Grivas, J. Grummet, A. M. Henry, T. H. van der Kwast, T. B. Lam, M. Lardas, M. Liew, M. D. Mason, L. Moris, D. E. Oprea-Lager, H. G. van der Poel, O. Rouvière, I. G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel, P. M. Willemse, and P. Cornford. 2021. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent." *Eur Urol* 79 (2):243-262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042.
- National Cancer Institute. 2025. "External Beam Radiation Therapy for Cancer." [Internet]. NCI, accessed 23 de enero. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam>.
- NICE. 2021. "Prostate cancer: diagnosis and management." [Internet]. NICE, accessed 07 de enero. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/chapter/Recommendations>.
- Parker, C., E. Castro, K. Fizazi, A. Heidenreich, P. Ost, G. Procopio, B. Tombal, and S. Gillissen. 2020. "Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†." *Annals of Oncology* 31 (9):1119-1134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
- Rodda, S., S. Tyldesley, W. J. Morris, M. Keyes, R. Halperin, H. Pai, M. McKenzie, G. Duncan, G. Morton, J. Hamm, and N. Murray. 2017. "ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98 (2):286-295. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.008.
- Rodda, Sree, W. James Morris, Jeremy Hamm, and Graeme Duncan. 2017. "ASCENDE-RT: An Analysis of Health-Related Quality of Life for a

- Randomized Trial Comparing Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost With Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer." *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 98 (3):581-589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.02.027>.
- Sandler, K. A., R. R. Cook, J. P. Ciezki, A. E. Ross, M. M. Pomerantz, P. L. Nguyen, T. Shaikh, P. T. Tran, R. G. Stock, G. S. Merrick, D. J. Demanes, D. E. Spratt, E. I. Abu-Isa, T. B. Wedde, W. Lilleby, D. J. Krauss, G. K. Shaw, R. Alam, C. A. Reddy, D. Y. Song, E. A. Klein, A. J. Stephenson, J. J. Tosoian, J. V. Hegde, S. M. Yoo, R. Fiano, A. V. D'Amico, N. G. Nickols, W. J. Aronson, A. Sadeghi, S. C. Greco, C. Deville, T. McNutt, T. L. DeWeese, R. E. Reiter, J. W. Said, M. L. Steinberg, E. M. Horwitz, P. A. Kupelian, C. R. King, and A. U. Kishan. 2018. "Clinical Outcomes for Patients With Gleason Score 10 Prostate Adenocarcinoma: Results From a Multi-institutional Consortium Study." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101 (4):883-888. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.060.
- Sathya, J. R., I. R. Davis, J. A. Julian, Q. Guo, D. Daya, I. S. Dayes, H. R. Lukka, and M. Levine. 2005. "Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate." *J Clin Oncol* 23 (6):1192-9. doi: 10.1200/jco.2005.06.154.
- Schafer, E. J., M. Laversanne, H. Sung, I. Soerjomataram, A. Briganti, W. Dahut, F. Bray, and A. Jemal. 2025. "Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update." *Eur Urol* 87 (3):302-313. doi: 10.1016/j.eururo.2024.11.013.
- Stish, B. J., B. J. Davis, L. A. Mynderse, R. H. McLaren, C. L. Deufel, and R. Choo. 2018. "Low dose rate prostate brachytherapy." *Transl Androl Urol* 7 (3):341-356. doi: 10.21037/tau.2017.12.15.
- Sung, H., J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray. 2021. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA Cancer J Clin* 71 (3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Tanaka, N., A. Yoroza, T. Kikuchi, S. Higashide, S. Kojima, T. Ohashi, N. Katayama, K. Nakamura, S. Saito, T. Dokiya, and M. Fukushima. 2019. "Genitourinary toxicity after permanent iodine-125 seed implantation: The nationwide Japanese prostate cancer outcome study of permanent iodine-125 seed implantation (J-POPS)." *Brachytherapy* 18 (4):484-492. doi: 10.1016/j.brachy.2019.03.007.
- Torres-Román, J. S., B. Valcarcel, M. A. Arce-Huamani, K. Simbaña-Rivera, J. F. Salvador-Carrillo, J. A. Poterico, C. Quispe-Vicuña, C. S. Alvarez, and K. A. McGlynn. 2024. "[Not Available]." *Salud Publica Mex* 66 (3, may-jun):226-235. doi: 10.21149/15463.
- Vigneault, E., G. Morton, W. R. Parulekar, T. M. Niazi, C. W. Springer, M. Barkati, P. Chung, W. Koll, A. Kamran, M. Monreal, K. Ding, and A. Loblaw. 2018. "Randomised Phase II Feasibility Trial of Image-guided External Beam Radiotherapy With or Without High Dose Rate Brachytherapy Boost in Men with Intermediate-risk Prostate Cancer (CCTG PR15/ NCT01982786)." *Clinical Oncology* 30 (9):527-533. doi: 10.1016/j.clon.2018.05.007.
- World Health Organization. 2022. "Global Cancer Observatory." [Internet]. WHO, accessed 10 de diciembre. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/604-peru-fact-sheet.pdf>.

- Yilmaz, H., G. Aksu, and O. Dillioglugil. 2015. "External beam radiotherapy for localized prostate cancer." *Asian J Androl* 17 (6):892-8; discussion 897. doi: 10.4103/1008-682x.156857.
- Zajdlewicz, L., M. K. Hyde, S. J. Lepore, R. A. Gardiner, and S. K. Chambers. 2017. "Health-Related Quality of Life After the Diagnosis of Locally Advanced or Advanced Prostate Cancer: A Longitudinal Study." *Cancer Nurs* 40 (5):412-419. doi: 10.1097/ncc.0000000000000432.
- Zhang, Weiyu, Guiying Cao, Feng Wu, Yuliang Wang, Zheng Liu, Hao Hu, and Kexin Xu. 2023. "Global Burden of Prostate Cancer and Association with Socioeconomic Status, 1990–2019: A Systematic Analysis from the Global Burden of Disease Study." *Journal of Epidemiology and Global Health* 13 (3):407-421. doi: 10.1007/s44197-023-00103-6.

ANEXO A. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 02 de diciembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ("Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "prostate cancer"[TIAB] OR "prostatic neoplasm*" [TIAB]) AND ("Brachytherapy"[Mesh] OR brachytherap*[TIAB] OR "high dose rate"[TIAB] OR "high-dose-rate"[TIAB] OR HDR [TIAB] OR "HDR brachytherapy"[TIAB]) AND ("Radiotherapy"[Mesh] OR "external beam radiotherapy"[TIAB] OR EBRT [TIAB]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	292

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews Fecha de búsqueda: 02 de diciembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Prostatic Neoplasms):ti,ab,kw	9477
	#2 "prostate cancer":ti,ab,kw	17335
	#3 (prostatic NEXT neoplasm*):ti,ab,kw	9401
	#4 #1 OR #2 OR #3	18877
	#5 Brachytherapy:ti,ab,kw	2975
	#6 brachytherap*:ti,ab,kw	2977
	#7 "high dose rate":ti,ab,kw	633
	#8 "high-dose-rate":ti,ab,kw	633
	#9 HDR:ti,ab,kw	615
	#10 "HDR brachytherapy":ti,ab,kw	268
	#11 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3101
	#12 Radiotherapy:ti,ab,kw	45039
	#13 "external beam radiotherapy":ti,ab,kw	1880
	#14 EBRT:ti,ab,kw	1001
	#15 #12 OR #13 OR #14	45158
	#16 #4 AND #11 AND #15	3

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 02 de diciembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(prostatic neoplasms) OR (prostate cancer) OR (cáncer de próstata) OR (neoplasia prostática) OR (neoplasias prostáticas) OR (cáncer de próstata) OR (prostatic neoplasm*) OR (neoplasia da próstata)) AND (mh:(brachytherapy) OR (braquiterapia) OR (brachytherap*) OR (high dose rate) OR (high-dose-rate) OR HDR OR (HDR brachytherapy) OR (alta taxa de dose) OR (alta tasa de dosis) OR (braquiterapia HDR)) AND (mh:(radiotherapy) OR (external beam radiotherapy) OR EBRT OR (radioterapia externa) OR (radioterapia de haz externo) OR (radioterapia de feixe externo))) AND (pt:(systematic review) OR (systematic review) OR (revisión sistemática) OR (revisão sistemática) OR pt:(meta-analysis) OR (meta-analys*) OR (meta-analis*) OR (metaanalysis) OR (metaanális*) OR (metanalysis) OR (metanális*) OR ((medline) AND (cochrane)) OR pt:(guideline) OR pt:(practice guideline) OR ti:(guideline*) OR ti:(guia) OR ti:(guide line*) OR (consens*) OR ti:(recommendation*) OR ti:(recomendacion*) OR ti:(recomendaç*) OR pt:(clinical trial) OR ti:(random*) OR ti:(aleatori*) OR (controlled trial*) OR (ensayo controlado) OR (ensaio controlado) OR (control trial*) OR mh:(technology assessment, biomedical) OR (technology assessment) OR (evaluación de tecnología) OR (technology appraisal) OR (avaliação de tecnologia) OR (hta) OR (ets) OR (ats) OR ti:(overview)) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	10