



Barreras para la inmunoterapia con BCG en el cáncer de vejiga no músculo invasivo: experiencias desde Colombia.

William Alejandro Camargo Ariza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Urología
Bogotá, Colombia
2023

Barreras para la inmunoterapia con BCG en el cáncer de vejiga no músculo invasivo: experiencias desde Colombia.

Investigador principal: William Alejandro Camargo Ariza

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Urología

Co-investigadores

David Andrés Castañeda Millán

Urólogo - Hospital Universitario Nacional de Colombia
Profesor adjunto de la Universidad Nacional de Colombia

Rodolfo Varela Ramírez

Docente departamento de Urología - Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Urología
Bogotá, Colombia
2023

A mis padres y abuela

RESUMEN

Introducción: En latinoamérica y Colombia existen modelos, procesos administrativos y realidades asistenciales que limitan el acceso a la terapia con BCG en cáncer de vejiga no músculo invasivo (CVNMI). En el presente trabajo se pretende identificar las barreras de acceso en Colombia desde la perspectiva de urólogos y pacientes.

Materiales: Estudio observacional de corte transversal que se ejecutó a través de la aplicación de una encuesta anónima (realizada por los autores) a urólogos y pacientes en manejo con BCG en Colombia entre enero a junio de 2023 para valorar sus percepciones respecto a esta terapia. Ejecutamos análisis uni y bivariado para determinar asociaciones entre variables de interés.

Resultados: Se incluyeron 76 urólogos y 51 pacientes. Para los urólogos, las razones para descartar el tratamiento con BCG son: no indicación (36.8%), no disponibilidad del medicamento (17.1%) y falta de rutas asistenciales (17.1%). El 62% considera que los pacientes reciben ocasionalmente la terapia de forma adecuada y el 82,8% manifestó que la no disponibilidad y problemas con la dispensación del medicamento son las principales barreras. El 71,5% de los hospitales tienen rutas de aplicación de BCG y solo 48,6% tienen protocolos para su administración. Desde los pacientes, las principales barreras fueron: dispensación/entrega del medicamento (35,2%), su no disponibilidad (17,6%) y ausencia de seguimiento clínico (17,6%). 43,1% no recibió apoyo ni seguimiento y 76% considera que se deben mejorar las rutas de entrega y aplicación de BCG. Encontramos asociación entre nivel de complejidad y carácter universitario con la presencia de redes de apoyo en CVNMI ($p:0,04$) y mayor inicio de inducción ($p: 0,01$) y mantenimiento($p: 0,009$). Además, asociación entre volumen de pacientes/año y la prescripción de BCG ($p: 0,01$). Hay diferencias de percepción entre pacientes sobre la facilidad de acceso al tratamiento y tiempo entre prescripción-administración ($p: 0,01$) según la ciudad donde recibieron el tratamiento.

Conclusiones: En Colombia existen barreras clínicas, logísticas y administrativas que limitan el adecuado y oportuno acceso al tratamiento con BCG. Es necesario reconsiderar el modelo de dispensación y aplicación de esta terapia para facilitar la adherencia y potenciar los resultados clínicos en CVNMI.

Palabras clave: Neoplasias Vesicales sin Invasión Muscular, inmunoterapia; Administración Intravesical

Barriers to BCG immunotherapy in non-muscle invasive bladder cancer: experiences in Colombia.

ABSTRACT

Background: In Latin America and Colombia there are models and administrative processes and healthcare realities that limit access to BCG therapy in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). We aim to identify the access barriers in Colombia from the perspective of urologists and patients.

Methodology: Cross-sectional observational study that was carried out through the application of an anonymous survey (conducted by the authors) to urologists and patients treated with BCG in Colombia between January and June 2023 to assess their perceptions regarding this therapy. We use univariate and bivariate analysis to determine associations.

Results: 76 urologists and 51 patients were included. For urologists, the reasons for discarding BCG treatment are: no indication (36.8%), non-availability of the medication (17.1%) and lack of care routes (17.1%). 62% consider that patients occasionally receive therapy adequately and 82.8% stated that non-availability and problems with dispensing the medication are the main barriers. 71.5% of hospitals have BCG application routes and only 48.6% have protocols for its administration. From the patients' point of view, the main barriers were: dispensing/delivery of the medication (35.2%), its non-availability (17.6%) and lack of clinical follow-up (17.6%). 43.1% did not receive support or follow-up and 76% consider that BCG delivery and application routes should be improved.

We found an association between level of complexity and university nature with the presence of support networks in NMIBC ($p: 0.04$) and greater initiation of induction ($p: 0.01$) and maintenance ($p: 0.009$). Additionally, association between patient volume/year and BCG prescription ($p: 0.01$). There are differences in perception between patients about the ease of access to treatment and time between prescription-administration ($p: 0.01$) depending on the city where they received the treatment.

Conclusions: In Colombia there are clinical, logistical and administrative barriers that limit adequate and timely access to BCG treatment. It is necessary to reconsider the dispensing and application model of this therapy to facilitate adherence and enhance clinical results in NMIBC.

Key Words: Non-Muscle Invasive Bladder Neoplasms; Intravesical Drug Administration; BCG Vaccine

TABLA DE CONTENIDO

<i>INTRODUCCIÓN</i>	7
<i>METODOLOGÍA</i>	8
<i>RESULTADOS</i>	9
Perspectivas del urólogo colombiano.....	9
Perspectivas de los pacientes en Colombia.....	11
<i>DISCUSIÓN</i>	12
<i>CONCLUSIONES</i>	15
<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	17
<i>ANEXOS</i>	19
Tabla 1. Características de los participantes (urólogos y pacientes) incluidos.....	19
Tabla 2. Barreras de acceso a terapia con BCG reportada por urólogos en Colombia.....	19
Tabla 3. Barreras de acceso a terapia con BCG reportada por pacientes con CVNMI en Colombia.....	20

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga (CV) es el décimo cáncer más frecuente a nivel mundial con una creciente incidencia en los últimos años, la cual se estima en 9,5 en hombres y 2,4 en mujeres por cada cien mil habitantes ¹⁻³. En Colombia en el año 2020 hubo 1995 nuevos casos con una prevalencia de 10,78 por cada cien mil habitantes, además, se presentaron 699 muertes atribuibles a CV⁴. Adicionalmente, se estima que alrededor de un 75% de los pacientes al momento del diagnóstico cursan con enfermedad no músculo invasiva ¹⁻³.

La terapia con BCG intravesical en paciente con CV no músculo invasivo ha demostrado reducir la recurrencia y la progresión en paciente con enfermedad estratificada como de riesgo intermedio o riesgo alto y en la actualidad se recomienda que su aplicación se realice entre los 15 días posteriores a la resección del tumor vía endoscópica ⁵⁻⁷. Este periodo de tiempo está basado en el hecho de que un intervalo más corto entre la cirugía y la BCG se asocia con mayor probabilidad de lograr respuesta clínica, partiendo de que el efecto inmunogénico de BCG es inverso al tiempo desde la resección quirúrgica. Sin embargo, esta decisión se basa en la experiencia clínica, el sentido común y la extrapolación de resultados de otras enfermedades oncológicas ².

Estudios recientes han evaluado el impacto del tiempo de la aplicación de la terapia con BCG y la cirugía; y aunque se trata de estudios retrospectivos y con población limitada de paciente evaluados, los resultados apuntan a que, si bien no hay un periodo crítico de 14 días que impacte en desenlaces urológicos, existe una relación directa entre un retraso en la administración de BCG y un mejor pronóstico en estos paciente ⁸⁻⁹. Por lo que se requiere de la sincronización de procesos asistenciales y administrativos para lograr dicho objetivo. Nuestro estudio pretende evaluar e identificar las barreras para la administración oportuna y adecuada de BCG en pacientes candidatos a recibirla desde la experiencia del médico urólogo y la del paciente.

METODOLOGÍA

Realizamos un estudio observacional de corte transversal entre el 01 de enero de 2023 y el 30 de junio de 2023, en el cual se invitó a participar a los médicos urólogos vinculados con la Sociedad Colombiana de Urología que en su práctica clínica manejan pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo y que en los últimos 12 meses hubiesen prescrito al menos un esquema de BCG intravesical y de igual manera se vincularon de forma anonimizada, voluntaria, no directa e independiente a un grupo de pacientes en tratamiento o con historia de aplicación de BCG intravesical en los últimos 12 meses.

Se realizaron dos modelos de encuesta por parte de los investigadores principales ante la ausencia de encuestas validadas previamente, una diseñada para médicos urólogos que indagaba por su experiencia en el manejo y prescripción de BCG y sobre la percepción de la viabilidad asistencial y administrativa de realizar un esquema con esta terapia; por otro lado, una segunda encuesta que preguntaba sobre la dificultad en el proceso y barreras de acceso para la inmunoterapia por parte de los pacientes que aceptaron participar.

Las encuestas diseñadas para urólogos fueron aplicadas y difundidas en formato Google Form y difundidas por medio del apoyo y convocatoria de la Sociedad Colombiana de Urología entre sus urólogos miembros durante los meses de enero a junio de 2023. Además, se envió la encuesta anonimizada destinada para pacientes que cumplieran los criterios de inclusión a través de los servicios acreditados para aplicar BCG en diferentes regiones del país y que aceptaron participar en el estudio a través de la dirección de enfermería de cada institución participante. Previo a la difusión de las encuestas se realizó una socialización y entrenamiento al personal asistencial sobre el diligenciamiento e interpretación de las preguntas, en casos de dudas adicionales, se estableció contacto con el investigador principal, pero nunca directamente con el paciente; se contó con el apoyo de laboratorio Bagó para el proceso logístico de acercamiento con las unidades médicas, así como el reparto y recolección anonimizada de las encuestas.

Se obtuvo aval del comité técnico científico y del comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia según la resolución CE-0154-22 y acta 016.

La información se procesó en Windows 10 y se utilizó como instrumento Microsoft EXCEL 2019 para la recolección de datos y generar la base de datos, las variables se procesaron posteriormente en Stata versión 13.0, se analizaron medidas de frecuencia y dispersión; variables continuas (media) y variables categóricas (porcentajes) con sus respectivas medidas de dispersión, desviaciones estándar, rango intercuartílico, e intervalos de confianza, respectivamente. Se realizó un análisis univariado y multivariado aplicando la prueba de T Test y Test de Spearman. Se consideró con significativa una $p < 0,05$

RESULTADOS

Perspectivas del urólogo colombiano

Se obtuvo la participación de 83 urólogos en 50% del territorio nacional (16 de 32 departamentos) y de 68 pacientes en 5 diferentes ciudades del país para el análisis final. Se encontró que 41,8% de urólogos ejercen en Bogotá y que 44,6% trabajaban en instituciones de alto nivel de complejidad; además 56,6% y 67,5% lo hacen en hospitales universitarios y de carácter privado respectivamente. 21,7%, 39,8% y 38,6% reportaron que manejan menos de 5, 5-10 y más de 10 casos de CVNMI por año respectivamente, estos datos se resumen en la **tabla 1**. Al indagar por la frecuencia con que formulan terapia intravesical con BCG en CVNMI; 77,1% afirmó que nunca u ocasionalmente lo hacen y las razones principales por no indicarla son:

- Considerar que no requiere la terapia intravesical con BCG: 31 (36,8%)
- No disponibilidad del medicamento en el país 14 (16,9%)
- Falta de rutas asistenciales para el inicio y seguimiento del paciente 14 (16,9%).
- Existencia de mejores opciones intravesicales: 6 (7,2%)
- Los trámites y el acceso es tan difícil que no van a lograr tener acceso: 6

(7,2%)

- Es una terapia que debería ser prescrita por oncología clínica 4 (4,8%)

Adicionalmente 67,1% y 57,8% consideran que de manera ocasional los pacientes reciben el esquema de inducción y de mantenimiento de forma adecuada. En relación con las barreras de acceso a la terapia con BCG, se reportó que la principal era la no disponibilidad del fármaco en el país para su uso en 44,6%, las demás barreras reportadas y su frecuencia se resumen en la **tabla 2**.

En relación a las instituciones donde desarrollan la práctica clínica, encontramos que en un 28,9% de las instituciones no se cuentan con redes o programas de apoyo y seguimiento multidisciplinario a los pacientes y sólo el 48,6% tiene protocolos estandarizados para la administración de esta terapia y solo un 49% de los urólogos manifestó que la terapia con BCG fue aplicada dentro de un servicio de urología y en orden de frecuencia fue administrada por:

- Enfermería uro-oncológica (34,2%)
- Urólogo (23,6%)
- Enfermería general (11,8%).
- El restante 30,4% correspondía a aquellos que no contaban con instituciones en las que no se aplica la terapia.

Al realizar el análisis bivariado encontramos que hay una asociación entre mayor nivel de complejidad hospitalaria y la presencia de programas de instilación de BCG ($p=0,012$), así como con el inicio oportuno de terapia de inducción y mantenimiento con BCG ($p=0,013$); también se encontró una asociación entre el carácter universitario de la institución y la instilación de BCG realizada por parte de un servicio de urología y un especialista urólogo ($p=0,023$) y también con un inicio oportuno de terapia de inducción y mantenimiento con BCG ($p=0,019$); se evidenció una asociación entre el desarrollo de la práctica clínica en Bogotá y la presencia de equipos multidisciplinarios de apoyo y seguimiento para pacientes ($p=0,038$) y finalmente, hubo una asociación entre mayor exposición a casos/año de CVNMI por parte del urólogo y realizar una mayor prescripción de BCG ($p=0,018$)

Perspectivas de los pacientes en Colombia

Se registró un promedio de edad de 66,9 años (RIQ 55-78) y 78% de participantes fueron hombres y el restante 22% mujeres. 66,1% eran provenientes de Bogotá, 13,2% de Medellín, 11,7% de Cali y 8,8% de Barranquilla y Pasto. Se encontró que el tiempo promedio para el inicio de BCG luego de su prescripción fue de 2,5 meses y tan solo 30 pacientes (44,1%) reportaron que la administración inicial se ejecutó dentro del primer primer mes desde la indicación médica, estas características se resumen en la tabla 1. 30% y 31% de los participantes catalogaron el acceso al tratamiento con dificultad moderada y alta respectivamente; 13,7% no logró acceder al tratamiento. Las principales barreras para el acceso a tratamiento fueron:

- No dispensación/entrega del medicamento por las aseguradoras (36,8%)
- No disponibilidad del medicamento (23,5%)
- Falta de seguimiento clínico (16,2%)

En la **tabla 3** se enumera la totalidad de las barreras registradas.

Hasta 43,1% de los pacientes no recibieron apoyo asistencial ni seguimiento durante la terapia, 41,8% manifestó no haber recibido el esquema de BCG indicado por el urólogo tratante y 42,6% que no fue informado de los beneficios y riesgos de ser sometidos a terapia con BCG.

Al interrogar sobre cuál sería el factor que más impactaría de forma positiva en el futuro a los pacientes, el 45,6% considera que se debe mejorar la disponibilidad para entrega del medicamento por parte de las entidades de salud/distribuidores y un 36,8% que se deben mejorar las rutas al interior de las aseguradoras para optimizar el proceso de autorización y despacho del medicamento.

Se encontró que los hombres reportaron mayor dificultad en el acceso a BCG ($p=0,001$), un mayor tiempo de espera para el inicio de la BCG en ciudades

periféricas ($p= 0,01$), una percepción más favorable respecto a la idoneidad del personal administrativo y asistencial en la capital del país ($p=0,015$) e igualmente que en la capital hay mayor probabilidad de que la instilación se administre por urología o enfermería urológica ($p=0,02$)

DISCUSIÓN

El cáncer de vejiga no músculo invasivo es una neoplasia de creciente interés para urólogos y oncólogos, esto en relación con sus cada vez más conocidas implicaciones inmunológicas y biológicas ¹⁰. Una gran proporción de estos pacientes se benefician de tratamiento intravesical con BCG, medicamento usado por primera vez como parte del manejo de CVNMI en 1976 por Morales que demostró reducir la recurrencia y progresión de la enfermedad al tener acción inmunomediada al lograr activación del sistema inmune, disminuyendo la necesidad de procedimientos comórbidos y con efectos adversos tolerables ¹¹⁻¹².

Las recomendaciones actuales indican que el inicio del esquema con BCG debería ser iniciado entre la primera y segunda semanas posterior a la RTUV y en pacientes con riesgo intermedio o alto de recurrencia y progresión ^{1-3,5}. Este periodo de tiempo está basado en el hecho de que un intervalo más corto entre la cirugía y la BCG se asocia con mayor probabilidad de lograr respuesta clínica, partiendo de que el efecto inmunogénico de BCG es inverso al tiempo desde la resección quirúrgica ². Sin embargo, esta decisión se basa en la experiencia clínica, el sentido común y la extrapolación de resultados de otras enfermedades oncológicas ¹⁻².

Pese a lo anterior, en la vida real, este periodo se puede ver influenciado por variables como la formulación adecuada y la selección idónea del paciente; en nuestro medio, la BGC no se encuentra financiada con recursos de la Unidad de Pago por Capitación por lo que requiere de diligenciamiento de formato MIPRES. Sumado a esto, el tiempo desde la cirugía hasta el reporte histopatológico y nueva valoración por el especialista en urología, demoras en la entrega o dispensación del medicamento, disponibilidad de sitios habilitados para su aplicación y la continuidad y seguimiento adecuados pueden ser barreras que limiten el inicio y mantenimiento lo que hace casi imposible comenzar la inmunoterapia con BCG en el periodo óptimo.

Por otra parte, no es claro el impacto oncológico del inicio de la terapia en dicho periodo ideal o las consecuencias de un tiempo prolongado a la implementación de BCG ^{8-9,13}. Datos reportados por Krajewski y cols en un estudio retrospectivo de 429 pacientes con CVNMI T1 de alto grado, pretendía evaluar el impacto en el retraso del inicio de BCG y los desenlaces oncológicos, se tuvo una media de 95 días desde la RTUV a la primera dosis de inducción, encontrando que hay un mayor riesgo de recurrencia y de progresión tumoral gradualmente creciente a mayor tiempo de espera ($p = 0,029$), así como una mayor supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,005$) al evaluar intervalos tiempo ≤ 101 vs > 101 días, concluyendo que retrasar la inmunoterapia con BCG se asocia con un mayor riesgo de recurrencia y progresión tumoral ⁸. Por otro lado, Hensley y col en el año 2021 publicaron un estudio igualmente retrospectivo para evaluar la respuesta a la BCG con respecto al momento de su administración después de la RTUV, incluyeron un total de 518 pacientes y realizaron una estratificación del tiempo por cuartiles; reportaron que no hubo diferencias significativas entre dichos periodos de tiempo en relación a la supervivencia libre de progresión y recurrencia; es de anotar que al analizar la distribución de los cuartiles se nota que los tres primeros están ocupados en el primer mes y el último en el rango del mes a los seis meses lo que podría ser una variable que influya en los resultados obtenidos ¹⁴. Se estima que solo 1 de 3 pacientes finaliza el esquema planeado de mantenimiento con BCG y un tercio no lo finaliza por razones diferentes a recurrencia de la enfermedad o eventos adversos ¹². No existen estudios en nuestra región que den una aproximación al mundo real del periodo cirugía-BCG, ni que caractericen las barreras para la inmunoterapia en esta población y de esta forma plantear estrategias para optimizar su uso.

La disponibilidad de BCG para sus diferentes indicaciones de uso es una problemática mundial, atribuido a que en el año 2012 se presentó un aumento de la demanda mundial de BCG y que sumado a que algunos laboratorios productores pararon su fabricación se generó un desabastecimiento mundial del medicamento y por lo que en 2020 se genera una alerta mundial por desabastecimiento de BCG y lleva a que las diferentes sociedades encaminan sus esfuerzos a encontrar estrategias para optimizar el uso de BCG llevando a que no se cuente con el medicamento o la dosis adecuado, se instalen diferentes cepas de BCG e incluso se aprueban y autorizan otras moléculas en su lugar ¹⁵⁻¹⁷. Ourfali y col

evaluaron el efecto clínico de la escasez de BCG entre 2013 y 2016 en comparación con los tres años inmediatamente anteriores y encontraron una menor recurrencia tumoral en pacientes tratados en el periodo con disponibilidad de BCG (46,9% vs 16,2%) con un RR: 0,7 (IC 95% [0,60; 0,82]; p <0,001); además, un aumento del costo de atención en 783 € por paciente con un nuevo diagnóstico de CVNMI durante el período de restricción de BCG¹⁸. Igualmente, los precios de las quimioterapias alternativas se dispararon. De hecho, en 2014 el precio de la mitomicina aumentó casi un 100%. Los datos registrados en los EE. UU. entre 2012 y 2015 demostraron un aumento de 4,3 millones de dólares a 15,8 millones de dólares en compra de mitomicina ¹⁶.

No existe una escala o encuesta validada en la literatura que evalúe en urologos y/o en pacientes la percepción de las barreras y limitaciones para el uso de BCG CVNMI, por lo que se generó una encuesta en consenso entre los investigadores para abordar de forma integral esta problemática, sin embargo, se requiere la estandarización de los indicadores de acceso a medicamentos y sus dimensiones de acceso¹⁹. Tuvimos la participación voluntaria de urologos en su mayoría de Bogotá, de instituciones universitarias y del sector privado lo que pudo influir en los resultados obtenidos, de hecho, las instituciones universitarias estuvieron asociadas a mayor participación del servicio de urología en el proceso de instalación al igual que a un inicio oportuno de la terapia. Se encontró que a una mayor exposición de casos por año de CVNMI entre los urólogos se asocia con una mayor prescripción de BCG que podría estar en relación con la experiencia y claridad de las indicaciones clínicas de uso pero se requieren estudios para confirmar esta hipótesis, además de que la mayoría de urólogos piensa que a los pacientes en la mayoría de las ocasiones pese a que se les indique la terapia no se les logra dar un tratamiento oportuno y que esta opinión pueda reducir la intención de prescripción y a su vez podría estar basada en experiencias personales o prejuicios acerca de la BCG.

Es necesario hacer hincapié en el hecho de que cerca de la mitad de instituciones prestadoras de salud no cuentan con protocolos y guías claras para la atención y seguimiento de pacientes, este hecho se relaciona con el hallazgo que evidencia

que cerca de la mitad de los pacientes no recibió consejería sobre los potenciales riesgos de la terapia ni recibieron apoyo y seguimiento durante la terapia.

El tiempo de espera a la aplicación tiene un sesgo de información, pero cerca de la mitad de los encuestados afirmó que recibió la terapia después del primer mes lo que ya deja claro que en nuestro medio este tiempo no se ajusta a las recomendaciones, si bien se requieren de estudios dirigidos a definir este periodo e igualmente a evaluar el impacto del tiempo cirugía-inmunoterapia. La dificultad fue reportada en la mayoría de casos como moderada y alta, especialmente en ciudades periféricas. Lo que implica que se deben reconocer las barreras de acceso, está últimas claramente relacionadas con el proceso administrativo al interior de las aseguradoras que garantice el abastecimiento y dispensación del fármaco, sin dejar de un lado que se requieren mejoras en el seguimiento clínico y apoyo al paciente, mejoría de infraestructura y centros especializados a paciente con CVNMI, esto último pudiendo resumir en la necesidad de rutas de acceso y programas específicos. Aun cuando no hay evidencia de que la implementación de políticas y programas a nivel poblacional en torno al uso adecuado de BCG y seguimiento al paciente mejore los desenlaces oncológicos.

Dentro de nuestras limitaciones se encuentran el hecho de que se aplicó una encuesta diseñada por los autores que requiere de validaciones externas y que se contó con participación limitada de ciudades periféricas que dieran un reporte más fiel de la situación nacional tanto para urólogos como pacientes. Hay sesgo de información dado la temporalidad en la que se realiza la encuesta. Pese a lo anterior, es el primer estudio que da un panorama de mundo real en el uso de BCG para CVNMI e identifica las principales barreras de acceso para que sea una herramienta en el diseño de políticas públicas en salud que mejoren el acceso a servicios de esta población y que permita mejorar la toma de decisiones y ajustar procesos de formulación, despacho y aplicación a diferentes niveles. Además, abre el camino para líneas de investigación que monitoricen el acceso renal a otros medicamentos en nuestro país.

CONCLUSIONES

En Colombia existen barreras clínicas, logísticas y administrativas que limitan el

adecuado y oportuno acceso al tratamiento con BCG. Como se demostró van a variar si se indaga a urólogos o pacientes pero las limitaciones administrativas son las que aportan la mayor dificultad de acceso en cuanto de disposición y disponibilidad del fármaco. Por lo anterior, es necesario reconsiderar el modelo de dispensación y aplicación de esta terapia para facilitar la adherencia y potenciar los resultados clínicos en CVNMI. Además, considera implementar centros especializados y rutas integradas para la aplicación y seguimiento de pacientes BCG con énfasis en ciudades periféricas y demandando un papel activo de los urólogos, que implica programas de educación continua.

BIBLIOGRAFÍA

1. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022.
2. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234–41.
3. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. *JAMA*. 2020 Nov 17;324(19):1980-1991
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249
5. Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002 Nov;168(5):1964-70
6. Aghamir SMK, Khatami F, Farrokhpour H, Oliveira Reis L, Ahmadi Pishkuhi M, Mohammadi A (2022) Oncologic outcomes of Bacillus Calmette-Guérin therapy in elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE* 17(5): e0267934.
7. EAU Guidelines. Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
8. Krajewski W. Urothelial carcinoma working group. Delaying BCG immunotherapy onset after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer is associated with adverse survival outcomes. *World J Urol*. 2021 Jul;39(7):2545-2552. doi: 10.1007/s00345-020-03522-3
9. Subiela JD, Rodríguez Faba Ó, Aumatell J, Calderón J, Mercadé A, Balaña J, Esquinas C, Algaba F, Breda A, Palou J. Contemporary outcomes of bladder carcinoma in situ treated with an adequate bacille Calmette-Guérin immunotherapy. *BJU Int*. 2022 Apr;129(4):542-550. doi: 10.1111/bju.15567.
10. Morales A. BCG: A throwback from the stone age of vaccines opened the path for bladder cancer immunotherapy. *Can J Urol*. 2017 Jun;24(3):8788-8793.
11. Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol*. 2008 Jan;179(1):53-6. doi: 10.1016/j.juro.2007.08.122.
12. van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W, Hoeltl W, Bono AV; EORTC

- Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol.* 2003 Oct;44(4):429-34. doi: 10.1016/s0302-2838(03)00357-9.
13. Calò B, Falagario U, Sanguedolce F, Veccia A, Chirico M, Carvalho-Diaz E, Mota P, Lima E, Autorino R, Carrieri G, Cormio L. Impact of time to second transurethral resection on oncological outcomes of patients with high-grade T1 bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *World J Urol.* 2020 Dec;38(12):3161-3167. doi: 10.1007/s00345-020-03108-z.
 14. Hensley PJ, Bree KK, Brooks N, Matulay J, Li R, Noguera González GM, Navai N, Grossman HB, Dinney CP, Kamat AM. Time interval from transurethral resection of bladder tumour to bacille Calmette-Guérin induction does not impact therapeutic response. *BJU Int.* 2021 Nov;128(5):634-641.
 15. Cernuschi T, Malvolti S, Nickels E, Friede M. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine: a global assessment of demand and supply balance. *Vaccine.* 2018;36(4):498–506. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.010
 16. Davies BJ, Hwang TJ, Kesselheim AS. Ensuring access to injectable generic drugs - The case of intravesical BCG for bladder cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1401–1403. doi: 10.1056/NEJMp1615697
 17. Guallar-Garrido S, Julián E. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Therapy for Bladder Cancer: An Update. *Immunotargets Ther.* 2020 Feb 13;9:1-11. doi: 10.2147/ITT.S202006
 18. Ourfali S, Ohannessian R, Fassi-Fehri H, Pages A, Badet L, Colombel M. Recurrence Rate and Cost Consequence of the Shortage of Bacillus Calmette-Guérin Connaught Strain for Bladder Cancer Patients. *Eur Urol Focus.* 2021 Jan;7(1):111-116. doi: 10.1016/j.euf.2019.04.002
 19. Paniz VM, Fassa AG, Maia MF, Domingues MR, Bertoldi AD. Measuring access to medicines: a review of quantitative methods used in household surveys. *BMC Health Serv Res.* 2010 May 30;10:146. doi: 10.1186/1472-6963-10-146.

ANEXOS

Tabla 1. Características de los participantes (urólogos y pacientes) incluidos.

URÓLOGOS (n: 83)	
Institución de salud	
* Privada	47 (56,6%)
* Universitaria	56 (67,5%)
* Alta complejidad	37 (44,6%)
Casos de CVNMI por año	
* < 5	18 (21,7%)
* 5-10	33 (39,8%)
* > 10	32 (38,6%)
Frecuencia de formulación BCG	
* Nunca	2 (2,4%)
* Ocasional	62 (74,7%)
* Frecuente	11 (13,3%)
* Siempre	8 (9,6%)
PACIENTES (n: 68)	
Datos demográficos	
* Hombres	40 (78%)
* Edad (mediana)	66 (R: 55-78)
* Procedencia (Bogotá)	45 (66,1%)
Tiempo promedio de espera (meses)	2,5
* <1 mes	30 (44,1%)
Nivel de dificultad al acceso reportado	
* Baja	27 (39,7%)
* Moderada	19 (27,9%)
* Alta	22 (32,4%)

Tabla 2. Barreras de acceso a terapia con BCG reportada por urólogos en Colombia

Barrera identificada	n (%)
Problemas relacionados con la dispensación	25 (36,8)
Problemas relacionados con la disponibilidad del fármaco	16 (23,5)
Problemas relacionados con el seguimiento clínico	11 (16,2)
Problemas relacionados con los eventos adversos	8 (11,8)

Problemas relacionados con la administración	5 (7,4)
Progresión de la enfermedad	3 (4,4)

Tabla 3. Barreras de acceso a terapia con BCG reportada por pacientes con CVNMI en Colombia

Barrera identificada	n (%)
Problemas relacionados con la disponibilidad del fármaco	37 (44,6)
Problemas relacionados con la dispensación	33 (39,8)
Problemas relacionados con la administración	6 (7,2)
Problemas relacionados con el seguimiento clínico	4 (4,8)
Problemas relacionados con los eventos adversos	3 (3,6)