

enfermedades emergentes

Revista multidisciplinar sobre enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global

VOLUMEN 20 NÚMERO 1 / 2021 / PUBLICACIÓN CUATRIMESTRAL

Disponible en: www.enfermedadesemergentes.com

Editorial

The comparative effectiveness of the different COVID vaccines: where do we stand?

Daniel Prieto-Alhambra

Revisión

Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2. Actualización a 31 de enero de 2021

Pablo Soldevilla, Pere-Joan Cardona, Joan A. Caylà, Anna Hernández, David Palma, Cristina Rius

Artículo especial

Vacuna antiCOVID-19. La otra cara del espejo: La opinión de 5 expertos en vacunas frente a la actitud de los negacionistas y de los antivacunas

Pablo Soldevilla, David Palma, Anna Hernández, Cristina Rius

Personajes desaparecidos

René Dubos microbiólogo y mucho más

Jaime E. Ollé Goig

Día Mundial de la Tuberculosis

Resúmenes de ponencias

Normas de publicación

enfermedades emergentes

Revista Multidisciplinar

sobre enfermedades nuevas, emergentes, re-emergentes o de impacto para la salud pública global

Edita

Esmon Publicidad, S.A.
Balmaes 209. 3º 2ª
Tel: 932 15 90 34
Fax: 934 87 40 64
08006 Barcelona

Departamento de Redacción

E-mail: redaccion@esmon.es

Departamento de Publicidad

E-mail: esmon@esmon.es

Depósito Legal (papel)

B-27975/99

Depósito Legal (electrónico)

B-16962-2010

ISSN (papel)

1575-4723

ISSN (electrónico)

2013-844X

Indexada en:

Índice Médico Español
EMBASE/Excerpta Medica
IBECs

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Dirección

Joan A. Caylà
Andrés Marco

Responsable de Redacción

Joan Pau Millet

Comité de Redacción

Fernando Alcaide. *L'Hospitalet de Llobregat*

Luis Anibarro. *Pontevedra*

Carlos Ascaso. *Barcelona*

Juan B. Bellido. *Castellón*

Rubén Bueno. *Valencia*

José Antonio Caminero. *Las Palmas*

Pere Joan Cardona. *Badalona*

Jordi Casabona. *Badalona*

Manuel Casal. *Córdoba*

Jesús Castilla. *Pamplona*

Silvia de San José. *L'Hospitalet de Llobregat*

Raquel Duarte. *Lisboa (Portugal)*

Jordi Figuerola. *Sevilla*

Patricia García de Olalla. *Barcelona*

Josep Maria Gatell. *Barcelona*

Pere Godoy. *Lleida*

Jorge O. Gorodner. *Corrientes (Argentina)*

Eduardo Gotuzzo. *Lima (Perú)*

Olivia Horna. *Santiago de Chile (Chile)*

Constanza Jacques. *Barcelona*

Josep Maria Jansà. *Estocolmo (Suecia)*

Maria Ángeles Jiménez. *Barcelona*

Daniel López-Codina. *Castelldefels*

Joaquín López-Contreras. *Barcelona*

Josep Mallolas. *Barcelona*

Christian Manzardo. *Barcelona*

Antonio Marrero. *La Habana (Cuba)*

Vicente Martín. *León*

Xavier Martínez Lacasa. *Terrassa*

Yolanda Meije. *Barcelona*

Josep Maria Miró. *Barcelona*

Tomás Montalvo. *Barcelona*

Santiago Moreno. *Madrid*

Antoni Noguera. *Barcelona*

Jaume E. Ollé. *Barcelona*

Àngels Orcau. *Barcelona*

Tomás M. Pérez-Porcuna. *Barcelona*

Antoni Plasència. *Barcelona*

Daniel Podzamczar. *L'Hospitalet de Llobregat*

Virginia Pomar. *Barcelona*

Diana Pou. *Barcelona*

Cristina Prat. *Utrecht (Holanda)*

Albert Prats. *Oxford (Gran Bretaña)*

Clara Prats. *Castelldefels*

Federico Pulido. *Madrid*

Cristina Rius. *Barcelona*

Teresa Rodrigo. *Logroño*

Natalia Romero. *Quito (Ecuador)*

Rafael Rubio. *Madrid*

Juan Ruiz-Manzano. *Barcelona*

Héctor J. Sánchez. *San Cristobal de las Casas (México)*

Antoni Soriano. *Barcelona*

Omar Sued. *Buenos Aires (Argentina)*

Antoni Torres. *Barcelona*

Maria Teresa Tórtola. *Barcelona*

Lluís Valerio. *Barcelona*

Martí Vall. *Badalona*

SUMARIO

Editorial

The comparative effectiveness of the different COVID vaccines: where do we stand?

La eficacia comparada de las vacunas COVID: ¿dónde estamos?

Daniel Prieto-Alhambra.....4

Revisión

Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2. Actualización a 31 de enero de 2021

Review about vaccines against SARS-CoV-2. Updated January 31, 2021

Pablo Soldevilla, Pere-Joan Cardona, Joan A. Caylà, Anna Hernández, David Palma, Cristina Rius.....7

Artículo especial

Vacuna antiCOVID-19. La otra cara del espejo: La opinión de 5 expertos en vacunas frente a la actitud de los negacionistas y de los antivacunas

COVID-19 vaccine. The other side of the mirror: The opinion of 5 vaccine experts against the attitude of deniers and anti-vaccines

Pablo Soldevilla, David Palma, Anna Hernández, Cristina Rius.....20

Personajes desaparecidos

René Dubos microbiólogo y mucho más

René Dubos microbiologist and much more

Jaime E. Ollé Goig.....25

Día mundial de la tuberculosis en Barcelona / World TB Day in Barcelona

Resúmenes de ponencias. Abstracts of the presentations.....27

MESA: TESIS DOCTORALES

Aplicación de la espectrometría de masas por MALDI-TOF para la identificación de las especies del género *Mycobacterium*

David Rodríguez Temporal.....29

Utilidad de las técnicas de inmunodiagnóstico de la infección tuberculosa en niños menores de 5 años

Eneritz Velasco.....30

The Study of the Human Tuberculosis Lesions (SH-TBL): Circulant and transcriptional biomarkers in a cohort of tuberculosis patients undergoing therapeutic surgery

Albert Despuig.....31

MESA: IMPACTO DE LA COVID EN LA TB

COVID y TB en Barcelona

Joan P. Millet, Àngels Orcau.....33

Estudio de contactos de casos de TB pulmonar en Cataluña antes y durante la pandemia de la COVID-19

Pere Godoy, Ignasi Parrón, Àngels Orcau, Irene Barrabeig, Mònica Carol, Nuria Follia, Miquel Alsedà, Laura Clotet, Gloria Ferrús, Miriam Ros, Maria Sabater, Sofia Minguell, Joaquim Ferras, Pere Plans, Diana Toledo, Joan Pau Millet, Maria Rosa Sala, Gloria Carmona, Mireia Jané, Angela Dominguez.....36

MESA: DIABETES Y TB**La diabetes como factor de riesgo en la enfermedad tuberculosa. Estudio poblacional en un área de elevada prevalencia de tuberculosis**

Violeta Antonio, Jordi Real..... 38

Burden and Characteristics of the Comorbidity Tuberculosis-Diabetes in Europe

Enrico Girardi, Monica Sañe Schepisi..... 40

Diabetes e infección tuberculosa latente

César Ugarte-Gil..... 43

Tackling TB and diabetes - Global update on the dual burden and collaborative response

Annabel Baddeley..... 44

Normas de publicación..... 46

The comparative effectiveness of the different COVID vaccines: where do we stand?

La eficacia comparada de las vacunas COVID: ¿dónde estamos?

Daniel Prieto-Alhambra^{1,2}

¹Centre for Statistics in Medicine, NDORMS, University of Oxford, Oxford, UK.

²Health Data Sciences, Erasmus University Medical Center, Rotterdam. Netherlands.

Approved COVID-19 vaccines for human use in the European Union

A total of three vaccines have been approved by the European Medicines Agency (EMA) for human use to date. The Pfizer/BioNTech vaccine Comirnaty was approved by the EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) on the 21st of December 2020, and rolled out in many member states within a week from approval. Similarly, and only a few days later, Moderna's vaccine was approved on 6th of January 2021. More recently, the Oxford-AstraZeneca Chadox1nCoV-19 vaccine was approved on 29th of January 2021. The two former are mRNA vaccines, whilst the last is based on a modified chimpanzee adenovirus.

I welcome the interest of general media and the public on the clinical trial data on COVID-19 vaccine efficacy, and am hopeful that this will lead to greater acceptance by the public. However, I am also surprised by the lack of rigor with which many (including eminent scientists) discuss the comparative efficacy of these vaccines.

Phase 3 trials of clinical efficacy: what do we know and what is yet to be confirmed

Numerous randomised controlled trials have been conducted, and some are still ongoing, on the efficacy of different candidate COVID-19 vaccines. Preliminary findings from the

pivotal trial that led to the approval of Comirnaty have been published¹, and suggest a 95% efficacy against COVID-19, with no effect modification by age, sex, race, body mass index or baseline comorbidity. This phase 3 trial was an observer-blinded, placebo-controlled, randomised clinical trial conducted in people 16 years of age or older in 4 countries: United States (76.7% of participants), Argentina (15.3%), Brazil (6.1%) and South Africa (2.0%). A total of 45,548 people were included and randomized to the active vaccine or a placebo, both administered in the form of two doses 3 weeks apart.

Efficacy data for the Moderna vaccine have also been published². In the study by Baden LR *et al*, a total of 30,420 participants were randomly assigned to either the experimental vaccine or a placebo, again in an observer-blinded randomised controlled trial. The study was conducted entirely in the United States, and targeted for recruitment people at high risk of COVID-19 infection. Vaccine assignment was stratified based on age and estimated risk of Covid-19 complications using specific criteria provided by the Centre for Disease Control (CDC)³.

The efficacy data for the AstraZeneca Chadox1 vaccine are based on a pooled analysis of 4 randomised controlled trials, reported in two different publications in December 2020⁴ and February 2021⁵. The studies were conducted in the UK, Brazil, and South Africa, and include a mixture of placebo-controlled and studies where a meningitis vaccine inactive against COVID-19 was used as a control arm. In addition, one of the UK studies included a group that had a low dose of the vaccine with the first injection. The latest published pooled estimate of vaccine efficacy is 66.7%, lower (63.1%) in the standard dosage, and higher

Correspondencia: Daniel Prieto Alhambra

E-mail: jose.daniel.prietoalhambra@ndorms.ox.ac.uk

(80.7%) in the low dose-standard dose regimen. Reports from the EMA and other regulators have highlighted a low proportion of elderly people in these trials⁶, leading to national restrictions in the use of this vaccine to those aged <65 or even <55 years old in some EU countries.

Sources of heterogeneity in vaccine efficacy trials

As detailed above, many differences exist in the design, geographical area, and period when the COVID-19 vaccine efficacy trials were conducted. The choice of design includes important considerations regarding comparator arms, blinding, and sampling. Differences in these remain an obvious caveat that precludes the comparison of effect estimates between these trials.

Important known differences are, as detailed above:

- The choice of comparator arm: some of the trials have been placebo-controlled whilst others have used an alternative vaccine (against meningitis) as an active control. Such differences can result in differences in the meaning of the estimated safety and efficacy, as illustrated. The impact of choice of control arm has been illustrated by the differences in effect observed in two large randomised controlled trials of remdesivir: from an almost 30% reduction in mortality in a placebo-controlled study⁷ to no effect on any of the primary outcomes (including mortality) in the WHO-sponsored pragmatic SOLIDARITY trial⁸.
- Blinding: different blinding strategies have been used in different trials, potentially leading to different levels of concealment of treatment allocation, also illustrated by the example mentioned above.
- Sampling has also differed between trials, with some stratifying by specific features to maximise representativeness or to accelerate completion of the trial by recruiting populations at high risk of SARS-CoV-2 infection and/or COVID-19 disease severity. This is an additional source of confusion for the comparison between trial results, and even more so in the presence or suspicion of treatment effect heterogeneity.

In addition to the three above, the time and geographical area when studies were conducted are two major sources of difficulty for the comparison between trial findings. Time and geography combined are major drivers of the occurrence of events. E.g. while the UK had a relatively low incidence of COVID-19 in the summer of 2020, countries like Brazil or the US had much higher levels of community transmission. These differences can result in different levels of ascertainment, screening and other strategies,

and therefore lead to the recognition and diagnosis of different levels of COVID-19 severity amongst trial participants.

In parallel, the appearance of new variants of concern can also be responsible for differential detection of COVID-19, and for different levels of public health restrictions, all resulting in heterogeneity in community transmission and potentially in severity⁹. Even more worryingly, some early data suggest that some of these variants of concern might reduce vaccine efficacy¹⁰. The coincidence (or not) of geography and time when trials were conducted, and the variants represented at that time in the participating regions is therefore a key consideration that must be taken into account before trial estimates can be compared¹¹.

Conclusions: can we tell which vaccine is more efficacious?

It is important that we learn on the comparative effectiveness and safety of COVID-19 vaccines. We must investigate their potentially differential effects on different populations, including those under-represented in all trials to date, eg pregnant women or children. For now, all the limitations above should preclude the ascertainment that one vaccine is more or less effective than others. It will probably take time before the community can undertake the necessary head-to-head trials comparing two active vaccines. Until then, we should say clearly what we know: all approved vaccines are (at the time of approval) known to be efficacious against COVID-19, and very efficacious at preventing severe COVID-19. But we must also disclose what we are still in the process of investigating: 1. what is the duration of the vaccine-conferred immunity? 2. what are their effects (both benefits and potentially harm) in those not recruited or under-represented in the conducted randomised clinical trials, and 3. what is the comparative effectiveness (or safety) of the approved vaccines.

References

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603-15.
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(5):403-16.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID19). (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>). 2020.
4. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1

- nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*. 2020.
5. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al*. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
 6. EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU. 2021.
 7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al*. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
 8. Consortium WHOIST, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, *et al*. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
 9. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased hazard of death in community-tested cases of SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01. medRxiv. 2021.
 10. ChAdOx1 nCov-19 provides minimal protection against mild-moderate COVID-19 infection from B.1.351 coronavirus variant in young South African adults. 2021.
 11. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 Variants of Concern in the United States-Challenges and Opportunities. *JAMA*. 2021.

Revisión sobre las vacunas frente a SARS-CoV-2. Actualización a 31 de enero de 2021

Pablo Soldevilla¹, Pere-Joan Cardona^{2,3,4}, Joan A. Caylà⁴, Anna Hernández⁵, David Palma^{5,6}, Cristina Rius^{5,6,7}

¹Institut Germans Trias I Pujol (IGTP), Badalona. ²Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE), IGTP, Badalona. ³CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). ⁴Fundació de la Unitat d'Investigació en Tuberculosi de Barcelona (fuiTB). ⁵Servei d'Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona (ASP). ⁶CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). ⁷Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Resumen

Desde diciembre del 2019 hemos sido testigos en primera persona de una de las pandemias víricas con más impacto a nivel sanitario, social y económico a escala mundial en los últimos 100 años: la pandemia de la infección por SARS-CoV-2, la pandemia de la COVID-19. Desde entonces, han sido muchos los equipos de investigación y empresas las que han destinado sus esfuerzos y recursos a desarrollar vacunas y tratamientos contra esta enfermedad. En esta revisión se muestran algunos de los modelos vacunales más avanzados a día de hoy, desde los modelos convencionales hasta las nuevas tecnologías de mRNA, pasando también por los modelos que se basan en estimular la *Trained Innate Immunity*. También se incluyen algunas observaciones acerca de la inmunidad de grupo, de cuando sería factible obtenerla, de cómo puede influir en ello la vacuna, la incidencia acumulada de infectados y otros factores. Por último, se quiere dejar constancia que esta revisión abarca desde el inicio de la pandemia hasta el 31 de enero de 2021, conscientes de que habrá muchas novedades a corto y medio plazo.

Palabras clave:

SARS-CoV-2. COVID-19.
Vacunas. Inmunidad de grupo.

Review about vaccines against SARS-CoV-2. Updated January 31, 2021

Summary

Since december of 2019, we have been witnesses of one of the viral pandemics with most world wide sanitary, social and economic impact in the last 100 years: the SARS-CoV-2 pandemic, the COVID-19 pandemic. Since then, a lot of research groups and companies have destinated all of their efforts and resources to develop vaccines and treatments against this disease. In this review, some of the most advanced vaccine models are shown, from the conventional models to the new mRNA technology models, also including models that are based on stimulating the Trained Innate Immunity. Observations about the herd group, when would be possible to achieve it, how can vaccines influence in it, the cumulative incidence of infected and other factors are commented too. Finally, it is intended to record that this review covers from the beginning of the pandemic until January 31, 2021, aware that there will be many new developments short/medium-term.

Key words:

SARS-CoV-2. COVID-19.
Vaccines. Herd immunity.

Introducción

El origen de la pandemia fue un brote ocurrido en Wuhan (China) de neumonía de causa desconocida notificado el 31 de diciembre de 2019. A los pocos días, el 7 de enero, se aisló el agente causal, un virus denominado "2019 novel coronavirus (2019-nCoV)" o SARS-CoV-2, causante de la COVID-19. A pesar de las medidas tomadas por las autoridades chinas, el virus se expandió internacionalmente¹. Otras fechas clave son: a) el 12 de enero, en que se publicó la secuenciación genómica de este coronavirus, inicio de la carrera por desarrollar una vacuna específica; b) el 30 de enero, en que la OMS declaró la emergencia de salud pública internacional; y c) el 11 de marzo, cuando la propia OMS declaró la pandemia de COVID-19.

El SARS-CoV-2 pertenece al grupo de los coronavirus (familia *Coronaviridae*; Orden *Nidovirales*) con las siguientes características: es un virus ssRNA (+), envuelto por una nucleocápside compuesta por la proteína N y en forma de espiral. Esta nucleocápside a su vez está envuelta por una cubierta vírica compuesta por las proteínas S, M y E, siendo la proteína S (de *spike* o espícula) la encargada de facilitar la entrada del virus en la célula mediante el reconocimiento del receptor ACE2². El virus comienza infectando las células epiteliales del tracto respiratorio y migra por las vías aéreas hasta las células epiteliales alveolares. La respuesta inmune inflamatoria desencadena una tormenta de citoquinas que causa daños severos en el sistema respiratorio, afectando en gran medida a los pulmones. Estas lesiones son la causa más común de muerte en los pacientes con COVID-19³. Es una enfermedad que afecta a cualquier edad, pero las personas de edad avanzada y/o con otras patologías desarrollan una forma más severa con mayor letalidad. Los síntomas más comunes son fiebre, dolor de cabeza, cansancio, falta de aliento y tos, mientras que los vómitos o la diarrea son menos frecuentes. La pérdida de los sentidos del gusto y olfato son casi patognomónicos⁴. Es un virus con alta transmisibilidad entre individuos debido a sus características endógenas y a que hay un porcentaje significativo de individuos asintomáticos que lo transmiten sin saberse infectados⁵. Esto, y la severidad de los daños que puede causar, convierte el desarrollo de la vacuna en prioritario.

Impacto sanitario y económico de la COVID-19

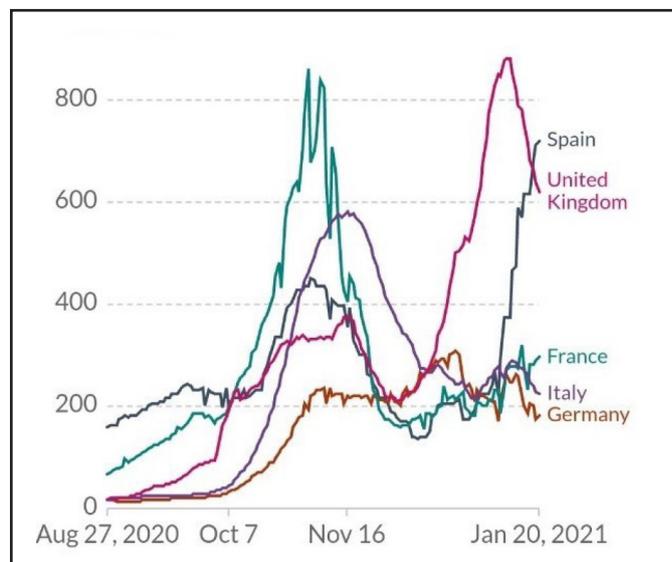
A 31 de enero, había más de 100 millones de casos y más de 2 millones de fallecidos a nivel mundial. En España, 2 millones de infectados y 53 mil fallecidos, según cifras del Ministerio de

Sanidad. A nivel económico, algunos sectores, como farmacéuticas o empresas biotecnológicas, han mejorado; otros, como el comercio local, el turismo o la hostelería, presentaron grandes pérdidas que, a menudo, supusieron cierres de negocios. Otro de los grupos más castigado son los jóvenes, con una tasa de paro del 40,5%. Esta crisis también incide en la sanidad, ya que el mantenimiento de los equipos y recursos ya existentes (UCIs, profesionales sanitarios, etc.) así como la inversión para atender a la población infectada supone un gasto enorme. Al inicio de 2021, ni la mejoría económica ni la sanitaria eran evidentes. La incidencia de COVID-19 en España aumentó, casi triplicando las incidencias de Francia, Alemania e Italia, que poco antes presentaban incidencias superiores. Esta evolución (Figura 1) puede deberse a la diferencia de estrictez entre las medidas tomadas por estos países y las tomadas por el nuestro en los meses de diciembre y enero.

Vacunas frente a SARS-CoV-2

Pretenden fomentar, de modo seguro, el desarrollo de una respuesta inmune de memoria frente a un patógeno, de forma que en contactos posteriores la respuesta inmune evite el desarrollo de la enfermedad. Las vacunas frente a virus han erradicado algunas enfermedades, como la viruela en humanos, o la peste bovina (o peste del ganado) en especies animales⁶. Estos ejemplos muestran sus beneficios de manera directa, como en el caso

Figura 1. Representación gráfica de la incidencia de casos de COVID-19 en España, Reino Unido, Francia, Italia y Alemania durante los últimos meses.



Fuente: <https://ourworldindata.org/grapher/daily-new-confirmed-cases-of-covid-19-positive-rate>

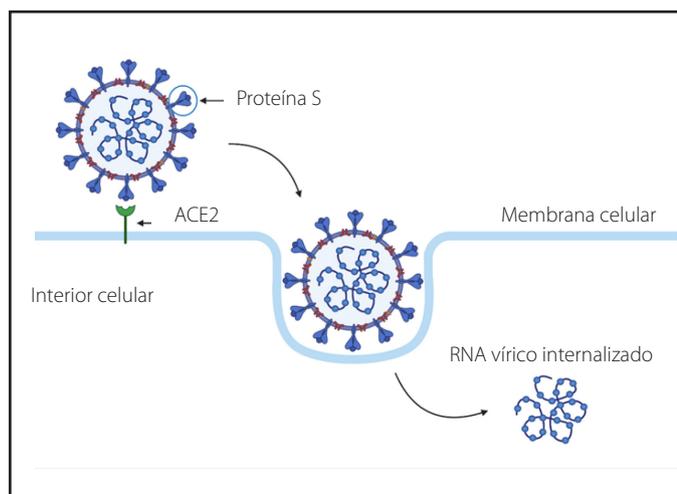
de la viruela, o indirecta, como en el caso de la peste bovina y el sector ganadero. Las vacunas además de eficaces han de ser seguras. La seguridad, para juzgar si el modelo es adecuado⁷, se evalúa según tres puntos clave: uno, la respuesta inmune, que debe ser idónea para combatir al patógeno; dos, la calidad de la producción, que garantiza que cada lote contiene únicamente los componentes de la vacuna y ningún contaminante peligroso; y tres, el seguimiento o monitorización de los vacunados en ensayos clínicos y post-comercialización, que detecta posibles efectos adversos.

A 31 de enero, había en fase pre-clínica 173 vacunas frente al SARS-CoV-2 y 63 en fase clínica⁸. Muchas tienen como objetivo principal generar una respuesta inmune de memoria frente a la proteína *Spike* (S), ya que, además de ser clave en el ciclo infeccioso del virus, presenta una alta inmunogenicidad⁹. Esta proteína está compuesta por las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 se encarga de reconocer el receptor ACE2 mediante el *Receptor Binding Domain* (RBD), mientras que la S2 se encarga de la fusión con la membrana celular^{10,11} (Figura 2). En este artículo se revisan los tipos y modelos de vacunas en fases muy avanzadas de desarrollo (fase III).

Vacunas basadas en virus inactivados

Utilizan virus incapaces de provocar la enfermedad, pero que mantienen sus propiedades inmunogénicas. Tienen el inconveniente de requerir más dosis (entre dos y tres) para alcanzar la cantidad de antígeno adecuada que estimule la creación de una

Figura 2. Ilustración del SARS-CoV 2 y de cómo emplea la proteína S para introducir su material genético en el interior celular, mediante el receptor ACE2.



Elaboración propia. Figura adaptada de Huang *et al.*, 2020¹¹ y realizada con Biorender.com.

respuesta inmune competente. Dependiendo del método de inactivación del agente vírico, puede reducirse la inmunogenicidad del agente. A menudo requieren la presencia de adyuvantes, como estabilizantes o como potenciadores inmunogénicos¹².

CoronaVac

Desarrollada por Sinovac Research and Development Co, Ltd (China) y conocida como "SARS-CoV-2 vaccine". Se obtiene a partir de la incubación de SARS-CoV-2 (cepa CN02) en células Vero, se inactiva con β -propiolactona, y se le añade hidróxido de aluminio, que actúa como adyuvante. Se encuentra en fase III, pero los datos disponibles corresponden a la fase II. Se reportaron efectos adversos en el 19-35% de los vacunados; el más común, leve dolor en el lugar de inyección que desaparecía a las 48 horas. Se han registrado porcentajes de anticuerpos neutralizantes en el 92-100% de los vacunados. La producción de IgGs anti RBD se generó en el 97-100%. En el análisis *post-hoc* se observó que la titulación de anticuerpos neutralizantes era inferior a la producida en los convalecientes de COVID-19¹³. Está aprobada por el gobierno chino para uso de emergencia dentro del programa de vacunación de grupos de alto riesgo. En octubre del 2020 comenzaron los trámites burocráticos de registro de la vacuna en el organismo brasileño ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria) y países como Brasil, Chile o Indonesia han firmado contratos con Sinovac para garantizar el suministro de millones de dosis de esta vacuna.

BBIBP-CorV

Desarrollada por Sinopharm y el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan y conocida como "*Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cells)*". Tiene similar proceso de obtención e inactivación que la anterior, pero difiere en la cepa utilizada (HB02). Los datos disponibles son de la fase II. Hubo efectos adversos en el 23% de vacunados; los más comunes, el dolor en la zona de inyección y la fiebre leve. El 100% de los participantes generaron anticuerpos neutralizantes. Las titulaciones más altas se obtuvieron en el grupo que recibió una dosis el día 0 y otra el 21 y en el grupo que recibió una dosis en el día 0 y otra en el 28. No hay datos respecto a las IgGs¹⁴. A principios del 2021, China aprobó el uso y comercialización de esta vacuna para la población general. También ha sido aprobada en Egipto, Emiratos Árabes Unidos, o Bahréin.

BBV152

Desarrollada por Bharat Biotech International Limited (India) y conocida como "Covaxin" o "*Whole-virion Inactivated SARS-CoV-2 vaccine*". La cepa utilizada es NIV-2020-770. Lleva

como adyuvantes moléculas del grupo de las imidazoquinolas, agonistas de los receptores TLR7/TLR8, adsorbidas a hidróxido de aluminio. La única referencia científica disponible es el ensayo de seguridad e inmunogenicidad de fase I, en el que se observaron efectos adversos leves (el más común, dolor pasajero en la zona de inyección) y se generaban anticuerpos neutralizantes en el 86,6-93,4% de vacunados. Se observó capacidad de producir IgGs anti-RBD. También se aportaron datos de la respuesta celular, ya que induce o fomenta una respuesta Th1 frente al virus que los autores sugieren puede ser debida al uso de las imidazoquinolas como adyuvantes¹⁵. Las autoridades indias han aprobado esta vacuna para uso de emergencia en población general.

“QazCovid-in®

La “QazCovid-in®-COVID-19 inactivated vaccine” es desarrollada por el Instituto de Investigación de Problemas de Seguridad Biológica de la República de Kazajistán y está en fase III, aunque no hay información sobre composición, seguridad e inmunogenicidad. Número de ensayo clínico: NCT0469190.

Vacunas basadas en vectores virales

Pretenden conseguir mediante edición génica un virus carrier diseñado para transportar la secuencia que codifica la proteína S del SARS-CoV-2¹⁶. Estas vacunas no suelen requerir adyuvantes para alcanzar el potencial inmunológico deseado, pero deben hacer frente a la inmunidad pre-existente. En muchos casos, se desarrolla en el hospedador una inmunidad en forma de anticuerpos neutralizantes frente al carrier, que puede reducir la eficacia de la vacuna¹⁷. Se ha relacionado la respuesta inmune generada contra estos vectores (adenovirus de tipo 5, principalmente) con un incremento en el riesgo de infección por VIH tipo 1¹⁸.

ChAdOx1 nCoV-19

Desarrollada por AstraZeneca y la Universidad de Oxford y conocida como AZD1222 o como ChAdOx1-nCoV19. El vector viral es el adenovirus ChAdOx1 de chimpancé. Aprobada por la MHRA (*Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency*) para su uso en personas de 18 o más años, aunque España no la recomienda en mayores de 55 años por falta de datos concluyentes en ese grupo de edad. También ha sido aprobada en la India, como vacuna de uso de emergencia, y en países como Argentina, República Dominicana y El Salvador. En cuanto a seguridad, se reportó un caso de mielitis transversa en la rama de vacunados con ChAdOx1 nCoV19 y un caso de fiebre superior a los 40° C, que se resolvió sin complicaciones. Respecto a eficacia, hay variaciones entre los grupos, pero se ha estimado del 70,4%

tras dos dosis. Hubo una eficacia del 90% en los participantes que recibieron una dosis a baja concentración como primera dosis y una dosis a concentración estándar como segunda¹⁹, pero este efecto no ha sido explicado. Se especula que pudo deberse a la menor inducción de anticuerpos neutralizantes contra el carrier (adenovirus). Por ello, se ha planteado combinar la primera administración con el boosting, utilizando otras vacunas de adenovirus con otros serotipos para la segunda administración, al objeto de reducir el fenómeno de interferencia.

Ad5-nCoV

Desarrollada por CanSino Biological Inc y el Instituto de Biotecnología de Pekín y conocida como “Recombinant Novel Coronavirus Vaccine”. El vector adenoviral es del serotipo 5. Los resultados disponibles son de fase II. Aprobada por el gobierno chino con uso limitado exclusivamente al programa de vacunación militar. Hay acuerdos con Malasia, Indonesia o México para la venta de varias decenas de millones de dosis en 2021. El efecto adverso local común fue el dolor en la zona de inyección, mientras que los efectos sistémicos más frecuentes fueron cansancio, fiebre y dolor de cabeza. La mayoría fueron leves o moderados, pero hubo algunos severos. El porcentaje de los que sufrieron efectos adversos graves fue muy bajo y los efectos desaparecieron a las 72-96 horas sin necesidad de medicación. El 96-97% de los participantes desarrollaron IgGs anti-RBD, pero sólo el 47-59% desarrollaron anticuerpos neutralizantes. Los participantes que presentaban baja inmunidad pre-existente contra el vector alcanzaron dos veces más IgGs anti-RBD y anticuerpos neutralizantes que los participantes con alta inmunidad pre-existente. El 88-90% mostraron incrementos de células T productoras de IFN γ , sin verse influenciado en ningún grupo por la inmunidad preexistente²⁰.

Sputnik-V

Desarrollada por el Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa y conocida como “Gam-COVID-Vac Adeno-based (rAd26-S + rAd5-S)”. Utiliza un carrier de diferente serotipo en cada administración, concretamente el 26 y el 5. Está aprobada por las agencias del medicamento de Rusia, Argentina, Bolivia y Argelia. Recientemente se han publicado los datos de fase III realizados en Rusia. Los efectos adversos más comunes fueron dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, cansancio o debilidad y sensación de gripe (sudores, fiebre, escalofríos). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados, siendo el 0,38% de grado severo. Todos se resolvieron espontáneamente sin atención médica. Se reportaron ratios de seroconversión para IgGs anti-RBD y para anticuerpos

neutralizantes del 98% y 95,83%, respectivamente. También el 100% presentaban altos niveles de células productoras de IFN γ . Se estimó que la eficacia de la vacuna frente a la COVID-19 moderada era del 91,6% y del 100% frente a la COVID-19 severa²¹.

Ad26.COV2.S

Desarrollada por Janssen Farmacéutica. Se compone de un vector adenoviral del serotipo 26, pero a diferencia de las anteriores este modelo implementa la proteína S en su conformación 'pre-fusión' al receptor ACE2. Es decir, la proteína S que se expresa en la superficie de la célula diana del hospedador adopta la misma conformación que cuando está presente en la superficie del SARS-CoV-2 antes de unirse al receptor celular ACE2 y entrar a la célula hospedadora. Esto se consigue gracias a la incorporación de mutaciones en la secuencia de la proteína (R682S, R685G, K986P, V987P)²². Se encuentra en fase III, pero los datos disponibles sobre seguridad e inmunogenicidad corresponden a la fase I/II. La mayoría de efectos adversos fueron leves o moderados, siendo el más común dolor en el sitio de inyección, aunque hubo algún caso de hipersensibilidad severa en la zona de inyección. Los efectos adversos sistémicos más frecuentes fueron cansancio, dolor de cabeza, mialgia y fiebre. La mayoría fueron leves o moderados, a excepción de algún caso de fiebre severa, resuelta tras 24-48 horas. Se obtuvo el 99% de seroconversión de anticuerpos anti-proteína S y el 83%-100% de seroconversión para anticuerpos neutralizantes. No obstante, las titulaciones de ambos no consiguieron superar las titulaciones de anticuerpos en sueros de convalecientes. El 67-100% de los vacunados mostraron respuesta Th1 detectable. Uno de los participantes desarrolló también respuesta Th2, pero el ratio Th1/Th2 fue de 28.9, que indica preeminencia de la respuesta Th1²³. Recientemente, la compañía ha publicado en su página web resultados de la fase III con eficacias protectoras frente a la COVID-19 moderada del 57-72% (dependiendo de la región en la que se ha realizado el ensayo) y una eficacia protectora global frente a la COVID-19 severa del 85%²⁴.

Vacunas basadas en subunidades proteicas

Estos modelos no introducen en el receptor de la vacuna ningún agente viral (ya sea el propio agente infeccioso inactivado o atenuado, o un carrier con antígeno de superficie), sino que utilizan componentes antigénicos, normalmente proteínas del patógeno, desencadenantes de la respuesta inmune de memoria. Muchas veces se precisa introducir adyuvantes en la formulación de la vacuna para incrementar su eficacia. Se consideran vacunas más seguras que las convencionales, pero la reducción

de la complejidad antigénica puede derivar en una capacidad protectora limitada^{25,26}.

NVX-CoV2373

Desarrollada por Novavax (USA). Está compuesta por la proteína S completa y presenta una serie de mutaciones (R682Q, R683Q, R685Q, K986P, V987P) que mantienen a la proteína en su conformación pre-fusión²⁷. La proteína S se obtiene a partir de un sistema de expresión en células de insecto (*Spodopterafrugiperda*). En este modelo, la proteína S está acompañada por el adyuvante del tipo saponina Matrix-M1, con gran capacidad inmunomoduladora²⁸. Los datos disponibles son de fase I/II. La mayoría de efectos adversos reportados fueron leves o moderados, pero hubo casos severos: un caso con dolor intenso en la zona de inyección y algunos con dolor de articulaciones y fatiga, que se recuperaron pronto (dos días o menos). Hubo incrementos de IgGs anti-proteína S en los sueros de vacunados, que superaban los niveles de IgGs presentes en sueros de convalecientes de COVID-19. Estos resultados también ocurrieron con los niveles de anticuerpos neutralizantes. La vacuna también estimula la producción de células TCD4 productoras de IFN γ ²⁹. En una nota de prensa de la compañía, de 28 de enero, refieren una eficacia protectora del 89,3%³⁰. El gobierno de Filipinas ha adquirido 30 millones de dosis de esta vacuna y Canadá firmó en agosto un acuerdo para obtener otros 76 millones.

ZF2001

Desarrollada por Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical y la Academia de las Ciencias de China y conocida como "Recombinant SARS-CoV-2 Vaccine (CHO cell)". No contiene la proteína S entera, sino un dímero de RBD formado por dos copias del polipéptido que comprende desde el aminoácido 319 hasta el 537 de la secuencia aminoacídica de la proteína S³¹. Añade además hidróxido de aluminio como adyuvante. Los datos disponibles son de fase II. No hay datos referentes al aspecto económico ni al de comercialización. La aparición de efectos adversos (locales y/o sistémicos) fue del 1%-20%. El más común, dolor en la zona de inyección. También, se reportó fiebre. La mayoría leves o moderados, aunque hubo alguno severo. Se consiguieron ratios de seroconversión para IgGs anti-RBD en el 94%-97% de los vacunados y del 99% en el grupo que recibió 3 dosis. También en este grupo se observaron los porcentajes de seroconversión para anticuerpos neutralizantes más altos, superando a las de sueros de convalecientes. Los vacunados presentaron respuestas Th1 y Th2 moderadas y equilibradas³².

Vacunas basadas en ácidos nucleicos

No contienen el agente patógeno entero ni un carrier, sino DNA o RNA del patógeno contra el que se quiere generar inmunidad. Se pretende que sean las propias células del hospedador las que produzcan, a partir del material genético introducido con la vacuna, polipéptidos o proteínas presentes en el agente patógeno y que estas moléculas se presenten al sistema inmune. Normalmente, son vacunas seguras y fáciles de producir, pero es complicado hacer llegar el material genético al interior de las células del hospedador sin que se desintegre³³. Respecto a las vacunas de mRNA, es necesario conservarlas a temperaturas muy bajas para mantenerlas estables y, por tanto, funcionales. Por ello, es necesario establecer una cadena de frío desde el centro de producción hasta el centro de administración.

mRNA-1273

Desarrollada por Moderna y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID). Contiene el mRNA codificante para la proteína S en su conformación pre-fusión gracias a la incorporación de mutaciones en su secuencia aminoacídica (K986P, V987P)³⁴ envuelto por nanopartículas lipídicas, que facilitan el transporte y la protección del mRNA hasta el interior celular. Ha sido aprobada por la FDA y por la EMA y está siendo utilizada en muchos países. La mayoría de los efectos adversos locales son de grado leve o moderado, siendo el más común el dolor en la zona de inyección, que desaparece a los 2-3 días. Los efectos adversos sistémicos fueron más frecuentes, sobre todo tras la segunda dosis. Los más comunes: cansancio, mialgia y dolor articular, que también desaparecían a los 2-3 días. Hubo un 0,3% de participantes que por la severidad de los efectos adversos no pudieron recibir la segunda dosis después de la primera. La eficacia protectora fue del 93,6%. También se reportó un 100% de protección frente a COVID-19 severa³⁵.

BNT162b2

Desarrollada por BioNTech y Pfizer. También se basa en partículas nanolipídicas que contienen el mRNA codificante de la proteína S en su conformación pre-fusión, igual que el modelo anterior (K986P, V987P)³⁶. Ha sido aprobada por la FDA, la MHRA y la EMA y está comercializada. En cuanto a efectos adversos, el más común fue dolor en la zona de inyección, que en el 1% se estimó severo, y que se resolvieron sin complicaciones en 48 horas. Los efectos sistémicos (dolor de cabeza y cansancio moderado o leve) aumentaron tras la segunda dosis y en algunos fueron más severos, aunque se resolvieron en pocos días. La eficacia de la

vacuna tras la segunda dosis fue del 95%. Tras la primera dosis, la eficacia es del 52%. Los autores destacaron que hubo un caso de COVID-19 severa en los vacunados³⁷.

CVnCoV

Desarrollada por CureVac AG (Alemania). Compuesta por nanopartículas lipídicas y el mRNA de la proteína S en su conformación prefusión (K986P, V987P)³⁸. Datos disponibles de fase I. En agosto se acordó la compra por parte de la Comisión Europea de 225 millones de dosis una vez se demostrará la seguridad de la vacuna. La mayoría de los efectos adversos locales (dolor en la zona de inyección) fueron leves o moderados (desaparición a las 48 h), aunque también se registró alguno severo. Los efectos sistémicos (dolor de cabeza y cansancio que se resolvieron mayoritariamente en 24 h) aumentaban con la segunda dosis. Los grupos con dosis más altas alcanzaron mayores ratios de seroconversión de IgGs anti-proteína S, de IgGs anti-RBD y de anticuerpos neutralizantes, así como titulaciones más altas para estos anticuerpos, comparables con las de sueros de convalecientes³⁹.

“nCoVaccine”, AGO301-COVID19” y “INO-4800”

Desarrolladas por Zydus Cadila, Anges e Inovio, respectivamente. Son vacunas basadas en DNA. Sus correspondientes ensayos clínicos son: CTRI/2020/07/026352, NCT04655625 y NCT04642638. Las tres en fase III, pero sin información sobre composición, seguridad e inmunogenicidad.

Vacunas que inducen *Trained Innate Immunity*

La *Trained Innate Immunity* (Inmunidad Innata Entrenada) se describe como la reorganización genética que presentan las células de la inmunidad innata, como pueden ser monocitos, macrófagos o células NK, como respuesta a un estímulo antigénico inespecífico. Esta reorganización permite al hospedador defenderse de un segundo ataque del patógeno o agente antigénico que ha propiciado la reorganización epigenética y también confiere protección frente a otros patógenos diferentes al primero. Este fenómeno se ha observado en invertebrados y hay indicios de su presencia en vertebrados, incluidos los seres humanos^{40,41}. La vacunación también puede propiciar estas reorganizaciones, habiendo casos documentados de efectos de las vacunas sobre la morbimortalidad de otras enfermedades para las que no fueron diseñadas⁴². Un ejemplo es el de la BCG, ideada como vacuna contra la tuberculosis⁴³, que ha mostrado posibles beneficios contra la fiebre amarilla⁴⁴ e infecciones virales respiratorias⁴⁵. Podría pensarse en la inmunidad innata entrenada obtenida con vacunas como la BCG como una vía adicional en la

lucha frente a la COVID-19, pero se precisan ensayos clínicos que demuestren su capacidad protectora frente al virus^{46,47}.

Existen otros prototipos de vacunas originados para combatir la tuberculosis que, por sus propiedades estimulantes de la inmunidad innata, podrían considerarse posibles vacunas para prevenir la COVID-19 o, cuando menos, herramientas de control hasta que la vacuna específica pueda ser distribuida a nivel global de manera eficiente. Uno de estos modelos es la vacuna MTBVAC, diseñada por la Universidad de Zaragoza. Es una vacuna viva atenuada de *Mycobacterium tuberculosis* que presenta inactivados los genes *phoPy fad26*, ambos involucrados en la virulencia de la micobacteria⁴⁸. En ensayos *in vitro* esta vacuna indujo cambios epigenéticos en monocitos humanos similares a los producidos por la BCG; además, mostró que podía ofrecer protección en modelo murino frente a *Streptococcus pneumoniae*, sugiriendo así que podría ofrecer similares efectos protectores no específicos que la BCG⁴⁹.

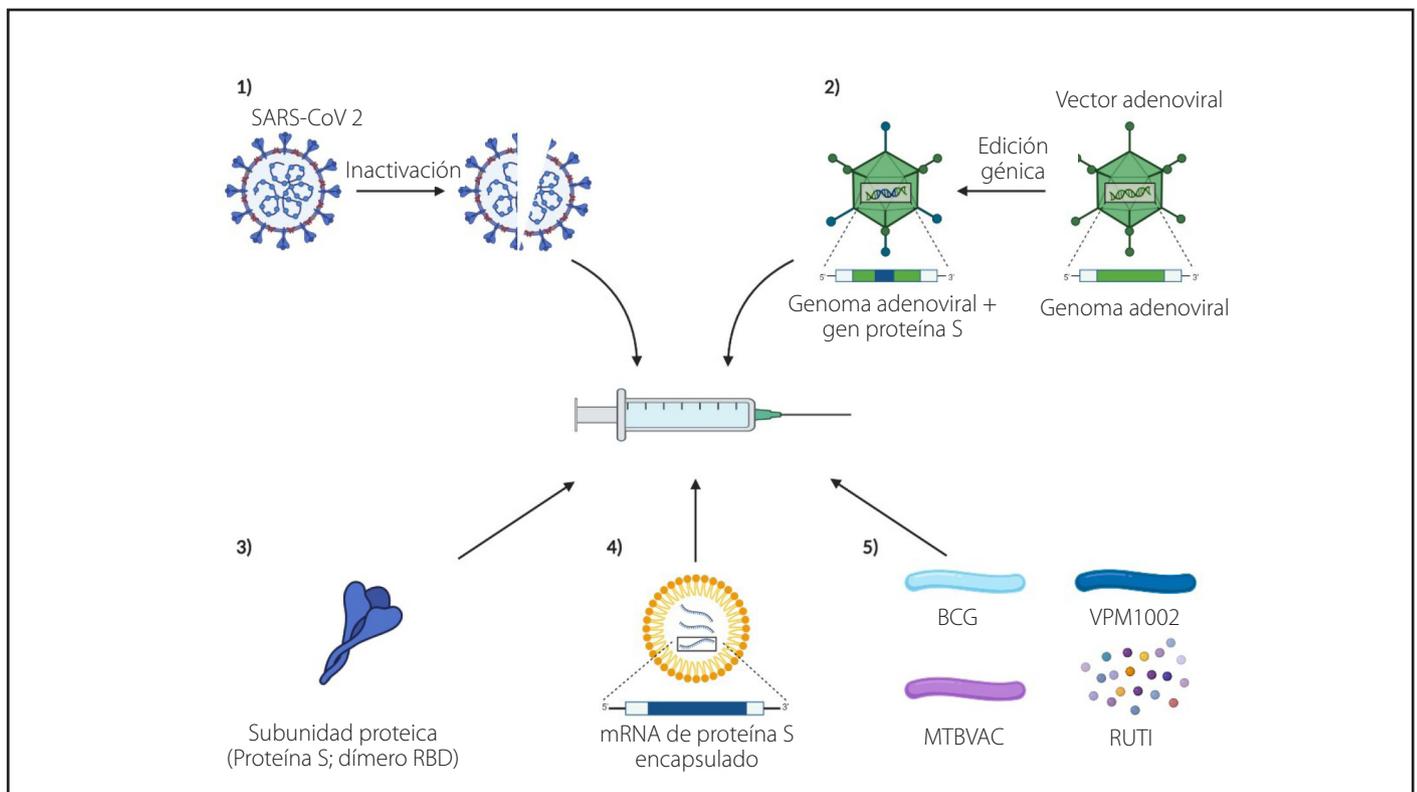
La vacuna RUTI, del Institut Germans Trias i Pujol de Badalona, es una vacuna terapéutica frente a la infección tuberculosa latente. Está compuesta por fragmentos de *M. tuberculosis*

obtenidos de cultivos crecidos bajo condiciones de estrés que simulan el entorno ambiental de la micobacteria cuando está en el granuloma⁵⁰. También en este caso hay indicios de que podría inducir inmunidad innata entrenada⁵¹ y ser una opción contra la COVID-19. De hecho, está siendo probada en Argentina en ensayos de eficacia en fase exploratoria contra esta enfermedad.

El último ejemplo es la VPM1002, diseñada por el Instituto Max Planck. Es una vacuna viva atenuada BCG recombinante, en la que se añade el gen de la Listeriolisina O de *Listeria monocytogenes* para potenciar el efecto inmunológico⁵². Por su semejanza con la BCG original, podría estimular la inmunidad innata entrenada. También se encuentra en ensayos de fase III para comprobar su eficacia frente al SARS-CoV-2⁵³.

Un recopilatorio de las vacunas comentadas se presenta en la Tabla 1. Asimismo, se muestra en la Figura 3 una representación gráfica simplificada de las diferentes estrategias comentadas en esta revisión para obtener una vacuna contra el SARS-CoV-2.

Figura 3. Representación esquematizada de las diferentes estrategias que se han comentado en la revisión para obtener una vacuna contra el SARS-CoV 2.



1. Inactivación del SARS-CoV 2; 2. Modificación genética de un vector adenoviral para que sea capaz de expresar en superficie la proteína S del SARS-CoV 2; 3. Obtención de subunidades proteicas del SARS-CoV 2 a partir de cultivos celulares; 4. Diseño de moléculas liposomales contenedoras de mRNA que codifique la proteína S; 5. Vacunas que estimulen la Inmunidad Innata Entrenada. Figura creada con Biorender.com.

Tabla 1. Recopilatorio de las vacunas comentadas con algunas de sus características.

Nombre	Tipo	Objetivo	Desarrollador	Ensayo clínico*
Corona Vac	Virus inactivado	Generar respuesta contra el virus entero	Sinovac Research and Development Co., Ltd	NCT04651790
BBIBP-CorV	Virus inactivado	Generar respuesta contra el virus entero	Sinopharm y el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan	NCT04612972
BBV152	Virus inactivado	Generar respuesta contra el virus entero + imidazoquinolinas	Baharat Biotech International Limited	NCT04641481
ChAdOx1 nCoV-19	Vector viral (ChAdOx1) + proteína S	Generar respuesta contra proteína S	AstraZeneca y la Universidad de Oxford	NCT04536051
Ad5-nCoV	Vector viral (Adenovirus tipo 5) + proteína S	Generar respuesta contra proteína S	CanSinoBiological Inc. y el Instituto de Biotecnología de Pekín	NCT04540419
Sputnik-V	Vectores virales (Adenovirus tipo 26 y adenovirus tipo 5) + proteína S	Generar respuesta contra proteína S	Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Sanidad de la Federación Rusa	NCR04656613
Ad26.COV2.S	Vector viral (Adenovirus tipo 26) + proteína S modificada	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	Farmacéuticas Janssen	NCT04614948
NVX-CoV2373	Subunidad proteica (proteína S modificada)	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	Novavax	NCT04583995
ZF2001	Subunidad proteica (dímeros de RBD; residuos 319-537)	Generar respuesta contra dominio RBD	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical y la Academia de las Ciencias de China	NCT04646590
mRNA-1273	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	Moderna y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID)	NCT04470427
BNT162b2	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	BioNTech y Pfizer	NCT04368728
CVnCoV	mRNA (secuencia de la proteína S modificada)	Generar respuesta contra proteína S pre-fusión	CureVac AG	NCT04652102
BCG	Viva atenuada	Estimular la Inmunidad Innata entrenada	Instituto Pasteur	NCT04534803
MTBVAC	Viva atenuada	Estimular la Inmunidad Innata entrenada	Universidad de Zaragoza-Biofabri	COV20/00820
RUTI	Fragmentos de <i>M. tuberculosis</i>	Estimular la Inmunidad Innata entrenada	Institut Germans TriasiPujol-RUTI Immune	100470002000692203
VPM1002	Viva atenuada	Estimular la Inmunidad Innata entrenada	Instituto Max Planck-Statens Serum India	NCT04439045

*Se ha añadido al final el ensayo clínico más reciente por si se desea hacer un seguimiento de algún candidato en concreto.

Inmunidad de grupo

Es el fenómeno por el que una población alcanza un grado de protección que dificulta la transmisión e imposibilita la aparición de brotes epidémicos⁵⁴. Esta inmunidad grupal puede alcanzarse de forma natural, tras padecer la enfermedad y con consecuencias en morbilidad y/o mediante la vacunación sistemática. El nivel de inmunidad necesario para alcanzar la grupal varía entre infecciones⁵⁵. En el SARS-CoV-2 está entre el 50% y el 67%⁵⁶. El cálculo se basa en el número básico de reproducción (R_0), es decir en el número de casos que puede generar un caso índice.

Es conocido que si $R_0 = 1$, hay una situación endémica, que si es < 1 hay una tendencia a la eliminación de la infección y que si es > 1 hay una situación de epidemia.

En la COVID-19, la R_0 se ha estimado en 2,6 en Corea del Sur y en 3,3 en Italia⁵⁷. Para calcular la proporción crítica de inmunizados (P%) que bloquee la transmisión de una infección: R_0 efectiva = R_0 básica \times (1-P%) < 1 , o sea

$$(1-P\%) < 1/R_0, \text{ y por lo tanto } P\% > 1-(1/R_0).$$

$$\text{Si la } R_0 \text{ vale 3, la P\% será } 1-(1/3) \Rightarrow 66,7\%.$$

Ya que la nueva variante detectada en Inglaterra es más transmisible, estudios iniciales sugieren que la R_0 podría aumen-

Tabla 2. Cobertura vacunal necesaria en función del número básico de reproducción o de la proporción crítica de inmunizados estimada y la efectividad vacunal. Se han supuesto valores de R_0 de 3 y 3,7 y eficacias vacunales de entre el 85% y el 95%.

R_0 supuesta	P(%) estimada supuesta	Efectividad vacunal(%) necesaria(%)	Cobertura vacunal
3	66,6	95	70
3	66,6	90	73
3	66,6	85	78
3	66,6	80	83
3,7	73	95	76
3,7	73	90	81
3,7	73	85	85
3,7	73	80	91

R_0 : número básico de reproducción. P%: proporción crítica de inmunizados estimada.

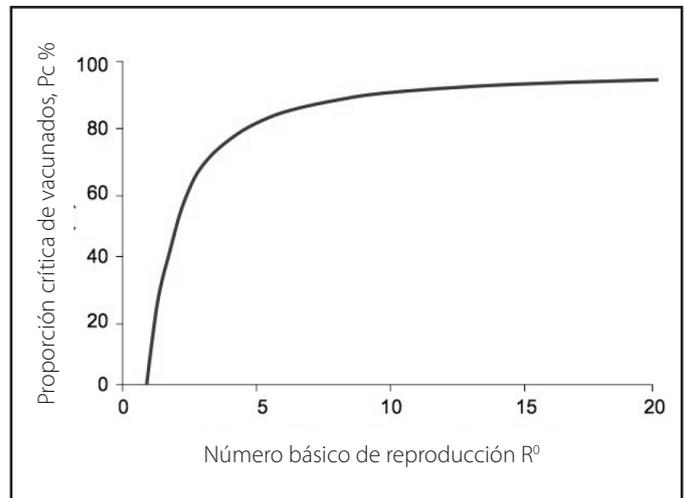
tar entre 0,4 y 0,7. Por lo tanto, para una R_0 de 3,7 la población inmunizada debería ser: $1-(1/3,7) \Rightarrow 73\%$.

La Figura 4 muestra la relación entre la R_0 y la P%.

Por otra parte, si la eficacia vacunal se sitúa en torno al 90%, la cobertura debería incrementarse al asumir que hay un porcentaje de vacunados (en torno al 10%) que no quedan inmunizados. Por consiguiente, las coberturas deberían ser de 73% para una R_0 de 3 y de 81 % si la R_0 fuera de 3,7. En la Tabla 2 se presenta la cobertura vacunal necesaria en función de la efectividad vacunal.

Otro factor que influye en la inmunidad grupal es la duración de la inmunidad, si se produce una inmunidad duradera es más sencillo alcanzar la inmunidad de grupo⁵⁸. En sentido contrario, mientras se procede a la vacunación, van surgiendo nuevas variantes del virus, algunas de las cuales pueden ser más transmisibles o letales o hacen que la vacuna sea menos eficaz. Un ejemplo es la variante 20A. EU1, que presenta una sustitución aminoacídica en la proteína S, que se aisló en Aragón y Cataluña en junio de 2020 y se expandió luego por toda España y por otros países europeos⁵⁹. Otro caso es el de la cepa SARS-CoV-2 VUI 202012/01, variante aislada en el Reino Unido en septiembre de 2020. Presenta 9 mutaciones en la secuencia de la proteína S (delección de las posiciones 69-70; delección de la posición 140; N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H) estando una de ellas (N501Y) en la zona del RBD. Más del 50% de los casos de las últimas semanas en Reino Unido se deben a esta variante, que presenta tantas mutaciones en la proteína S que podría haber supuesto menor capacidad de generar titulaciones de anticuerpos neutralizantes, aunque afortunadamente no ha sido así. Sin embargo, en la variante sudafricana si se ha constatado

Figura 4. Representación gráfica de la relación entre el número básico de reproducción (en el eje de las X) y la proporción crítica de individuos inmunizados para bloquear la transmisión de una infección (en el eje de las Y).



Como se puede ver, a mayor R_0 , mayor tendrá que ser la P% para evitar la transmisión de la infección. Figura de elaboración propia.

una disminución de la capacidad de neutralización en los anticuerpos generados por la vacuna de “Moderna”, aunque es cierto que esta disminución se debe relativizar porque estas vacunas generan una concentración de anticuerpos muy importante. Este es un aspecto que justifica una buena monitorización para tener información rápida. No se ha observado de momento un aumento significativo en la severidad de la COVID-19 provocada por estas nuevas variantes del virus⁶⁰⁻⁶².

Las mutaciones genómicas también pueden afectar indirectamente a la transmisibilidad del virus, ya que puede afectar a los métodos de diagnóstico como las PCR. Si se producen mutaciones en las dianas de amplificación que emplean los kits de PCR para determinar si el individuo está infectado o no, podría reducirse la eficacia de estos kits, lo que implicaría tener mayor número de falsos negativos, que realmente están infectados y son transmisores del virus⁶³, influyendo de nuevo en el umbral de la inmunidad de grupo. La aparición de mutaciones también puede conllevar la aparición de resistencias a vacunas, entendiéndose por “resistencia a vacuna” la habilidad de un patógeno para llevar a cabo su ciclo infeccioso y de replicación en un individuo vacunado contra ese patógeno, que es teóricamente inmune a la infección⁶⁴. Aunque la aparición de resistencias a vacunas es más lenta y menos frecuente que la aparición de resistencias a antimicrobianos⁶⁵, sigue siendo una posibilidad que hay que tener muy presente en el desarrollo de una vacuna.

Por último, no hay que olvidar la supervisión post-vacunación como etapa final del proceso de desarrollo de la vacuna y del proceso de control de una enfermedad infecciosa. Tiene como objetivo confirmar que la vacuna empleada es realmente segura y eficaz. Para ello, es necesario definir los marcadores utilizables para distinguir entre individuos realmente infectados y los que no lo están, teniendo en cuenta que la sintomatología de la COVID-19 es muy inespecífica⁶⁶. También deben recogerse datos de posibles efectos adversos, de cobertura de vacunación, detallar los planes de comunicación utilizados y utilizables para informar dónde y cuándo vacunarse, determinar quiénes forman los grupos de riesgo prioritarios para vacunar, y monitorizar los comportamientos de la población ante la vacunación, enfocado sobre todo a si hay rechazo a vacunarse y cuáles son las causas. Dentro de la Unión Europea se pueden ver las estrategias utilizadas por los países miembros para poder llevar a cabo una supervisión eficaz⁶⁷.

Conclusiones y recomendaciones

La pandemia de COVID-19 tiene un impacto brutal en la salud, en la economía, en la sociedad y en el bienestar físico y mental de las personas. Gracias a una financiación y logística sin precedentes en la historia de la humanidad, se han podido desarrollar vacunas basadas en diferentes estrategias, que han demostrado ser seguras y eficaces frente la COVID-19. En menos de un año, un tiempo record, están disponibles varias vacunas, y actualmente, en España ya se administran las de Pfizer, de Moderna y de Astra Zeneca y ya se han aplicado 1.500.000 dosis, según datos del Ministerio.

La baja frecuencia de efectos adversos de las vacunas comentadas, y sobre todo la levedad de éstos, debe ser motivo suficiente para que la población confíe en la seguridad de estas vacunas. Además, y como ya se ha comentado, algunos modelos han sido aprobados por la FDA y la EMA, garantía máxima de seguridad.

El abanico de temperaturas de conservación de las vacunas es amplio: desde los -70°C que requiere la de Pfizer, hasta mantenerse una semana a temperatura ambiente en la de Covaxin. Es necesario que el transporte garantice la temperatura necesaria y que el centro receptor cuente con infraestructura y equipos que le permitan un buen mantenimiento de las vacunas. La Administración debe facilitar los equipos necesarios en las zonas rurales o despobladas o facilitar el traslado de los residentes de estas zonas a lugares capaces de mantener las vacunas bien conservadas hasta su administración.

En cuanto a la aplicación masiva de las vacunas, es recomendable priorizar a las personas de grupos de riesgo como primeros

receptores. Es necesario además garantizar que la vacuna sea de administración universal, sin restricciones por nivel socioeconómico dentro de un país o entre países. Si se quiere eliminar la infección a escala mundial es imprescindible controlarla en todas partes.

Lo ideal sería alcanzar inmunidad de grupo para principios del verano de 2021, lo que permitiría un verano más saludable y con turistas, todo ello imprescindible para mejorar la economía. Para conseguirlo, debemos alcanzar una cobertura vacunal del 70-75% aproximadamente, lo que supone vacunar a 32 millones de personas en España. Esta cifra es alcanzable si se consigue disponer de las vacunas necesarias y de una buena organización que permita su rápida aplicación.

Bibliografía

1. Wang C, Horby P W, Hayden F G, Gao G F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395:470-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
2. Yang Y, Xiao Z, Ye K, He X, Sun B, Qin Z, et al. SARS-CoV-2: Characteristics and current advances in research. *Virology*. 2020; 17: 117. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01369-z>.
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19:141-51. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou J, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(22):20200604c. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.20200604c.
6. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol*. 2020;11:1526. doi: 10.3389/fmicb.2020.01526.
7. Knipe DM, Levy O, Fitzgerald KA, Mühlberger E. Ensuring vaccine safety. *Science*. 2020;370:1274-5. <https://doi.org/10.1126/science.abf0357>.
8. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> Acceso: 27 de diciembre de 2020.
9. Salvatori G, Luberto L, Maffei M, Aurisicchio L, Roscilli G, Palombo F, et al. SARS-CoV-2 SPIKE PROTEIN: An optimal immunological target for vaccines. *J Transl Med*. 2020;18:222. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02392-y>.
10. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:73-82. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>.
11. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(9): 1141-9. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>

12. Burrell ChJ, Howard CR, Murphy FA. *Vaccines and Vaccination*. Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375156-0.00011-4>.
13. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, *et al*. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:181-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).
14. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, *et al*. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(1):39-51. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30831-8.
15. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, *et al*. Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021/10.1016/S1473-3099(20)30942-7.
16. Vrba SM, Kirk NM, Brisse ME, Liang Y, Ly H. Development and Applications of Viral Vectored Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats. *Vaccines*. 2020;8(4):680. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040680>
17. Ura, T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines*. 2014;2:624-41. <https://doi.org/10.3390/vaccines2030624>.
18. Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C, Corey L. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: A cautionary tale. *Lancet*. 2020;396(10260),e68-e69. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32156-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32156-5).
19. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al*. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021; 397:99-111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
20. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, *et al*. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5- vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396:479-88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6).
21. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, *et al*. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
22. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkens MJG, Hardenberg G, Wegmann F, *et al*. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *Npj Vaccines*. 2020; 5:91. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00243-x>.
23. Sadoff J, Gars M L, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Groot AM, *et al*. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: Interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *MedRxiv* 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604>.
24. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial. Disponible en: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-single-shot-janssen-covid-19-vaccine-candidate-met-primary-endpoints-in-interim-analysis-of-its-phase-3-ensemble-trial>. Acceso: 23 de febrero de 2021.
25. Enjuanes L, Zuñiga S, Castaño-Rodríguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Chapter Eight - Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. In: *Advances in Virus Research* (Vol. 96, pp. 245-286). Academic Press, 2016. J. Ziebuhr (Ed.), <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.003>.
26. Tan M, Jiang X. Recent advancements in combination subunit vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:180-5. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1229719>.
27. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, *et al*. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits immunogenicity in baboons and protection in mice. *BioRxiv*. 2020.06.29.178509. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.178509>.
28. Reimer JM, Karlsson KH, Lövgren-Bengtsson K, Magnusson SE, Fuentes A, Stertman L. Matrix-MTM Adjuvant Induces Local Recruitment, Activation and Maturation of Central Immune Cells in Absence of Antigen. *PLoS One*. 2012;7: e41451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041451>.
29. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al*. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New Eng J Med*. 2020;383: 2320-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>.
30. NOVAVAX. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. Jan 28, 2021. Disponible en: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>. Acceso: 23 de febrero de 2021.
31. Dai L, Zheng T, Xu K, Han Y, Xu L, Huang E, *et al*. A Universal Design of Betacoronavirus Vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*. 2020;182:722-33.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.035>.
32. Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, *et al*. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD protein vaccine against COVID-19 in adults: Pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *MedRxiv*. 2020.12.20.20248602. <https://doi.org/10.1101/2020.12.20.20248602>.
33. Restifo NP, Ying H, Hwang L, Leitner WW. *Gene Ther*. 2020;7:89-92. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301117>.
34. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, *et al*. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586:567-71. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>.
35. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al*. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New Eng J Med*. 2021;384:403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
36. Walsh EE, Robert W, Frenck J, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, *et al*. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New Eng J Med*. 2020;383:2439-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>.
37. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al*. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.

- New Eng J Med.* 2020; 383: 2603-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa203457>.
38. Rauch S., Roth N, Schwendt K, Fotin-Mleczek M, Mueller SO, Petsch B. mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents. *BioRxiv.* 2020.10.23.351775. <https://doi.org/10.1101/2020.10.23.351775>.
 39. Kreamsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. *MedRxiv.* 2020.11.09.20228551. <https://doi.org/10.1101/2020.11.09.20228551>.
 40. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016; 352(6284): aaf1098. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1098>.
 41. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020; 0:375-88. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>.
 42. Aaby P, Kollmann TR, Benn CS. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: Public-health, immunological and conceptual challenges. *Nat Immunol.* 2014; 15:895-9. <https://doi.org/10.1038/ni.2961>.
 43. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur)* 2013; 8:53.
 44. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, Li Y, Wang SY, Oosting M, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe.* 2018; 23:89-100.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>.
 45. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell.* 2020; 183: 315-23.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051>.
 46. Mantovani A, Netea MG. Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19. *New Eng J Med.* 2020; 383: 1078-80. <https://doi.org/10.1056/NEJMci2011679>.
 47. Safar HA, Mustafa AS, McHugh TD. COVID-19 vaccine development: What lessons can we learn from TB? *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19:56. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00402-x>.
 48. Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Martin C, Aguilo N. MTBVAC: Attenuating the Human Pathogen of Tuberculosis (TB) Toward a Promising Vaccine against the TB Epidemic. *Front Immunol.* 2017; 8:1803. eCollection 2017.
 49. Tarancón R, Domínguez-Andrés J, Uranga S, Ferreira AV, Groh LA, Domenech M, et al. New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. *PLoS Pathog.* 2020; 16(4): e1008404. doi:10.1371/journal.ppat.1008404.
 50. Cardona PJ. RUTI: A new chance to shorten the treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb)* 2006; 86: 273-89. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2006.01.024>.
 51. Prabowo SA, Painter H, Zelmer A, Smith SG, Seifert K, Amat, M, et al. RUTI Vaccination Enhances Inhibition of Mycobacterial Growth ex vivo and Induces a Shift of Monocyte Phenotype in Mice. *Front Immunol.* 2019; 10:894. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00894>.
 52. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, Cotton M F, Rentsch CA, Eisele B, et al. The Recombinant Bacille Calmette–Guérin Vaccine VPM1002: Ready for Clinical Efficacy Testing. *Front Immunol.* 2017; 8: 1147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01147>.
 53. University Health Network, Toronto. Efficacy and Safety of VPM1002 in Reducing SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection Rate and Severity (COBRA). Clinical trial registration NCT04439045. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04439045>. Acceso: 22 de febrero, 2021.
 54. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. *JAMA.* 2020; 324: 2095-96. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20892>.
 55. Sisay T, Tolessa T. COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review on Gender, Herd Immunity, and Physiological Mechanisms. *Risk Management and Healthcare Policy* 2020. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S276342>.
 56. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: Where are we? *Nat Rev Immunol.* 2020; 20: 583-4. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00451-5>.
 57. Zhuang Z, Zhao S, Lin Q, Cao P, Lou Y, Yang L, et al. Preliminary estimates of the reproduction number of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Republic of Korea and Italy by 5 March 2020. *Int J Infect Dis.* 2020; 95: 308-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.044>.
 58. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity* 2020; 52: 737-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.012>.
 59. Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S, Crawford KHD, Bloom JD, Velesler D, et al. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *MedRxiv.* 2020.10.25.20219063. <https://doi.org/10.1101/2020.10.25.20219063>.
 60. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *MedRxiv.* 2020.12.21.20248640. <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640>.
 61. European Centre for Disease Prevention and Control. Threat Assessment Brief: Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. Risk assessment 20 Dec 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-rapid-increase-sars-cov-2-variant-united-kingdom>. Acceso: 23 de febrero de 2021.
 62. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Lambson BE, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *BioRxiv.* 2021.01.18.427166. <https://doi.org/10.1101/2021.01.18.427166>.
 63. Wang R, Hozumi Y, Yin C, Wei GW. Mutations on COVID-19 diagnostic targets. *Genomics.* 2020; 112: 5204-13. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.09.028>

64. Kennedy DA, Read AF. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(51):12878-86. doi: 10.1073/pnas.1717159115.
65. Kennedy DA, Read AF. Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not?. *Proc Biol Sci*. 2017;284(1851):20162562. <https://doi.org/10.1098/rspb.2016.2562>.
66. Sampath Kumar NS, Chintagunta AD, Jeevan Kumar SP, Roy S, Kumar M. Immunotherapeutics for Covid-19 and post vaccination surveillance. 3 *Biotech*. 2020;10(12):527. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02522-9>.
67. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of COVID-19 vaccination strategies and vaccine deployment plans in the EU/EEA and the UK. Technical report 2 Dec 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-current-eu-eea-uk-plans-covid-19-vaccines>. Acceso: 23 de febrero de 2021.

Vacuna antiCOVID-19. La otra cara del espejo: la opinión de 5 expertos en vacunas frente a la actitud de los negacionistas y de los antivacunas

Pablo Soldevilla¹, David Palma^{2,3}, Anna Hernández², Cristina Rius^{2,3,4}

¹Institut Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. ²Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). ³CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). ⁴Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Resumen

La reticencia vacunal es un problema complejo, que puede impactar negativamente en las estrategias de vacunación de la COVID-19. Las características del rápido desarrollo e implementación de esta nueva vacuna pueden afectar la confianza sobre su seguridad y eficacia. Dentro de los grupos de personas reticentes, se observa incluso una porción de rechazo extremo, asociado a teorías conspirativas en torno a la pandemia y la vacuna, y todos estas personas tienen fácil acceso a los medios de comunicación (prensa, televisión y redes sociales). En enero del 2021 se realizó una encuesta a cinco profesionales expertos encontrando acuerdos en la confianza al proceso de desarrollo de estas nuevas vacunas, al valor de la educación y la solidaridad para promover la vacunación y que el contexto temporal y la información disponible pueden afectar negativamente en la confianza a la vacunación. Aunque todos acordaron que las estrategias actuales son seguras y eficaces, se encontraron discrepancias en torno a la mejor eficacia o mayor seguridad de las opciones disponibles. Los profesionales sanitarios son determinantes para favorecer la vacunación, por lo que es importante evaluar los grados de reticencia que puedan encontrarse dentro de este colectivo, y aportarles herramientas para enfrentarse a esta problemática.

Palabras clave:

Vacuna Covid-19. Reticencia vacunal. Negacionismo. Teorías conspirativas. Seguridad y eficacia vacunal.

COVID-19 vaccine. The other side of the mirror: The opinion of 5 vaccine experts against the attitude of deniers and anti-vaccines

Summary

Vaccine hesitancy is a complex problem, which can negatively impact COVID-19 vaccination strategies. The characteristics of the rapid development and implementation of this new vaccine may affect confidence about its safety and efficacy. Within the groups of hesitant people, there is even a portion of extreme rejection, associated with conspiracy theories about the pandemic and the vaccine, and all these people have easy access to the media (press, television and social networks). In January of 2021, a survey was conducted among five expert professionals, finding agreements on trust in the development process of these new vaccines, the value of education and solidarity to promote vaccination and that the temporal context and the available information can negatively affect the trust of vaccination. Although all agreed that current strategies are safe and effective, discrepancies were found around the best efficacy or safety of the available options. Health professionals are decisive to favor vaccination, so it is important to assess the degrees of hesitancy that may be found with in this group, and provide them with tools to face this problem.

Key words:

Covid-19 vaccine. Vaccine hesitancy. Denialism. Conspiracy theories. Vaccine safety and efficacy.

Correspondencia: David Palma Díaz

E-mail: ext_dpalma@aspb.cat

Introducción

La pandemia de la COVID-19 ha impulsado el debate sobre la importancia y necesidad de una nueva vacuna, que ofrezca confianza, sea accesible y de rápido desarrollo¹. No obstante, mantener la confiabilidad en la vacunación se ha evidenciado como un desafío crucial para lograr una cobertura vacunal adecuada². A principios del 2019, previo al inicio de la pandemia, la OMS ya identificaba la reticencia vacunal como una de las 10 amenazas para la salud global en los próximos años³. Según la OMS, esta reticencia incluye desde la duda frente a la vacunación hasta el rechazo completo a la misma incluyendo también el retraso en la aceptación, y todo ello a pesar de la disponibilidad de servicios de vacunación⁴. Es un problema complejo, dependiente del contexto, del tiempo, de lugar y de la vacuna^{5,6}.

El desarrollo de las distintas vacunas contra la COVID-19 ha avanzado más rápido que ninguna otra vacuna en la historia, cuestionando la percepción de seguridad de su proceso de desarrollo. Muchas de las propuestas incluyen estrategias nuevas, como el uso de mRNA o uso de adenovirus, planteando dudas en relación a la seguridad y eficacia⁵. Garantizar la equidad de distribución es un desafío, considerando la cantidad de vacunas necesarias y la velocidad máxima de producción, pudiendo acentuar las inequidades entre países y dentro de los mismos. Más de una vacuna ha sido utilizada en un mismo territorio, variando la confianza, seguridad y eficacia de las distintas estrategias⁵.

El objetivo de este trabajo es revisar el papel que pueden tener los negacionistas y antivacunas en la cobertura vacunal analizando la opinión de cinco expertos en vacunas.

Negacionistas y antivacunas

Durante el año 2020, se han realizado distintos estudios para conocer la reticencia a una eventual vacuna de COVID-19 tanto en población general como en estudiantes universitarios o profesionales de la salud. En población general, un estudio realizado en 19 países encontró una media de reticencia del 28,5%⁷. En general, la principal preocupación es el riesgo de efectos adversos, basado especialmente en la difusión de noticias falsas⁸. Una revisión de 126 encuestas realizadas durante el año 2020 abarcando 31 países ha mostrado que las actitudes en torno a la vacunación han fluctuado durante el año según la intensidad de la pandemia en el momento de la ejecución de la encuesta, y en general presentan diferencias relacionadas con desigualdades socioeconómicas y afiliaciones políticas, además del deseo de esperar a que otros se vacunen previamente⁹.

Entre los factores determinantes de la decisión de vacunar, los profesionales sanitarios constituyen la influencia positiva más importante¹⁰. Sin embargo, una parte del colectivo sanitario también presenta reticencia vacunal, circunstancia que impacta

negativamente en la aceptación de las vacunas por parte de la población. Estudios publicados en varios países muestran reticencias entre un 23,1% en enfermeros/as franceses¹¹, hasta un 60% en enfermeros/as de Hong Kong¹².

También los impactos negativos a nivel socio político secundarios a la pandemia y la proliferación de fuentes de información no tradicionales pueden debilitar la confianza en instituciones gubernamentales u organismos internacionales, afectando negativamente en las recomendaciones y estrategias propuestas, incluida la vacunación^{8,9}. Las noticias falsas sobre las vacunas, son contagiosas, y se expanden más rápido que la verdad¹³. La masificación de redes sociales puede facilitar esta expansión, además de aparentar un debate falsamente equilibrado entre los negacionistas a la ciencia versus el consenso científico¹⁴. Un estudio realizado en la plataforma *Youtube* en marzo del 2020, evidenció que el 27,1% de los videos más vistos en relación a la pandemia del COVID-19 contenían información errónea, alcanzando más de 62 millones de visitas¹⁵.

Dentro del grupo de personas reticentes, se ha identificado un grupo extremo entre los negacionistas a la vacunación (*vaccine denier*), que consideran que la pandemia no es real o que la gravedad de la misma no es tan elevada. Este subgrupo presenta actitudes y creencias en torno a la vacunación tan negativas, que no cambiarán su opinión, pese a la evidencia científica disponible. Dentro de estas creencias se incluye el origen artificial del virus y conspiraciones en torno a la vacuna, como que podría producir infertilidad o implantar microchips en la población¹⁶. Una encuesta de opinión realizada en diciembre del 2020 en Barcelona encontró que el 40% de sus habitantes cree que la COVID-19 es una "creación de los laboratorios" y el 16,5% que es una conspiración de las élites mundiales para "recortar las libertades individuales" (encuesta realizada en 799 ciudadanos/as, *Registre d'enquestes i estudis d'opinió*, 2020). Un número creciente de estudios han evaluado el impacto de teorías conspirativas en torno a la pandemia, las medidas de seguridad y las vacunas, encontrando asociaciones con el uso de redes sociales como principal fuente de información¹⁶⁻¹⁸, y una mayor ansiedad resultante de los procesos experimentados durante la pandemia¹⁹, que impactan además en una menor aceptación de las medidas sanitarias, como uso de mascarillas o distanciamiento social²⁰.

Los líderes políticos y de opinión han influido además en las creencias y actitudes de la población en torno a la confianza en la ciencia y a las vacunas. Los casos más evidentes han sido los realizados por Donald Trump en EEUU, Jair Bolsonaro en Brasil, Boris Johnson en Inglaterra o Narendra Modi en India²¹, cuya actitud opositora a la ciencia se ha visto que produce cambios en la confianza de la población²², pero también se traducen en decisiones políticas que pueden incrementar la incidencia y morbilidad de casos en sus territorios de gobernanza^{23,24}. Sus actos recuerdan al presidente sudafricano Thabo Mbeki, quien en 1999 rechazó el uso de antirretrovirales a sus ciudada-

nos, lo que generó unas 350 mil muertes asociadas al SIDA²⁵. Su opinión contó con el apoyo de otros líderes de opinión y grupos negacionistas, en desmedro de las personas afectadas por la enfermedad que, confiando en ellos, optaron por suspender el tratamiento o evitar acceder a un diagnóstico oportuno²⁶. Dentro de otros líderes de opinión que han manifestado su rechazo a las medidas sanitarias y a la vacunación, destacan en España la actriz Victoria Abril²⁷ o el cantante Miguel Bosé²⁸, cuyas opiniones sobre el origen del virus o las intenciones ocultas de las medidas sanitarias y la vacunación, pueden impactar negativamente en las percepciones de la población, y en consecuencia en la efectividad de estas estrategias.

La opinión de los expertos

Con el fin de conocer la opinión de investigadores sobre las actuales vacunas contra la COVID-19, así como sobre otros aspectos relacionados con estas vacunas, se elaboró una encuesta auto aplicada *ad hoc* que incluía las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es para usted el modelo más seguro de vacuna? ¿Y el modelo más eficaz?
- ¿Cree usted que la seguridad y la eficacia están reñidas y son opuestas?
- ¿Cómo convencería a una persona que no cree en las vacunas para que se vacunase?
- Si a usted se la ofrecieran mañana mismo, ¿se vacunaría?
- ¿Vería usted como un delito el hecho de negarse a vacunarse en una situación como la que estamos viviendo?
- ¿A qué atribuye usted el aumento del número de personas antivacunas?
- ¿Le genera a usted confianza este desarrollo tan “rápido” de las vacunas contra la COVID-19?
- ¿Cuál cree usted que sería el modelo que más fácilmente se adaptaría a la aparición de un mutante resistente a las vacunas diseñadas hasta la fecha?

Entre los días 22 y 27 de enero del 2021, se contactó por correo electrónico con los siguientes expertos: Dr. Carlos Martín Montañés (Universidad de Zaragoza), Dra. Magda Campins Martí (Hospital Vall d’Hebron, Barcelona), Dra. Julia García Prado (Irsi-Caixa, Badalona), Dra. Julia Vergara Alert (IRTA-CRESA, Cerdanyola del Vallès) y Dr. Pere-Joan Cardona Iglesias (IGTP, Badalona). Todos los entrevistados están trabajando en vacunas contra la COVID-19. Tras confirmar su participación se les envió las encuestas por correo electrónico y se recogieron las respuestas en un plazo máximo de una semana.

En algunas preguntas hubo una completa simultaneidad a la hora de responder. Todos, por ejemplo, afirmaron rotundamente que, si pudieran, algunos se vacunarían mañana mismo. De hecho, alguno de los entrevistados comentó que ya estaba vacunado.

Todos hacían hincapié además en el uso de la pedagogía para intentar convencer a personas que se opongan a la vacunación, mostrando datos sobre cómo las vacunas nos han ayudado a reducir e incluso erradicar enfermedades mortales como la viruela e intentando rebatir los argumentos, que consideraban sin fundamento, que lleven a pensar que vacunarse es un error.

Ninguno vio como un posible delito el hecho de negarse a recibir vacunas, y aluden a que vacunarse es un acto de responsabilidad social y de solidaridad que cada uno de nosotros debemos realizar. Uno de los expertos sugirió que algunos grupos, como sanitarios y personal de primera línea, deberían estar obligados por contrato a vacunarse.

Todos los expertos expresaron un grado de confianza total hacia la vacuna, a pesar de haberse desarrollado en un plazo de tiempo relativamente corto, alegando que se ha podido desarrollar “tan rápido” gracias a las grandes inversiones económicas y logísticas que se han realizado, lo cual ha permitido reclutar grandes cantidades de voluntarios. También destacaron el hecho de que no se partía de cero en cuanto a conocimiento previo sobre cómo desarrollar una vacuna frente a un agente viral de estas características, ya que se han desarrollado con anterioridad vacunas contra SARS-1 y MERS, y la tecnología empleada en el desarrollo de estas vacunas se ha podido aplicar en algunos modelos desarrollados.

Respecto al aumento del número de personas antivacunas, los expertos argumentaban que se debía, principalmente, a dos motivos: 1) el primero, la desinformación. Es cierto que vivimos en una época donde tenemos acceso a casi cualquier tipo de información al alcance de un clic, pero esto es un arma de doble filo, ya que también es igualmente accesible información falsa o basada en premisas de dudosa rigurosidad científica. A esto se suma que, muchas veces, la prensa más sensacionalista y alarmista ha enfocado el contenido de sus publicaciones en los efectos adversos que provocan las vacunas, generando en algunas personas miedo a vacunarse. Esto es, hasta cierto punto, irracional, puesto que los posibles efectos secundarios son básicamente leves y de corta duración; 2) el segundo, que las generaciones actuales no han sido testigos presenciales del avance que han supuesto las vacunas en la sociedad. Estas generaciones no han vivido la polio, la viruela ni otras enfermedades drásticamente reducidas a día de hoy gracias a las vacunas, por lo que no son conscientes del gran poder que tiene la vacunación.

Tampoco hubo diferencias en cuanto a si la seguridad y la eficacia son opuestas. Todos los investigadores referían que ambos aspectos no estaban reñidos. Sin embargo, se comentó que hay vacunas que, por el tipo de respuesta que generan, podrían ser menos seguras en determinados grupos de población (como por ejemplo los inmunodeprimidos), y que hay estudios que indican que un exceso de respuesta inflamatoria en punto de inoculación puede generar una respuesta basada en neutrófilos reguladores, los cuales reducirían la eficacia de la respuesta inmune generada.

Tabla 1. Resumen de acuerdos y desacuerdos entre expertos encuestados sobre vacunación de Covid-19.

Acuerdo entre expertos/as	Discrepancia entre expertos/as
<ul style="list-style-type: none"> – Todos se vacunarían cuando estuviera disponible, o ya se han vacunado. – Valor de la educación y la solidaridad para reforzar la vacunación. – Rechazo a la obligatoriedad de la vacunación en población general. – Confianza total hacia cualquiera de las vacunas disponibles y a su rápida velocidad de producción. – Acuerdo en que seguridad y la eficacia no son opuestas, sino complementarias. – La información a la que tiene acceso la población puede enfrentarse a medios de comunicación que busquen generar controversia por sobre informar. – Las nuevas generaciones no han sido testigos del impacto de la vacunación como previas epidemias. 	<ul style="list-style-type: none"> – Si bien todos consideran que las vacunas disponibles serán efectivas, un experto cree que las demRNA serán más eficaces, versus otros que consideran que falta información o serán similares. Un experto cree que una vacuna intranasal lograría una inmunidad esterilizante vía respuesta IgA. – Aunque todos consideran que las estrategias actuales son seguras, se considera que las vacunas más seguras serían basadas en virus inactivados. Algunos consideran más seguras aquellas vacunas basadas en subunidades proteicas, otros aquellas basadas en mRNA. – Sobre la adaptación a mutaciones del virus, algunos expertos creen que aquellas con virus inactivados podrían ser mejores, versus otros que consideran aquellas con mRNA, o que contengan regiones inmunogénicas estables genéticamente. – Obligatoriedad a vacunar a personal sanitario o de primera línea.

Los apartados en los que hubo más discrepancia fueron respecto a qué vacuna es más eficaz, qué vacuna es más segura y cuál se adaptaría mejor a posibles mutaciones del virus. Englobando las opiniones de los expertos, los modelos más seguros serían los basados en virus inactivados, según uno de los cinco entrevistados; los basados en subunidades proteicas, según dos de los expertos; o los basados en mRNA, según uno de los expertos. Uno de los investigadores respondió que todos los modelos presentaban una seguridad similar.

Por otro lado, el modelo más eficaz para uno de los investigadores era el basado en mRNA, mientras que dos opinan que es una tecnología relativamente reciente de la cual no se tienen todavía datos de eficacia a largo plazo; uno de los investigadores creía que sería eficaz el modelo que permitiera la administración intranasal para generar una respuesta inmune a nivel de mucosa; mientras que el último investigador refería que todos los modelos habían demostrado eficacias similares.

Por último, en cuanto a qué modelo se adaptaría mejor a una posible mutación del SARS-CoV-2 que le confiriera resistencia a las vacunas diseñadas, tres expertos opinaron que los modelos basados en virus inactivados serían los adecuados; uno opinaba que los basados en mRNA podrían adaptarse mejor; y el último opinaba que sería adecuado aquel modelo que contuviera regiones inmunogénicas del virus que fueran estables genéticamente y no variasen entre cepas.

En la Tabla 1 se recogen los acuerdos y desacuerdos entre los y las profesionales encuestadas.

Conclusión

La reticencia vacunal es un problema complejo y multifactorial, que ha tomado relevancia en el debate público debido a su creciente aceptación entre parte de la población general e incluso

entre algunos profesionales sanitarios. En el momento actual no sería un problema inminente debido al limitado número de vacunas disponibles, pero podría serlo dentro de unos meses en algunas áreas geográficas si fuera difícil alcanzar la inmunidad de grupo, que se ha estimado que se alcanzará cuando haya una cobertura vacunal de aproximadamente el 75%. Las medidas para afrontar esta problemática deben incluir un aumento de los recursos con los que los profesionales cuentan para aclarar dudas y promover la vacunación entre sus usuarios. Además, es necesario trabajar en estrategias que mejoren la comprensión de la importancia de la vacunación en la población general, que promuevan la solidaridad hacia la sociedad y el pensamiento crítico frente a la abundancia de información, en conjunto de la mejora de la confianza en las instituciones responsables de las estrategias de vacunación, tanto a nivel local como global. Recordar el impacto de vacunas previas, como la vacuna contra la polio o la viruela, pueden ser de gran ayuda para mejorar la cobertura vacunal.

Agradecimientos

A los investigadores que trabajan en el diseño de vacunas frente a SARS-CoV-2 o en su aplicación, que amable y rápidamente cumplieron las encuestas, así como a las instituciones en las que realizan su magnífica labor: Carlos Martín Montañés, de la Universidad de Zaragoza; Magda Campins Martí, del Hospital Vall d'Hebron (Barcelona); Julia García Prado, del IrsiCaixa (Badalona); Julia Vergara, del IRTA-CRESA (Cerdanyola del Vallès) y Pere-Joan Cardona Iglesias, del IGTP (Badalona).

Bibliografía

1. Dube E, MacDonald NE. How can a global pandemic affect vaccine hesitancy? *Expert Rev Vaccines* 2020;19:899-901. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1825944>.

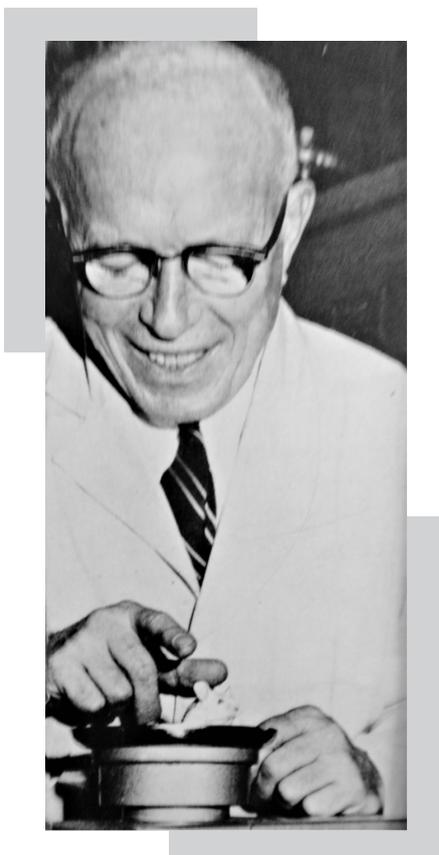
2. Larson H, Figueiredo A, Karafillakis E, Rawal M. State of vaccine confidence in the European Union in 2018. *Eur J Public Health* 2019;29 (suppl 4):ckz185.374. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz185.374>
3. WHO. Ten threats to global health in 2019. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Acceso: 23 de febrero de 2021.
4. WHO. SAGE working group dealing with vaccine hesitancy (March 2012 to November 2014). Disponible en: https://www.who.int/immunization/sage/sage_wg_vaccine_hesitancy_apr12/en/. Acceso: 23 de febrero de 2021.
5. Dubé E, MacDonald NE. How can a global pandemic affect vaccine hesitancy? *Expert Rev Vaccines* 2020;19:899-901. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1825944>.
6. Verger P, Dubé E. Restoring confidence in vaccines in the COVID-19 era. *Expert Rev Vaccines* 2020;19:991-3. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1825945>.
7. Lazarus JV, Ratzan SC, Palayew A, Gostin L, Larson HJ, Rabin K, et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nature Medicine* 2021;27:225-8. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1124-9>.
8. Marco-Franco JE, Pita-Barros P, Vivas-Orts D, González-de-Julián S, Vivas-Consuelo D. COVID-19, Fake News, and Vaccines: Should Regulation Be Implemented? *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:744. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020744>.
9. Lin C, Tu P, Beitsch LM. Confidence and Receptivity for COVID-19 Vaccines: A Rapid Systematic Review. *Vaccines (Basel)* 2020;9:16. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010016>.
10. Picchio CA, Carrasco MG, Sagué-Vilavella M, Rius, C. Knowledge, attitudes and beliefs about vaccination in primary healthcare workers involved in the administration of systematic childhood vaccines, Barcelona, 2016/17. *Euro Surveill* 2019;24(6):1800117. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.6.1800117>.
11. Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, Tardy B, Rozaire O, Frappe P, et al. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: A cross-sectional survey. *J Hosp Infect* 2021;108:168-73. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.020>.
12. Kwok K, Li KK, Wei W, Tang K, Wong S, Lee S. Are we ready when COVID-19 vaccine is available? Study on nurses' vaccine hesitancy in Hong Kong. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.2015602>
13. MacDonald N. Fake news and science denial attacks on vaccines. What can you do? *Can Commun Dis Rep* 2020;46:432-5. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i1112a11>.
14. Schmid P, Schwarzer M, Betsch C. Weight-of-Evidence Strategies to Mitigate the Influence of Messages of Science Denialism in Public Discussions. *J Cogn* 2020;3(1):36. <https://doi.org/10.5334/joc.125>.
15. Li Hoy, Bailey A, Huynh D, Chan J. YouTube as a source of information on COVID-19: A pandemic of misinformation? *BMJ Global Health* 2020;5(5):e002604. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002604>
16. Sallam M, Dababseh D, Eid H, Al-Mahzoum K, Al-Haidar A, Taim D, et al. High Rates of COVID-19 Vaccine Hesitancy and Its Association with Conspiracy Beliefs: A Study in Jordan and Kuwait among Other Arab Countries. *Vaccines (Basel)* 2021;9:42. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010042>
17. Mohammed M, Sha'aban A, Jatau AI, Yunusa I, Isa AM, Wada AS, Obamiro K, Zainal H, Ibrahim B. Assessment of COVID-19 Information Overload Among the General Public. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2021:1-9. doi: 10.1007/s40615-020-00942-0.
18. Atehortua NA, Patino S. COVID-19, a tale of two pandemics: novel coronavirus and fake news messaging. *Health Promot Int*. 2020; daaa140. doi: 10.1093/heapro/daaa140.
19. Leibovitz T, Shamblaw AL, Rumas R, Best MW. COVID-19 conspiracy beliefs: Relations with anxiety, quality of life, and schemas. *Pers Individ Dif*. 2021;175:110704. doi: 10.1016/j.paid.2021.110704.
20. Latkin CA, Dayton L, Moran M, Strickland JC, Collins K. Behavioral and psychosocial factors associated with COVID-19 skepticism in the United States. *Curr Psychol*. 2022;6:1-9. doi: 10.1007/s12144-020-01211-3.
21. Gonzalez G, Yamey G. Political interference in public health science during covid-19. *BMJ* 2020;371:m3878. doi: 10.1136/bmj.m3878
22. Ugarte DA, Cumberland WG, Flores L, Young SD. Public Attitudes About COVID-19 in Response to President Trump's Social Media Posts. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210101. Published 2021. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0101
23. Hahn RA. Estimating the COVID-Related Deaths Attributable to President Trump's Early Pronouncements About Masks. *Int J Health Serv*. 2021;51(1):14-17. doi: 10.1177/0020731420960345.
24. Carnut L, Mendes Á, Guerra L. Coronavirus, Capitalism in Crisis and the Perversity of Public Health in Bolsonaro's Brazil. *Int J Health Serv*. 2021;51(1):18-30. doi: 10.1177/0020731420965137.
25. Chigwedere P, Seage GR 3rd, Gruskin S, Lee TH, Essex M. Estimating the lost benefits of antiretroviral drug use in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49:410-5. doi:10.1097/QAI.0b013e31818a6cd5
26. Smith TC, Novella SP (2007) HIV Denial in the Internet Era. *PLoS Med* 4(8): e256. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040256>
27. Gonzalez Vargas J para diario El País. "Victoria Abril: "Somos cobayas, metiéndonos vacunas que son unos experimentos sin probar" Publicado el 25-02-2021, Disponible en: <https://elpais.com/cultura/2021-02-25/victoria-abril-somos-cobayas-metiendonos-vacunas-que-son-unos-experimentos-sin-probar.html>
28. Blanco PR para diario El País. "Los disparates de Miguel Bosé sobre el coronavirus". Publicado 14-06-2020, Disponible en https://elpais.com/elpais/2020/06/10/hechos/1591798736_713279.html

René Dubos microbiólogo y mucho más

René Dubos microbiologist and much more

Jaime E. Ollé Goig

Asociación para el Control de la Tuberculosis en el Tercer Mundo (ACTMON)



Introducción

René Dubos (1901-1982) fue un microbiólogo francés, afincado en los Estados Unidos, al que conocí después de una conferencia que dio en la Universidad de Columbia de Nueva York, donde yo estudiaba en los años setenta un master en salud pública. Después de escucharlo me apresuré a comprar alguno de sus libros que ahora he releído y de los cuales creo que podemos sacar lecciones muy valiosas por lo avanzado de su pensamiento, en gran parte profético de nuestra situación actual, tan inesperada y conflictiva.

A finales de los años veinte conoció, de manera fortuita en un viaje marítimo de vuelta a los Estados Unidos, a Selman Waksman, codescubridor de la estreptomycin (junto con Albert Schatz) y ello le llevó a trabajar en la búsqueda de microorganismos de hábitat en tierra que atacaran a la cápsula polisacárida del *Streptococcus pneumoniae* (el principal agente etiológico de la neumonía que en aquel tiempo era causante de una letalidad muy elevada). Una década más tarde aisló una bacteria que destruía al neumococo y de ella aisló la gramicidina y la tirotricina de gran potencial antibacteriano (de uso abandonado por su alta toxicidad). Curiosamente, fue Dubos mismo quien predijo poco después que el abuso de los antibióticos acarrearía serios problemas en el futuro al alterar la ecología establecida de las bacterias y ser el origen de microorganismos resistentes.

Su esposa que había estado infectada por *Mycobacterium tuberculosis* durante décadas, y con el advenimiento de la guerra en Francia sufrió un *stress* importante que fue el origen de su fallecimiento por tuberculosis, lo que le hizo darse cuenta de la importancia que tienen los factores sociales contribuyentes al desarrollo de la enfermedad. Es muy conocida su admonición

Correspondencia: Jaime E. Ollé Goig
E-mail: olleuganda@gmail.com

“Piensa globalmente y actúa localmente” aunque muchos ignoren quien era su autor.

Creo que son muy pertinentes sus enseñanzas en estos tiempos de pandemia y de miedo universal. Estas son algunas frases a destacar entre los libros que repaso:

So human an animal

Del libro “So human an animal” podríamos resaltar¹:

- “La sociedad no podrá reformarse creando tan sólo más riqueza y más poder.”
- “Participamos en un sistema que maltrata a nuestro planeta y que deteriora a las relaciones humanas. El sabernos culpables no basta.”
- “No podremos transformar el mundo hasta que no eliminemos de nuestra mente colectiva el concepto de que nuestros únicos objetivos son la conquista de la naturaleza para crecer sin límites y dominar la mente humana.”
- “La abundancia de bienes de consumo, el exceso de confort y la multiplicidad de los medios de comunicación generan situaciones casi tan estresantes como la escasez de alimentos, el trabajo físico extenuante y el aislamiento social.”
- “El impacto de la ciencia sobre nuestra civilización ha creado la ilusión de que somos todopoderosos y de que controlamos el universo.”

Mirage of health. Utopias, progress, and biological change

Del libro “Mirage of health. Utopias, progress, and biological change” podríamos destacar²:

- “La eliminación total de la enfermedad y de la lucha por la supervivencia son casi incompatibles con el proceso de vivir.”
- “Siempre será arriesgado manipular el equilibrio existente entre las fuerzas de la naturaleza.”
- “La severidad de las epidemias disminuye de forma espontánea gracias a los cambios adaptativos del huésped y del parásito.”

The white plague. Tuberculosis, man and society

Este es el libro³, escrito junto con su esposa, que he leído repetidas veces y cuyos pasajes he citado a menudo en artículos,

cursos y conferencias. Es una breve historia de la tuberculosis: de la enfermedad y de su tratamiento, y tiene especial interés porque no sólo se ocupa del bacilo de Koch, pero también de los múltiples factores sociales que inciden sobre la infección. En él Dubos insiste en que podemos luchar contra los peligros de la sintomatología pero que tenemos que tener muy en cuenta los múltiples factores sociales que son origen de la enfermedad.

- “La historia nos enseña que en la busca de la felicidad o para huir del aburrimiento, la gente continuará agrupándose y aceptará el riesgo de infectarse y de enfermar.”
- “Para luchar contra la tuberculosis de forma efectiva hace falta un gobierno juicioso, unos médicos bien formados y unas personas inteligentes.”
- “La tuberculosis es una enfermedad social y presenta unos problemas que trascienden la perspectiva médica convencional. Constituye un problema de raíz social y será conquistada únicamente cuando se creen las condiciones que protejan a las personas de exponerse a la infección.”
- “La tuberculosis ha sido quizás la primera penalidad que la sociedad capitalista ha pagado al explotar sin piedad a la clase trabajadora.”

Finalmente, he encontrado un libro del mismo autor comprado hace años, arrinconado en una estantería, y que por su extensión no había aun leído: *Louis Pasteur. Freelance of science*⁴. Menciona una anécdota del investigador que me ha recordado mis años en Djibuti donde el agua era escasa y donde yo, en el hospital, ante la imposibilidad de lavarme correctamente durante el trabajo, me negaba a estrechar las manos de colegas y visitantes:

“Pasteur evitaba estrechar las manos por miedo a la infección.”

Una actitud que, casi dos siglos más tarde, es de lo más recomendable y que no ha envejecido en absoluto.

Bibliografía

1. Dubos R. *So human an animal*. New York: Charles Scribner's sons, 1968.
2. Dubos R. *Mirage of health. Utopias, progress, and biological change*. New York: Harper & Row, Publ., 1959.
3. Dubos R, Dubos J. *The white plague. Tuberculosis, man and society*. New Brunswick & London: Rutgers University Press, 1952.
4. Dubos R. *Louis Pasteur. Freelance of science*. New York: Scribner's sons, 1950.

Dia Mundial de la Tuberculosis

UNITE TO
→ END
TB

/ Barcelona, 17 de març de 2021

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



The Clock is

TICKING

TO REACH THE #TBTARGETS2022

Programa

09,00-10,30 h

Moderadores:

MESA: TESIS DOCTORALES

Pere Joan Cardona. Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.

Fernando Alcaide. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Presentaciones:

Aplicación de la espectrometría de masas por MALDI-TOF para la identificación de las especies del género *Mycobacterium*

David Rodríguez Temporal. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Utilidad de las técnicas de inmunodiagnóstico de la infección tuberculosa en niños menores de 5 años

Eneritz Velasco. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.

The Study of the Human Tuberculosis Lesions (SH-TBL): Circulant and transcriptional biomarkers in a cohort of tuberculosis patients undergoing therapeutic surgery

Albert Despuig. Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.

10,30-11,00 h

Coffe-break

11,00-12,00 h

Moderadores:

MESA: IMPACTO DE LA COVID EN LA TB

María Luiza de Souza. Unitat de Tuberculosi Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.

Joan A. Caylà. Fundació de la Unidat de Investigació en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.

Presentaciones:

COVID y TB en Barcelona

Joan P. Millet. Serveis Clínics. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Estudio de contactos de casos de TB pulmonar en Catalunya antes y durante la pandemia de la COVID-19

Pere Godoy. Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Respuesta a Emergencias de Salud Pública en Lleida, Alt Pirineu y Aran. Lleida.

12,00-14,00 h

Moderadores:

MESA: DIABETES Y TB

Àngels Orcau. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.

Antonio V. Moreno. Hospital Clínic Barcelona.

Presentaciones:

La diabetes como factor de riesgo en la enfermedad tuberculosa. Estudio poblacional en un área de elevada prevalencia de tuberculosis

Violeta Antonio. EAP Bordeta Magòria. Barcelona.

Jordi Real. Unitat de Suport a la Recerca Barcelona. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol).

Burden and Characteristics of the Comorbidity Tuberculosis-Diabetes in Europe

Enrico Girardi. Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani" – IRCCS. Roma.

Diabetes e infección tuberculosa latente

César Ugarte-Gil. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Tackling TB and diabetes - Global update on the dual burden and collaborative response

Annabel Baddeley. Vulnerable populations, Communities and Comorbidities. Global TB Programme. World Health Organization. Suiza.

14,15-14,45 h

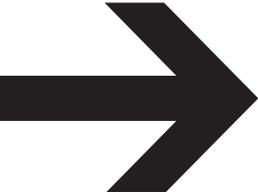
Presentación:

CONFERENCIA DE CLAUSURA

Cristina Vilaplana. Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.

La plaga blanca. Ada Klein

Marina Garcés. Filósofa. Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona.



Por indicación de las autoridades sanitarias, en relación a la crisis del coronavirus, muy probablemente esta Jornada deberá realizarse por *streaming* y a puerta cerrada.

Ver información en **uitb.cat**

MESA I. TESIS DOCTORALES

Moderadores: **Pere Joan Cardona.** *Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.*
Fernando Alcaide. *Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*

Aplicación de la espectrometría de masas por MALDI-TOF para la identificación de las especies del género *Mycobacterium*

David Rodríguez Temporal

Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

Correspondencia:

David Rodríguez Temporal

E-mail: davrotem@hotmail.com

Actualmente, la tuberculosis sigue siendo uno de los mayores problemas de salud en el mundo. Por otro lado, las micobacterias no tuberculosas (MNT) están ganando protagonismo en los países con baja prevalencia de tuberculosis, llegando a representar al menos un 50% del total de micobacterias aisladas en los laboratorios de microbiología. Debido a la gran diversidad existente de MNT, el diagnóstico microbiológico es un auténtico reto. La identificación convencional basada en pruebas fenotípicas ha quedado en desuso, y las técnicas moleculares utilizadas actualmente (PCR-hibridación reversa y/o secuenciación), a pesar de su alta fiabilidad, son costosas, requieren una infraestructura específica, y los sistemas comerciales de PCR-hibridación reversa identifican un número limitado de especies micobacterianas. El MALDI-TOF ha supuesto un gran revulsivo en el diagnóstico microbiológico, siendo un método rápido, de bajo coste y fiable para la identificación de bacterias convencionales y levaduras. Sin embargo, en las micobacterias presenta algunos desafíos debido principalmente a la complejidad de su pared celular, que dificulta una adecuada extracción proteica.

El objetivo de esta tesis fue evaluar de forma global la aplicación del MALDI-TOF para la identificación de las especies del género *Mycobacterium*. Para ello, los estudios llevados a cabo se centraron en los aspectos críticos que pueden influir en la eficacia de éste sistema sobre los aislamientos micobacterianos obtenidos en el laboratorio.

En un primer estudio, se evaluó la importancia actualizar las bases de datos de micobacterias del sistema MALDI Biotyper (Bruker Daltonics), observando que los dos factores que tienen

mayor impacto en la identificación micobacteriana son la incorporación de nuevas especies y espectros proteicos a la base de datos. Posteriormente, se estudiaron diversos procedimientos de extracción proteica mediante la aplicación de congelación y agitación mecánica, lo que identificó un mayor número de aislamientos que el método oficial. A través de un grupo de estudio europeo, se evaluó un procedimiento de sonicación, que apunta a ser el método de elección para la identificación de micobacterias mediante el MALDI-TOF.

Los últimos tres estudios se focalizaron en aspectos más específicos. En el primero de ellos, se introdujo la posibilidad de diferenciar algunas especies del complejo *M. tuberculosis*. Mediante la creación de un dendrograma se pudieron separar los aislamientos de *M. tuberculosis* del conjunto formado por *M. bovis* y *M. bovis*-BCG. El siguiente se centró en el medio de cultivo líquido, que muestra menor tasa de identificación. Se realizaron análisis en distintos períodos de tiempo tras ser positivos, observando que una incubación prolongada podría ser recomendable para aumentar el número de cepas identificadas. Finalmente, en el último estudio se evaluaron los puntos de corte del *score* proporcionado por el MALDI Biotyper. Con ello, se determinó que un *score* $\geq 1,60$ es adecuado para identificar la mayor parte de las especies más frecuentemente aisladas. No obstante, en el caso de aquellas relacionadas filogenéticamente, sería recomendable un *score* $\geq 2,00$.

En conclusión, mediante la incorporación de diversas mejoras en los diferentes aspectos críticos del MALDI-TOF, será posible su implementación para la adecuada identificación micobacteriana en los laboratorios de microbiología clínica.

Utilidad de las técnicas de inmunodiagnóstico de la infección tuberculosa en niños menores de 5 años

Eneritz Velasco

Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat.

Correspondencia:

Eneritz Velasco

E-mail: evelasco@sjdhospitalbarcelona.org

Los lactantes y niños menores de 5 años constituyen una de las poblaciones más vulnerables a la infección por *M. tuberculosis*. El rendimiento de la prueba de tuberculina (PT) y los *Interferon-gamma release assays* (IGRA) en la infancia es menor que el de los adultos y la evidencia sobre su utilidad en los menores de 5 años es limitada. Asimismo, los datos sobre el uso de biomarcadores para el diagnóstico de TB en las guías pediátricas son escasos.

Este trabajo de tesis, compendio de 3 artículos publicados y uno bajo revisión, describe y analiza la estrategia de inmunodiagnóstico en menores de 5 años sin inmunosupresión conocida en riesgo de ITBL y/o TB en un área de baja prevalencia de TB.

El estudio descrito en el primer artículo se desarrolla en 383 niños y niñas en dos Unidades de TB Pediátrica de Barcelona entre 2005 y 2015 y compara el rendimiento diagnóstico de la PT y del *QuantiFERON-TB Gold-In-Tube* (QFT-GIT). Concluye que en los niños autóctonos con contacto con un caso índice de TB, la concordancia entre la PT y el QFT-GIT es alta y no se justifica el estudio doble con ambos test; en los niños con sospecha clínica de TB y en aquellos vacunados con BCG, el estudio doble con la PT y el QFT-GIT aumenta la sensibilidad y la especificidad diagnóstica y parecería justificado. Los resultados indeterminados en el QFT-GIT se deben a respuesta insuficiente al mitógeno y son más frecuentes cuanto menor es la edad.

El estudio descrito en el segundo artículo constituye un subestudio en los niños evaluados tras contacto con un caso índice. Tras el periodo ventana, el resultado del QFT-GIT es independiente de la PT basal y de haber recibido o no quimioprofilaxis primaria con isoniazida. El riesgo de progresión a ITBL o TB durante el periodo ventana es bajo pero no inexistente, y la quimioprofilaxis lo reduce de forma significativa.

El tercer artículo se centra en los niños de una de las Unidades entre 2012 y 2016 y analiza la influencia de factores del huésped, técnicos y ambientales en el rendimiento del QFT-GIT. La edad menor y los valores de VSG más altos asocian una menor respuesta en el tubo de control positivo y la edad menor además aumenta la tasa de resultados indeterminados. Hasta donde sabemos, es el primer estudio exploratorio sobre el impacto potencial de la exposición a humo del tabaco en los IGRA en niños menores de 5 años en riesgo de TB.

En el cuarto artículo se incluyen menores de 6 años con TB entre 2012 y 2016 y 2 grupos control (neumonía neumocócica y controles sanos) y se analiza la utilidad de la procalcitonina (PCT) en el diagnóstico de la TB y en el diagnóstico diferencial con la neumonía neumocócica. Los valores de PCT son significativamente más altos en la enfermedad TB confirmada y grave que en los niños sanos, pero inferiores a los de los niños con neumonía neumocócica, y siempre dentro del rango de normalidad.

The Study of the Human Tuberculosis Lesions (SH-TBL): Circulant and transcriptional biomarkers in a cohort of tuberculosis patients undergoing therapeutic surgery

Albert Despuig

Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol. Badalona.

Correspondencia:
 Albert Despuig
 E-mail: adespuig@igtp.cat

Tuberculosis (TB) is the worldwide leading cause of death among infectious diseases. Therapeutic surgery is still an invaluable tool to resolve the most complicated TB cases, for instance, if the patient is experiencing persistent lung cavities despite good adherence to chemotherapy. The TB scientific community efforts are focused on identifying which clinical-epidemiological factors lead a patient to evolve poorly during treatment and to identify biomarkers that can predict the treatment response, health status, and potentially fatal outcomes. Nonetheless, none of the current proposed strategies and/or techniques are reflecting the in-situ lung pathology exerted by *Mycobacterium tuberculosis*, therefore the local host-to-pathogen response is misrepresented. In this thesis, we hypothesized that the study of the systemic immune response and the local transcriptional activity from patients undergoing therapeutic surgery for their pulmonary TB could help us to identify potential diagnostic and prognostic TB biomarkers as well as essential information regarding the role of the host in the mechanisms associated to the generation of the TB cavitory lesions. Clinical-epidemiological data of a cohort of 137 patients undergoing therapeutic surgery for pulmonary TB were retrospectively analyzed according to the macroscopic features of the removed TB lesions. Next, in a new cohort of 40 patients also receiving therapeutic surgery, namely the SH-TBL Cohort, we assessed the levels of circulating immune markers and we performed RNA-seq upon the removed fresh human TB granuloma biopsies, to be correlated with the pathophysiological phenotype of the participants together with the macroscopic lesions' characteristics. We found the persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in surgical TB cavitory biopsies despite proving microbiological clearance in sputum culture after anti-TB treatment. Sex and toxic habits are important factors that may determine the evolution of the disease. Circulant biomarkers correlated with the size of the lesion, with multi-drug resistant forms, and factors considered to indicate the worst disease outcomes for the cohort

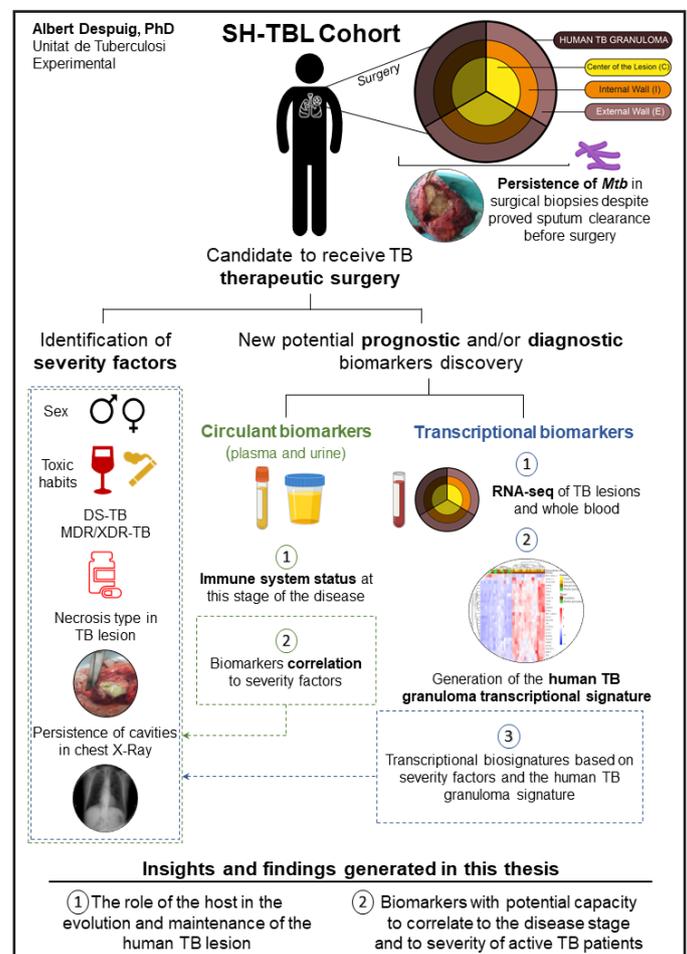


Figure 1.

participants. We noted an immunosuppressive effect exerted by the presence of the TB lesions, suggested by the immune-markers and the human TB granuloma transcriptome. For the first time, we generated a 6056-gene signature of the human TB granuloma including drug-sensitive and drug-resistant individuals and a list of genes of interest gathering the total-RNA expression of the

main pathophysiological traits of the cohort. Finally, we positively validated most of the genes of interest through NanoString in a bigger set of patients from the SH-TBL Cohort. The transcriptomic signatures generated from this thesis do add more insights about future putative biomarkers role in the TB lesions physiology and

could be used as a validating tool of circulant and transcriptional biosignatures. The set of genes of interest could become part of a potential transcriptional biosignature and therefore become an important tool for daily clinical routine in the TB patient management.

MESA II. IMPACTO DE LA COVID EN LA TB

Moderadores: **María Luisa de Souza.** *Unitat de Tuberculosi Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*

Joan A. Caylà. *Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

COVID y TB en Barcelona

Joan Pau Millet^{1,2,3}, Àngels Orcau^{1,3}

¹ Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ² Co-direcció mèdica Serveis Clínics. ³ CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona.

Correspondencia:

Joan P. Millet

E-mail: jmillet@aspb.cat

Tras más de un año desde la aparición del primer caso de COVID-19 en España, la pandemia sigue un ritmo de expansión entre la población imparable. Las medidas de vigilancia, de prevención y control establecidas ya desde su llegada, es bien sabido que han sido del todo insuficientes. La avalancha insostenible de casos ha desbordado los sistemas sanitarios de prácticamente todos los países del mundo y su costo en recursos económicos y humanos al igual que la posterior crisis económica que se avecina, se prevé también devastadora. Las personas que han sufrido y los que ya no están víctimas de la SARS-CoV-2, han dejado una herida que nos acompañará siempre. La carga emocional vivida en el día a día no solo de los sanitarios sino de toda la sociedad, seguro que nos transformará como individuos y como comunidad y cuando por fin podamos ver la luz y salir de este oscuro túnel, la sociedad no volverá a ser la misma.

La escalada de cifras y muchas veces bailes entre casos, incidencias, números básicos de reproducción, índices de rebrote, etc. con la que desayunamos o cenamos cada día gracias a los medios de comunicación, esta música diaria parece que nos ha hecho inmunes no al virus sino a todo lo que supone el impacto real de la enfermedad en las personas y en el sistema sanitario. Esta letanía jornada a jornada de cifras escandalosas y escalofriantes hace perder a cualquiera la magnitud real de lo que está sucediendo, alterando incluso la percepción real del riesgo de contagio y sus consecuencias.

Pero los que nos dedicamos desde hace años a la pandemia de la tuberculosis (TB) las cifras, el impacto o la expansión del nada discreto SARS-CoV-2 lo miramos con una perspectiva diferente.

Conocemos bien las armas que dedica el silente *Mycobacterium tuberculosis* para extenderse, infectar y hacer enfermar a las personas del planeta entero desde hace miles de años. Los informes anuales y diferentes monográficos de la OMS de los últimos 25 años nos recuerdan que esta otra pandemia lleva años produciendo más de 1,5 millones de muertes anuales con más de 10 millones de casos incidentes. Este microbio, esta ignorada, esta ninguneada pandemia que muchos creen en nuestro contexto erradicada será sin lugar a dudas, la gran triunfadora de la noche cuando pasemos finalmente página de la COVID-19.

Siempre con la pobreza y las desigualdades en salud de trasfondo, si anteriormente habían sido el VIH o la Diabetes, es ahora el SARS-CoV-2 el que está haciendo empeorar el control de la TB a nivel global, frenando o incluso parando los importantes y muy costosos avances que se habían hecho para vencer la TB. Pero pocos parecen ver la relevancia y el impacto para la salud pública mundial a medio y largo plazo. Aún no somos capaces de imaginar el tremendo golpe que está teniendo y que va a suponer el SARS-CoV-2 en el aumento de la incidencia y la mortalidad de los casos de TB a nivel global. Por las mismas características del bacilo, con su manera sigilosa de infectar, la muchas veces larga latencia desde la infección hasta desarrollar la enfermedad, el largo tiempo de replicación, lo insidiosa y lenta evolución de la enfermedad, la gran simuladora que es de otras enfermedades... Realmente, es el amigo discreto que se ha colado en la fiesta o el que llevaba tiempo en ella sin que hayamos sido capaces de percatarnos.

A la espera de la publicación este año del informe de la OMS con nuevos datos y conclusiones, los estudios de modelización

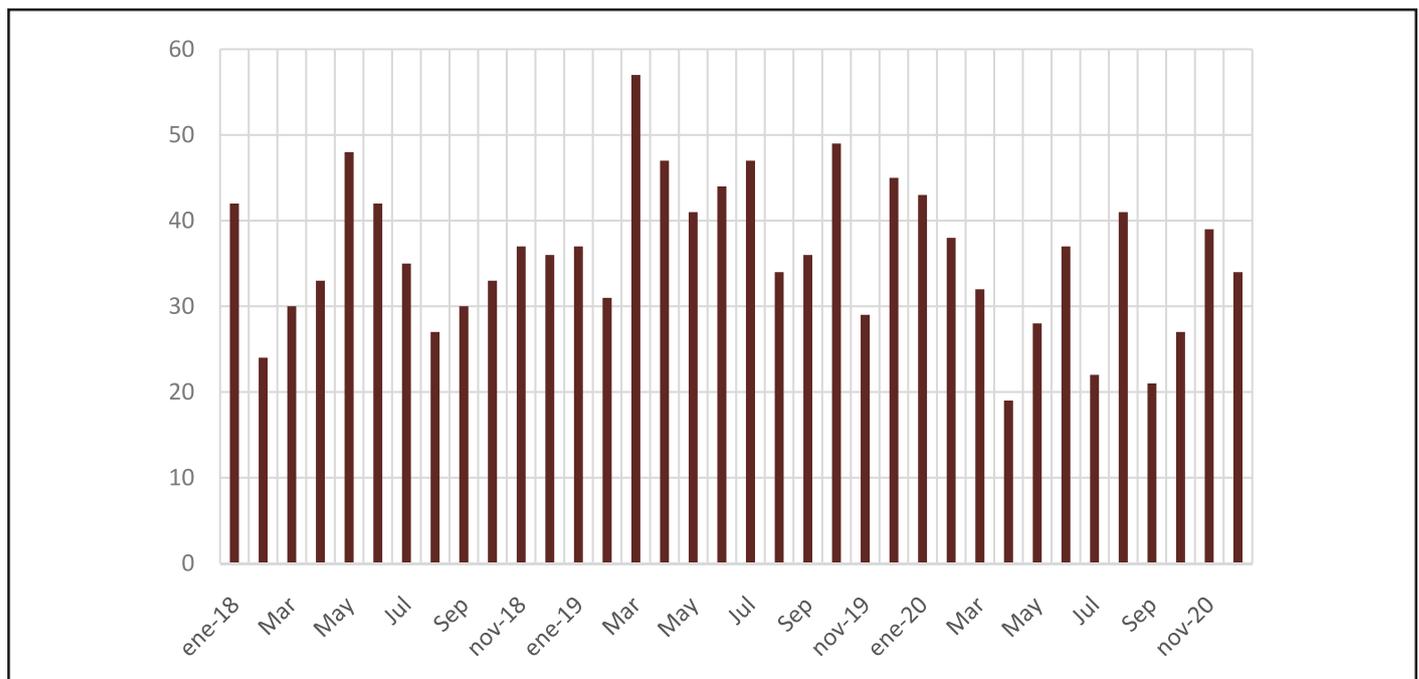
publicados el 2020 ya señalaban un aumento extra en unos 400 mil casos en la mortalidad de las personas con TB. Este impacto no hay duda que está siendo y será global, pero sobretodo será aún más mayúsculo en países de alta carga de TB donde suelen existir sistemas sanitarios más precarios. Países y ciudades, desde el inicio de la nueva pandemia de COVID-19 han dedicado todos los recursos económicos y humanos a combatirla, descuidando la atención sanitaria, la investigación y la vigilancia epidemiológica de enfermedades a las que se les asocia tanta o más morbilidad como la tuberculosis. La centralización de los recursos sanitarios en la COVID-19, la limitación del acceso al sistema sanitario de los pacientes (en parte como consecuencia de la limitación de movimientos, *lockdown* o periodos de alarma), está provocando retrasos diagnósticos y dificultades para el seguimiento de los pacientes en diferentes contextos.

El programa de prevención y control de la tuberculosis de la ciudad de Barcelona que cuenta con más de 30 años de experiencia, y que se basa en el trabajo coordinado entre equipos multidisciplinarios como el personal de salud pública, las unidades clínicas funcionales de TB, los agentes comunitarios de salud, la atención primaria, y los equipos de tratamiento directamente observado, puede servir de ejemplo del impacto de la pandemia del SARS-CoV 2 en su funcionamiento y también ser indicativo de lo que puede estar pasando en otras ciudades o países.

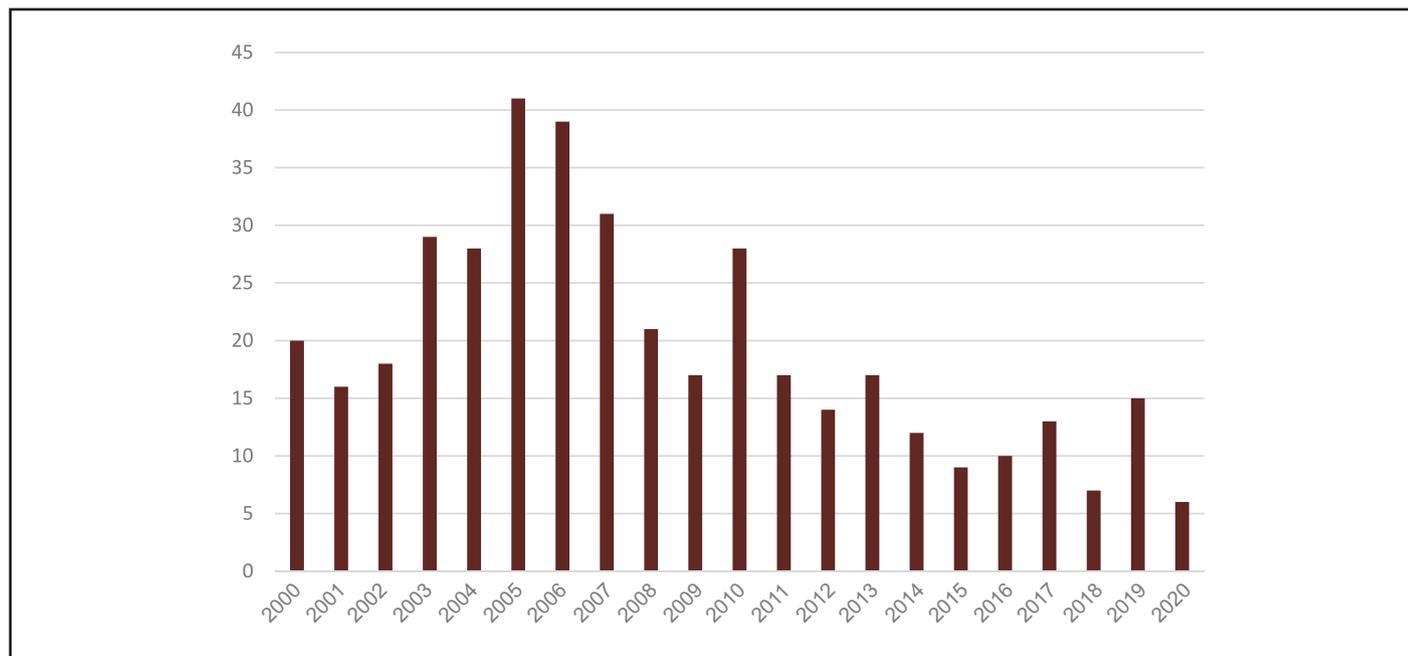
En esta comunicación, a partir del análisis de diferentes indicadores, se pone de manifiesto la limitación de la vigilancia epidemiológica y por tanto la puesta en práctica de las medidas de control de la TB desde la llegada de la infección por el SARS-CoV-2. El empeoramiento de la notificación y de la vigilancia epidemiológica conlleva una disminución de la detección de los casos, una disminución en las actividades de control sobre la enfermedad, a un aumento en el retraso diagnóstico y por tanto del inicio en el tratamiento que va a favorecer que la persona esté más tiempo contagiando en la comunidad. De ello se deriva no solo que la enfermedad avanza con lo que puede acabar siendo más grave y dejar más secuelas para el paciente, sino a la aparición de más casos e infectados en la comunidad cosa que podría llevar a la aparición de más brotes epidémicos.

Aunque aún preliminares, podemos comparar una serie de indicadores del impacto de la COVID-19 sobre la TB en nuestro contexto y las actividades de prevención y control realizadas durante el año 2020 comparado con el 2019 o años previos. Quizás uno de los más representativos ha sido la disminución del número de declaraciones durante el 2020. Comparado con el 2019, durante el 2020 el número de declaraciones de TB al Servicio de Epidemiología ha pasado de 497 a ser de 381 casos (disminución de 116 casos) (Figura 1). Los casos confirmados entre residentes de la ciudad, bajó en 64 y pasó de 307 en el

Figura 1. Evolución del número de notificaciones de tuberculosis en la ciudad de Barcelona desde enero de 2018 a diciembre de 2020.



Fuente: Programa de Tuberculosis de Barcelona.

Figura 2. Evolución del número de brotes de tuberculosis en la ciudad de Barcelona en el periodo 2000-2020.

Fuente: Programa de Tuberculosis de Barcelona.

2019 a 243 casos durante el 2020 (datos preliminares). Un dato relevante que nos indica el grado de transmisión comunitaria de la enfermedad son los días de retraso diagnóstico (tiempo desde el inicio de síntomas hasta que la persona inicia tratamiento de la TB). Si durante el 2019 teníamos esta información en el 84,4% de los casos, a fecha de febrero 2021 y como efecto de la dedicación prácticamente exclusiva de los recursos a la atención de la COVID-19, sólo disponíamos de esta información en el 41,2% de los casos del año 2020. Para garantizar una correcta vigilancia de los casos y poder aplicar las medidas adecuadas para el control de la TB es fundamental disponer de la información de una serie de variables clave de cada caso. Las variables clave rellenas para cada caso pasó del 98% durante el 2019 al 41% en el 2020.

Otro de los indicadores básicos a observar cómo evoluciona, es el cumplimiento del tratamiento a los 6 meses. Durante el 2019 el 47,8% de los casos había cumplido el tratamiento en comparación con el 26,1% de los casos del 2020. Estaban pendientes de clasificación a los 6 meses el 32% de los casos del 2019 comparado con el 60% de los casos del 2020, dejando de manifiesto de nuevo una peor vigilancia de los casos de TB durante el 2020.

Si comparamos el estudio de contactos comunitarios (laborales, escolares, etc.), durante el 2020 se realizaron 36 intervenciones, en comparación con las 119 realizadas durante el 2019. Respecto a los brotes epidémicos detectados el año 2020 ha sido el año que menos brotes de TB se han registrado en los últimos

30 años, 6 durante el 2020 en comparación con los 15 del año anterior (Figura 2). Es de destacar que los brotes pueden estar siendo infra detectados desde la aparición de la COVID-19 debido a que estos se detectan normalmente desde vigilancia a partir de las actividades de control (estudio de contactos) y por relación de casos, algo que ha disminuido también durante el 2020. El número de estudios de contactos realizados o las actividades de cribado de población de riesgo también se han visto disminuidas en exceso y sus resultados serán presentados en la comunicación del día mundial de la TB 2021.

Esto es solo un pequeño ejemplo que pone de manifiesto la necesidad imperiosa que tenemos para recuperar cuanto antes las actividades de vigilancia, prevención y control de la tuberculosis que se han dejado de hacer tanto en nuestro contexto como a nivel global. Solo recuperando cuanto antes estas actividades podremos disminuir un poco el gran impacto que va a tener el SARS-CoV-2 en la morbimortalidad de la tuberculosis.

Bibliografía recomendada

- Global tuberculosis report. Worldhealthorganization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
- La tuberculosis a Barcelona. Informe 2017. Agència de Salut Pública de Barcelona. Disponible a: <https://www.aspb.cat/documents/tuberculosis-barcelona-2017/>

- The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic: a modelling analysis. Stop TB Partnership, 2020. Disponible en: http://www.stoptb.org/assets/documents/news/Modeling%20Report_1%20May%202020_FINAL.pdf?fbclid=IwAR114py4vDnzh-DTxErV4abXNF1NC4Dv-6iRbByE0GJSIsOe1_Lzycg2Svq
- The impact of COVID-19 on the TB epidemic: a community perspective. Stop TB Partnership, Action Global Health Partnership, TB people, Global TB Caucus, *et al.* Disponible en: <https://www.aids-datahub.org/sites/default/files/resource/impact-covid-19-tb-2020.pdf>
- Comella-del-Barrio P, De Souza-Galvão M, Prat-Aymerich C, Domínguez J. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. *ArchBronconeumol* (in press). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762622/pdf/main.pdf>
- Khan MS, Rego S, Benitez Rajal J, Bond V, *et al.* Mitigating the impact of COVID-19 on tuberculosis and HIV services: A cross-sectional survey of 669 health professionals in 64 low and middle-income countries. *PONE* Feb 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244936>

Estudio de contactos de casos de TB pulmonar en Cataluña antes y durante la pandemia de la COVID-19

Pere Godoy^{1,2,3}, Ignasi Parrón¹, Àngels Orcau⁴, Irene Barrabeig¹, Mònica Carol¹, Nuria Follia¹, Miquel Alsedà^{1,3}, Laura Clotet¹, Gloria Ferrús¹, Miriam Ros⁴, Maria Sabater¹, Sofia Minguell¹, Joaquim Ferras¹, Pere Plans^{1,2}, Diana Toledo^{2,5}, Joan Pau Millet^{2,4,6}, Maria Rosa Sala¹, Gloria Carmona¹, Mireia Jané^{1,2}, Angela Dominguez^{2,5}

¹Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). ²CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ³IRB Lleida. Universidad de Lleida. ⁴Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. ⁵Universidad de Barcelona. ⁶Fundación uiTB

Correspondencia:

Pere Godoy

E-mail: pere.godoy@gencat.cat

Introducción

La pandemia del COVID-19 puede tener un impacto significativo en la atención médica a los casos de tuberculosis (TB) y sus contactos¹. En los meses de la pandemia se han reducido de forma drástica los recursos humanos y materiales destinados a la TB y ello ha podido comportar menor acceso a las pruebas diagnósticas de los casos y sus contactos. La tuberculosis comparte sintomatología con la COVID-19 como la sintomatología de tosy malestar general². El estigma que siempre ha sido importante en la TB es probable que haya aumentado por la pandemia COVID-19 lo que puede comportar retraso diagnóstico^{2,3}. La pandemia COVID-19 podría dificultar y reducir la detección de la TB y la infección tuberculosa latente (ITL) lo que podría empeorar la situación epidemiológica de la enfermedad en el futuro^{2,3}.

El objetivo del trabajo es presentar los resultados preliminares de un proyecto de investigación que tiene como objetivo

general estudiar la incidencia y los factores de riesgo de TB en una cohorte de contactos de casos incidentes de TB pulmonar diagnosticados en Cataluña el año 2019 y valorar el posible impacto que puede tener la pandemia de la COVID-19 en la prevención y control de la ITL.

Diseño y métodos

Se realizó un estudio de prevalencia en los contactos de casos de TB pulmonar en Cataluña notificados desde el 01/01/2019 hasta el 31/12/2019. La población del estudio fueron los contactos de todos los pacientes nuevos de TB pulmonar censados por la red de vigilancia epidemiológica. Se recogió información de las variables del caso índice y de los contactos. La variable dependiente fue presentar ITL en los contactos. Las variables dependientes fueron presentar ITL, enfermedad, la aceptación del tratamiento de la ITL y su cumplimiento.

Análisis de datos

Se calculó la prevalencia de ITL entre los contactos. Los factores asociados al riesgo de ITL se determinaron mediante el cálculo de la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. La existencia de asociación estadística se determinó mediante el grado de significación estadística (*p*) con la prueba de chi-cuadrado.

Resultados

A partir de 401 casos de tuberculosis pulmonar se censaron 3341 contactos, de los cuales el 46,7% fueron mujeres y tenían una edad media de 32,3 años (DE=13,5). Se detectaron 66 casos nuevos de tuberculosis. La prevalencia de TB fue del 2,0% (66/3275). La prevalencia de ITL fue de 26,5% (782/2957). La prevalencia de ITL se asoció con el tiempo de exposición al caso índice. El riesgo de ITL fue también superior entre los contactos que eran convivientes (OR=2,7; IC 95% 2,3-3,2), inmigrantes (OR=2,8; IC95% 2,4-3,4), fumadores (OR=2,6; IC95% 2,1-3,2) y con consumo de riesgo de alcohol (OR=1,8; IC95% 1,1-2,8).

Conclusiones

El estudio ha permitido detectar una alta prevalencia de TB de ITL en el 2019. El riesgo de ITL se ha asociado al tiempo de exposición al caso índice y este riesgo se incrementó con el hábito tabáquico y el consumo de riesgo de alcohol. El estudio presenta algunas limitaciones. En algunos estudios de contactos los factores de riesgo no se han podido recoger entre los contactos que no son familiares o convivientes. Algunas infecciones entre inmigrantes y vacunados con BCG podrían corresponder a infecciones antiguas o al efecto de la vacuna BCG. El año 2019 el estudio de contactos presenta un alto rendimiento para detectar nuevos casos de tuberculosis. Sin embargo, a partir del año 2020 es probable que los casos de TB y sus contactos estén en alto

riesgo de COVID-19 y el control de la TB empeore^{1,4}. Los casos de TB pueden presentar mayor riesgo de enfermedad grave debido a las lesiones pulmonares. Los afectados COVID-19 que hayan presentado lesiones pulmonares graves también podrían tener un alto riesgo de tuberculosis, y la infección por SARS-CoV-2 en sí misma podría aumentar el riesgo de progresión de la ITL a TB activa^{2,3}. Se necesitan estudios longitudinales para explorar estas posibilidades con más detalle.

En conjunto, es probable que las consecuencias sociales, económicas y biomédicas de la pandemia COVID-19 se asocien para empeorar la epidemiología de la tuberculosis. Se debería mejorar la protección social de las poblaciones vulnerables con alto riesgo de covid-19 y tuberculosis.

Financiación

Proyecto financiado relacionado con el contenido de este artículo: "Incidencia y factores predictores de tuberculosis y del cumplimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente en una cohorte de expuestos a *Mycobacterium tuberculosis* (PI18/01751)" this study was supported by the Ministry of Science and Innovation, Institute of Health Carlos III and European Regional Development Fund (ERDF-A way of doing Europe).

Bibliografía

1. World Health Organization. Information Note: Tuberculosis and COVID-19. Geneva, World Health Organization, 2020.
2. Tadolini M, Codecasa L, Garcia-Garcia J, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56:2001398.
3. Brandt A, Botelho A. Not a perfect storm – COVID-19 and the importance of language. *N Engl J Med*. 2020;382:1493-5.
4. Hopewell PC, Reichman LB, Castro KG, Parallels and Mutual Lessons in Tuberculosis and COVID-19 Transmission, Prevention, and Control. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:681-6.

MESA III. DIABETES Y TB

Moderadores: Àngels Orcau. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Antonio V. Moreno. *Hospital Clínic Barcelona.*

La diabetes como factor de riesgo en la enfermedad tuberculosa. Estudio poblacional en un área de elevada prevalencia de tuberculosis

Violeta Antonio¹, Jordi Real²

¹EAP Bordeta Magòria. Barcelona. ²Unitat de Suport a la Recerca Barcelona. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol).

Correspondencia:

Violeta Antonio

E-mail: violeta.antonio@gmail.com

La diabetes *mellitus* (DM) es una de las principales enfermedades crónicas en nuestro entorno, y se prevé que en los próximos años aumente su incidencia, especialmente en países de medianos y bajos ingresos¹. Esta enfermedad metabólica, posiblemente por el efecto perjudicial que ejercería la hiperglicemia sobre el sistema inmunitario², implica un mayor riesgo de infecciones en estos pacientes, destacando especialmente las mucocutáneas, urinarias y del tracto respiratorio inferior³. Además, la DM también es considerada por la OMS como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar tuberculosis (TB)⁴. De hecho, se considera que los pacientes DM no solo tendrían más riesgo de TB, sino también presentarían peor evolución y peor respuesta al tratamiento⁵.

Por otra parte, parece que los pacientes con mal control de su DM pueden incrementar el riesgo de desarrollar TB activa⁶ una vez contraída la infección. De hecho, un estudio realizado en 2018 en UK sugiere que un mal control metabólico se asocia a mayor riesgo de infección, aumentado este riesgo con el incremento de la hemoglobina glucosilada (Hb1Ac). Para la TB en concreto, se estimó que un 24% de las nuevas infecciones de tuberculosis eran atribuidas a un mal control de la Hb1Ac⁷. Otro estudio concluyó que pacientes con Hb1Ac superiores a 9% presentaban más síntomas (hemoptisis, astenia, pérdida de peso) al diagnóstico, y mayor proporción de esputos positivos⁸.

La TB es hoy en día una de las primeras causas de mortalidad por enfermedad infecciosa a nivel mundial, y sigue afectando de forma más importante países de medianos y bajos ingresos⁴, precisamente donde se prevé un mayor aumento de la incidencia de DM. Es por eso que se plantean ambas enfermedades como una sindemia, y se considera necesario el abordaje de ambas de forma conjunta para un mejor control.

A pesar de que la gran mayoría de casos de TB a nivel mundial se sitúan en China y Sudeste Asiático, encontramos que, en áreas urbanas desfavorecidas de grandes ciudades europeas (por ejemplo, Londres o Barcelona), se dan incidencias de TB mayores comparado con las cifras globales en estos países que, *a priori*, son de baja incidencia. Posiblemente son zonas donde se sobreponen varios factores de riesgo para TB: migración desde países de alta incidencia, bajo nivel socioeconómico, hacinamiento y alcoholismo, abuso de drogas y alcohol, entre otros⁹.

Según el informe de la Agència de Salut Pública de Barcelona del año 2017, en el barrio de Ciutat Vella de Barcelona encontramos una incidencia de TB de 43,8 casos/100.000 hab.-año, siendo entonces la incidencia global en la ciudad de 16,5.

A la luz de estos datos y con el fin de evaluar el papel que tiene la diabetes y su control metabólico sobre la enfermedad tuberculosa en nuestro entorno, diseñamos un estudio longitudinal con información de registros clínicos en la ciudad de Barcelona.

Metodología

Por los tanto, se diseñó un estudio longitudinal retrospectivo de cohortes apareadas en un distrito de Barcelona con una conocida alta incidencia de TB utilizando bases de datos poblacionales (Real World Data).

Los datos se extrajeron de dos fuentes: 1. Del registro de historias clínicas de atención primaria (E-Cap) de donde se identificó la población a riesgo, y las características sociodemográficas y clínicas; y 2. Del registro de tuberculosis de la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) donde se identificaron los casos de tuberculosis acontecidos durante el seguimiento. Se vincularon ambos registros y con ellos se diseñó una cohorte retrospectiva abierta. El periodo de observación fue desde enero del 2007 hasta diciembre de 2018.

Criterios de inclusión

La población a riesgo se definió como usuario incluido en el registro E-Cap, mayores de 18 años, del área de Ciutat Vella de Barcelona. El periodo de inclusión fue definido entre enero del 2007 y diciembre del 2016. Durante el periodo de inclusión se identificó el grupo de población con diabetes diagnosticada,

tanto prevalente, al inicio del reclutamiento (enero de 2007) como diabetes incidente diagnosticada durante el periodo de reclutamiento, y se muestreó una población control (relación 1 a 1) de igual edad, sexo en misma fecha de inclusión.

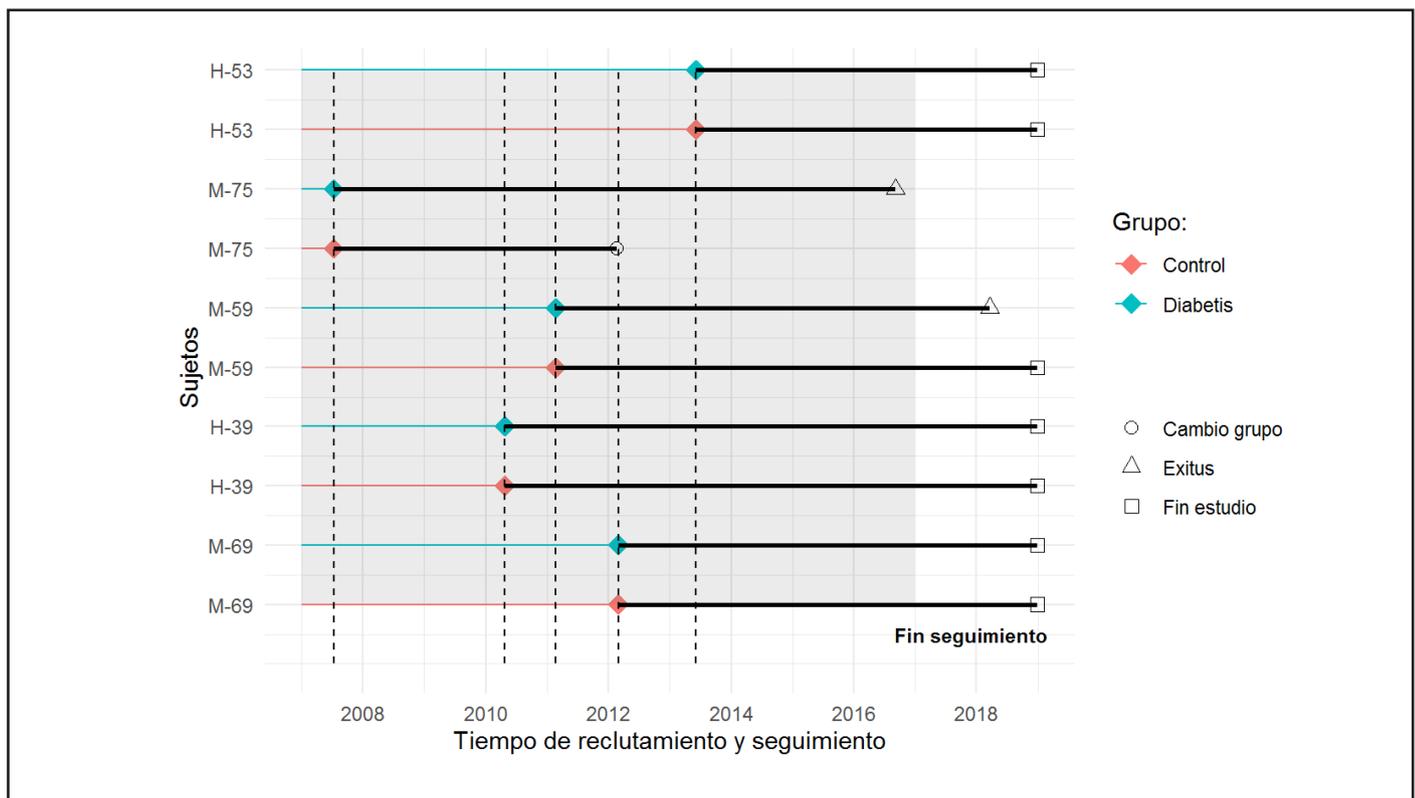
Seguimiento

Ambas cohortes se siguieron hasta diciembre del 2018 (Fecha de extracción de datos). El tiempo de seguimiento individual fue definido desde la fecha de la inclusión en la cohorte hasta diciembre del 2018, muerte previa o cambio de grupo, si un sujeto control fuera diagnosticado de diabetes en posterioridad.

Procedimiento de muestreo: El método de selección de casos de diabetes y los correspondientes controles se realizó según el método de densidad de incidencia sin reemplazo en los diabéticos incidentes. En los diabéticos prevalentes se seleccionaron sus parejas de controles a 1 de enero del 2007.

En la Figura 1 se puede ver el esquema de reclutamiento y seguimiento de una muestra de 5 parejas de sujetos y su seguimiento. El seguimiento se realizó hasta la detección del evento TBC anterior al fin del seguimiento. El fin del tiempo a riesgo (Censura) se consideró cuando el paciente o bien murió, o bien cambió de grupo por desarrollar un diabetes o fin de periodo

Figura 1. Esquema de reclutamiento y seguimiento. Muestra de 5 parejas de individuos seleccionados por edad y sexo.



de seguimiento (31/12/2018). Al ser una cohorte dinámica, los ingresos en el grupo de diabetes fueron emparejados con nuevos controles no diabéticos.

Análisis

El análisis estadístico principal consistió en estimar las tasas de incidencia de TB en cada grupo y estimar el incremento de riesgo de incidencia de TB en el grupo con diabetes respecto el grupo control teniendo en cuenta el tiempo (*Hazard ratios*). Se ajustaron modelos de regresión de Cox condicionales teniendo en cuenta la naturaleza apareada (*clusters*), para estimar los *hazard ratio* (HR). Además, se estimaron HR ajustados por otros factores asociados a la TB y modelos multivariantes de riesgos competitivos.

Resultados principales

Durante un seguimiento (mediana = 8,7 años) se detectaron 73 casos incidentes de TB (48 en la cohorte diabética y 25 en controles), en una población total a riesgo de 16.079. La incidencia estimada fue de 69 casos/100.000 hab.-año en el grupo DM y 40 casos/100.000 hab.-año en la población control. Los sujetos con DM mostraron mayor riesgo de contraer TB, (HR = 1.77; IC 95% 1.09-2.86), independientemente de su edad y sexo. En el análisis sobre la importancia del mal control de la HbA1c sobre la incidencia global de DM no se obtuvieron datos concluyentes, siendo necesarios futuros análisis más específicos

Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth. Dunia: IDF. 2019. 168 p.
2. Martinez N, Kornfeld H. Tuberculosis and diabetes: From bench to bedside and back. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):669-77.
3. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):281-8.
4. WHO report. Global Tuberculosis Report 2019. 2019.
5. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2011;9(1):81. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/81>
6. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME, Liu Q, Chen C, Hallowell BD, et al. Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):2060-8.
7. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2127-35.
8. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA, et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2015;10(3):1-15.
9. van Hest NA, Aldridge RW, de Vries G, Sandgren A, Hauer B, Hayward A, et al. Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: A consensus statement. *Eurosurveillance* [Internet]. 2014;19(9):1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20728>

Burden and Characteristics of the Comorbidity Tuberculosis-Diabetes in Europe

Enrico Girardi¹, Monica Sañe Schepisi²

¹Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani" – IRCCS. Roma. ²Ministero della salute. Roma

Correspondencia:

Enrico Girardi

E-mail: girardi@inmi.it

The growing burden of diabetes mellitus (DM) is posing a threat to global tuberculosis (TB) control. DM triples the risk of developing TB, modifies the presenting features of pulmonary TB, and worsens TB treatment outcomes. In 2019, the estimated

number of cases attributable to diabetes was 0.35 millions. According to a systematic review and meta-analysis among patients with tuberculosis at global, regional, and country levels the global pooled prevalence of DM was 15.3% (95% prediction interval

2.5-36.1; 12.99-8%), varying from 0.1% in Latvia to 45.2% in Marshall Islands, with disparities according to age, sex, regions, level of country income, and development. estimate the prevalence of diabetes¹. The findings of a multicentre, prospective study on 2185 pulmonary tuberculosis patients from sites in Indonesia, Peru, Romania and South Africa performed from January 2014 to September 2016 confirm these global estimates, with an overall crude prevalence of diabetes *mellitus* among newly diagnosed tuberculosis patients of 283/2185 (13.0%; 95% confidence interval, CI: 11.6-14.4)².

Moreover, according to a cross-sectional analysis of baseline data from a UK cohort study which enrolled participants at risk of latent tuberculosis infection DM was also associated with a 15% higher prevalence of latent tuberculosis infection (adjusted PR=1.15, 95% CI 1.02 to 1.30, $p=0.025$)³.

We aimed to analyze the prevalence of DM among TB patients and to describe the characteristics and clinical presentation of TB-DM patients in Europe⁴.

We performed a cross-sectional survey on the prevalence of DM among consecutively diagnosed adult TB patients in 11 European TB referral centers located in France, Germany, Greece, Italy, Russia, Slovakia, Spain, and the United Kingdom over the period 2007-2015. Patients with DM included in this analysis had either a known diagnosis of DM or sufficient clinical or laboratory information to diagnose or exclude DM.

We also selected DM-TB cases and TB only controls with a 1:3 ratio to perform a case-control analysis, including patients selected from the countries mentioned above plus Norway and

Ukraine. For each case of DM-TB, the following three consecutive TB patients without DM, diagnosed in the same center, were selected as controls.

Thirteen clinical centers located in 10 different European countries—France (Briis-sous-Forges), Germany (Borstel), Greece (Thessaloniki), Italy (Rome and Genova), Norway (Oslo), Russia (Volgograd), Slovakia (VysneHagy), Spain (Barcelona, Madrid and Pontevedra), the United Kingdom (London), and Ukraine (Vinn-ytsia)—participated in this study. Overall, 3143 TB patients were included in the prevalence analysis (Table 1). The percentage of male patients was >60% in all centers, and patients' median ages ranged from 36 to 49 years. Wide differences were observed in the proportion of foreign-born participants among centers. HIV prevalence was available from 8 centers and ranged from 0% (Greece) to 15.2% (Russia).

Of the patients included in the analysis, 337 were diagnosed with DM, and the overall prevalence was 10.7% (95% CI, 9.7%–11.9%); in different countries, DM prevalence ranged from 4.4% in Greece to 28.5% in the United Kingdom. DM prevalence increased with age, more markedly among foreign born.

Among 325 TB-DM cases for whom information was available, 21.8% were newly diagnosed DM cases. DM was more frequently diagnosed at the time of TB diagnosis in foreign-born than autochthonous patients (43/148, 29.0%, vs 28/177, 15.8%; $P = .004$). Among patients with pulmonary involvement, cavities on chest imaging were more frequently observed among those with DM.

To analyze the association between DM and demographic and clinical characteristics, we compared 325 TB-DM cases and

Table 1. Prevalence of diabetes *mellitus* among patients with tuberculosis diagnosed in 11 European clinical centers.

Center	Years	TB, n	Male Gender, %	Age, median	Foreign born %,	HIV+, %	DM, n	% TB-DM/TB, 95% CI	DM general population prevalence*
France	2010-2012	116	83.6	45	78.4	nr	9	7.8, 3.6-14.2	5.2
Germany	2012-2015	163	65.0	44	66.9	nr	15	9.2, 5.2-14.7	7.9
Greece	2010-2014	68	73.5	43	39.7	0.0	3	4.4, 0.9-12.3	4.8
Italy –Genova	2009-2011	79	74.7	38	69.6	8.9	8	10.1, 4.5-19.0	4.9
Italy –Rome	2007-2012	956	65.3	36	74.6	14.7	63	6.6, 5.1-8.4	4.9
Russia	2009-2013	374	78.1	40	0.0	15.2	45	12.0, 8.9-15.8	5.0
Slovakia	2015	101	79.2	49	0.0	nr	10	9.9, 4.9-17.5	7.2
Spain –Barcelona	2009-2013	198	81.8	37	72.7	11.6	24	12.1, 7.9-17.5	7.9
Spain –Pontevedra	2009-2013	394	61.7	46	5.6	4.1	26	6.6, 4.4-9.5	7.9
Spain –Madrid	2009-2013	266	65.0	42	30.8	12.0	12	4.5, 2.4-7.8	7.9
United Kingdom	2012-2015	428	64.7	36	85.3	2.1	122	28.5, 24.3-33.0	3.9

*International Diabetes Atlas – 2014. TB: tuberculosis; DM: diabetes *mellitus*.

975 TB-only controls diagnosed consecutively after each TB-DM case in the same center (total 1300). In univariable analysis, DM cases were significantly older (odds ratio [OR] for age ≥ 50 years, 3.6; 95% CI, 2.1–6.2; $P < .001$) and more likely to have comorbidities (OR, 1.6; 95% CI, 1.0–2.6; $P = .058$), whereas they were less likely to originate from foreign countries (OR, 0.7; 95% CI, 0.5–1.1; $P = .153$). There was no evidence of an association between DM and HIV infection, country of birth prevalence, previous TB disease, excessive alcohol intake, and drug abuse. The final multivariable conditional regression model in addition to age, migration status, and their interaction, included comorbidities also and was adjusted for country of birth by DM prevalence and gender. Multivariable analysis confirmed the association between DM and older age both among autochthonous and among foreign-born (OR, 2.3; 95% CI, 1.1–4.8; $P = .026$; OR, 7.3; 95% CI, 5.1–10.5; $P < .001$, respectively). Among older patients DM was associated with being foreign-born rather than autochthonous (OR, 2.8; 95% CI, 1.7–4.7; $P < .001$). An association with comorbidities was not confirmed.

To analyze the association between DM and radiological and clinical characteristics of pulmonary TB, we compared 254 cases and 762 controls. At univariable analysis, a positive sputum culture was significantly associated with DM (OR, 1.4; 95% CI, 1.1–1.7; $P = .003$); moreover, DM diagnosis was more likely among patients with radiological evidence of cavities (OR, 1.6; 95% CI, 1.0–2.5; $P = .054$), with a positive sputum smear microscopy (OR, 1.4; 95% CI, 1.0–2.2; $P = .077$), and among those reporting the presence of persisting cough (OR, 1.4; 95% CI, 0.9–2.0; $P = .086$). In the multivariable analysis, the presence of persisting cough and radiological evidence of cavities were more frequent among patients with DM, although no association that was significant at the $P < .05$ level was observed.

A wide variation of DM prevalence was reported across countries and across some centers with different annual case-loads; nevertheless, most centers, as expected, reported a DM prevalence higher than the comparative DM prevalence for the general population of each respective country and higher than

previous findings from single-center or nationwide population-based studies on TB-DM patients performed in Europe. One study conducted in Madrid⁵ reported a DM prevalence almost double (8.6%) that collected by our study site in Madrid (4.5%). The highest DM prevalence rate was reported in the United Kingdom, where it was 4 times greater than comparative DM prevalence for the UK general population. This could be explained by the specific characteristics of this study population, including the extremely high proportion of foreign-born patients. Differences in diagnostic practices for DM may also contribute to differences in DM prevalence in different centers. Taken together, however, these studies suggest that DM Diabetes mellitus represents a challenge for TB control in Europe, especially in foreign-born and in elderly patients. Specific screening strategies should be evaluated.

References

1. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Nkeck JR, Endomba FT, Kaze AD, *et al*. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2.3 million patients with tuberculosis. *Lancet Glob Health*. 2019 Apr;7(4):e448-e460. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30487-X.
2. Grint D, Alisjhabana B, Ugarte-Gil C, Riza AL, Walzl G, Pearson F, *et al*; TANDEM consortium. Accuracy of diabetes screening methods used for people with tuberculosis, Indonesia, Peru, Romania, South Africa. *Bull World Health Organ*. 2018 Nov 1;96(11):738-749. doi: 10.2471/BLT.17.206227.
3. Jackson C, Southern J, Lalvani A, Drobniewski F, Griffiths CJ, Lipman M, *et al*. Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection: baseline analysis of a large UK cohort. *Thorax*. 2019 Jan;74(1):91-94. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211124.
4. Sañe Schepisi M, Navarra A, Altet Gomez MN, Dudnyk A, Dyrhol-Riise AM, Esteban J, *et al*. Burden and Characteristics of the Comorbidity Tuberculosis-Diabetes in Europe: TBnet Prevalence Survey and Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Dec 19;6(1):ofy337. doi: 10.1093/ofid/ofy337.
5. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, *et al*. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:654–9.

Diabetes e infección tuberculosa latente

César Ugarte-Gil

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Correspondencia:

César Ugarte-Gil

E-mail: cesar.ugarte@upch.pe

Existe un incremento en los últimos años en la prevalencia en los países de ingresos bajos y medios de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2), lo que afecta no solo el manejo de las enfermedades no transmisibles, sino que también perjudica el esfuerzo de control y eliminación de otras enfermedades como por ejemplo la Tuberculosis (TB). Específicamente en TB, un modelo matemático predice que no sería posible eliminar la TB para el año 2035 si la incidencia de DM-2 continúa aumentando en todo el mundo¹. Existe evidencia de que hay un mayor riesgo en pacientes con DM-2 en desarrollar TB activa², por lo que es importante identificar a tiempo los potenciales pacientes con DM-2 con alto riesgo de desarrollar TB activa, como por ejemplo aquellos con infección tuberculosa latente.

Existe evidencia que muestra que los pacientes con DM-2 tienen mayor riesgo a presentar infección tuberculosa latente (sea definido por una prueba de tuberculina o una prueba de IGRA positiva)². Asimismo, se reporta una gran heterogeneidad en la prevalencia de la infección tuberculosa latente entre los pacientes con DM-2 en diferentes poblaciones, por ejemplo, Indonesia (38,6%) o México (51,3%), que podría explicarse en la prevalencia diferente de base de ambas enfermedades en estas comunidades³.

El diagnóstico de la infección tuberculosa latente presenta retos en pacientes con DM-2: los métodos utilizados suelen ser menos efectivos en estos pacientes ya que inferen la presencia de infección tuberculosa latente en función de la respuesta inmunológica del paciente a un estímulo, y en pacientes con DM-2 estas respuestas pueden verse afectadas, afectando así el desempeño de las pruebas para detectar infección tuberculosa latente.

El control de la DM-2 tendría un rol en el riesgo de infección tuberculosa latente, ya que la evidencia actual indica que un nivel elevado de glucosa se asocia con un mayor riesgo de desarrollar infección tuberculosa latente⁴. Asimismo, aun no existe evidencia sólida sobre ofrecer o no profilaxis para TB a las personas con DM-2. A diferencia de otras poblaciones de

alto riesgo de desarrollo de TB activa (por ejemplo, pacientes infectados por el VIH), el tratamiento preventivo de la infección tuberculosa latente en la DM-2 no se han evaluado a fondo, por ejemplo, existe alguna evidencia de que la metformina reduce el crecimiento de *M. tuberculosis in vitro*^{4,5}, por lo que un control de la DM-2 podría ayudar que estos pacientes no desarrollen infección tuberculosa latente.

Como conclusión, para llegar a las metas de ENDTB se tiene que no solo evaluar el efecto del tratamiento de TB y la prevención de infección tuberculosa latente, sino también evaluar el rol que tienen las comorbilidades como DM-2 en el aumento del riesgo de esta infección. Se requieren estudios que evalúen en mayor detalle la respuesta inmune en estos pacientes y que esta evidencia permita mejorar los métodos diagnósticos de infección tuberculosa latente en pacientes con DM-2, así como potenciales tratamientos preventivos en pacientes con DM-2 e infección tuberculosa latente que tengan como objetivo la reducción o eliminación del riesgo de desarrollar TB activa.

Bibliografía

1. Pan SC, Ku CC, Kao D, Ezzati M, Fang CT, Lin HH. Effect of diabetes on tuberculosis control in 13 countries with high tuberculosis: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(5):323-30.
2. Lee MR, Huang YP, Kuo YT, Luo CH, Shih YJ, Shu CC, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(6):719-27.
3. Ugarte-Gil C, Carrillo-Larco RM, Kirwan DE. Latent tuberculosis infection and non-infectious co-morbidities: Diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease and rheumatoid arthritis. *Int J Infect Dis*. 2019;80s:S29-s31.
4. Crevel RV, Critchley JA. The Interaction of Diabetes and Tuberculosis: Translating Research to Policy and Practice. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6(1).
5. Magee MJ, Salindri AD, Kornfeld H, Singhal A. Reduced prevalence of latent tuberculosis infection in diabetes patients using metformin and statins. *Eur Respir J*. 2019;53(3).

Tackling TB and diabetes – Global update on the dual burden and collaborative response

Annabel Baddeley

Vulnerable populations, Communities and Comorbidities. Global TB Programme. World Health Organization. Suiza.

Correspondencia:

Annabel Baddeley

E-mail: baddeleya@who.int

Addressing comorbidities, including diabetes, is a core component of patient-centred care within the World Health Organization's End TB Strategy, adopted by the World Health Assembly in 2014. At the 2018 UN High-Level Meeting on the fight against TB Member States committed to assuring integrated people-centred services for TB, including for comorbidities such as diabetes.

Diabetes is associated with a 2-3-fold increased risk of TB, including multi-drug resistant TB. Evidence also points to an increased risk of poor TB treatment outcomes including death and recurrent TB after treatment completion among people with diabetes. The World Health Organization's 2020 Global TB Report¹ estimates that of the 10 million incident TB cases 350,000 were attributable to diabetes in 2019. The latest WHO Global Diabetes Report estimates 422 million people with diabetes, with the majority living in low- and middle-income countries where the number and prevalence of diabetes is increasing more rapidly. Many of these affected countries also have a high burden of TB. Without interventions to halt the increase in diabetes, there will be at least 629 million people living with diabetes by 2045. The increase in burden in diabetes is topping up the reservoir of people at increased risk of TB. A global and regional systematic review and meta-analysis in 2019 estimated 15.3% prevalence of diabetes among TB patients which is twice as high as was estimated among the general population globally over the equivalent period². Regions, as defined by the International Diabetes Federation, where prevalence was significantly higher in TB patients included the Northern America and the Caribbean (19.7% (95%CI 16.9–22.6)), the Western Pacific (19.4% (95%CI 14.9–24.4)), South East Asia (19% (95%CI 16.2–21.9)) and the Middle East and North Africa (17.5% (95%CI 13.3–22.1)). A systematic review and meta-analysis in 2017 found a 4.1% prevalence of TB among diabetes patients³.

Given the strong association between the two diseases, the World Health Organization, in collaboration with the Union released the Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes in 2011. The framework is arranged around three objectives, namely to establish mechanisms for collaboration, to detect and manage tuberculosis in patients with diabetes and to detect and manage diabetes in patients with tuberculosis. However, in contrast with the WHO Policy on collaborative TB/HIV activities, uptake of the joint action on TB and diabetes by high burden TB countries over the past decade has been slow.

As part of ongoing efforts to scale up global action on TB and comorbidities and to measure progress towards UN High-Level commitments, WHO has recently conducted a review of national strategic plans of the 30 high burden TB countries to assess uptake of the Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. Preliminary results suggest limited uptake by countries, with 18 of the 30 national TB strategic plans, and six of the 26 the national NCD strategic plans factoring in at least one collaborative activity. Barriers to national scale-up included limited political buy-in and prioritization of resources to address the joint burden. Limited availability of resources for non-communicable diseases and diabetes control overall has an impact on coverage and quality delivery of diabetes services including blood glucose testing and diabetes treatment, particularly within low income settings. This results in a mismatch of placement of services complicating coordination, patient pathway and patient follow-up. The impact of COVID-19 is likely to challenge prioritization still further but there are opportunities and resources within the current context to build back better and to strengthen primary health care through the integration of services for TB and comorbidities including diabetes. To support scale-up, WHO is developing a Framework for Action on TB and comorbidities to strengthen

collaboration across government as well as with civil society and non-governmental partners in finding, treating and preventing TB and related comorbidities. Addressing the evidence gaps will also be crucial for gaining political buy-in and strengthening the case. Well-designed studies are needed to strengthen the evidence base on the joint burden, on the impact and cost effectiveness of bi-directional screening, co-management, and TB preventive treatment in different settings. Operational research will also be essential for understanding the barriers and critical enablers for scaling up joint action and assuring people-centred care.

References

1. WHO Global TB Report; <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
2. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF et al; Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2.3 million patients with tuberculosis, *Lancet Glob Health* 2019;7:e448–60
3. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS ONE* 2017;12(4): e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>

Normas de Publicación

Información de las secciones

Los trabajos pueden enviarse desde la web o directamente a redaccion@esmon.es acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la Revista, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a Enfermedades Emergentes.

Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos en el tema tratado. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. La Revista Enfermedades Emergentes, no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

Descripción de las secciones

Editoriales

Enfermedades Emergentes suele solicitar las editoriales, pero los autores también pueden proponerlas. El texto deberá tener entre 1.500 y 2.000 palabras y un máximo de 15 referencias, sin tablas ni figuras y como máximo deberán firmarlo 2 autores.

Originales

Manuscritos escritos en español o en inglés, que tengan forma de trabajo científico y recojan los siguientes apartados: resumen y palabras clave en castellano e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión y referencias bibliográficas. La extensión puede variar entre 10 y 15 páginas DIN A4.

Revisiones

Análisis crítico de las publicaciones relacionadas con un tema relevante y de interés, que permita obtener conclusiones racionales y válidas. La extensión suele ser la misma que en los originales.

Comunicaciones

Artículos breves de opinión o de comunicación de resultados obtenidos de una investigación científica. La extensión puede variar de 4 a 8 páginas.

Casos clínicos

Presentación de casos de interés como patologías emergentes. Ha de contener un máximo de 2.000 palabras y entre 10 y 15 referencias bibliográficas y un máximo de 3 figuras o tablas o fotografías. La extensión del resumen no puede superar las 200 palabras. El número máximo de autores es de 6.

Cartas al Director

Esta sección incluirá observaciones científicas sobre enfermedades emergentes, así como el planteamiento de dudas o controversias relacionadas con artículos publicados recientemente. En este último

caso, para su aceptación, las cartas deben recibirse antes de los 2 meses de publicado el artículo al que hacen referencia. Las cartas serán enviadas al autor responsable del artículo citado para su posible respuesta. No deberán tener una extensión superior a dos hojas y un máximo de 5 citas bibliográficas.

Revisiones históricas

Trabajo donde se realiza una reseña con carácter histórico de una enfermedad reemergente, tanto del estudio de los conocimientos hasta su práctica médica a lo largo del tiempo.

Personajes históricos

Incluirán una descripción de los hechos más significativos relacionados con enfermedades infecciosas o de interés para la salud pública de personajes ya desaparecidos. Su extensión será entre 500 y 1.000 palabras, y podrá incluir un máximo de 5 referencias bibliográficas.

Información

Sobre todo tipo de reuniones científicas relacionadas con el ámbito de las enfermedades emergentes. Recensiones o críticas de libros.

Presentación de manuscritos

Los textos se presentarán en formato Word. Las imágenes se enviarán en archivos independientes en formato JPG (sin incrustar en el documento de texto). Las tablas también se enviarán en formato Word.

Primera página

Debe contener:

- El título (conciso e informativo) en castellano e inglés.
- Nombre y primer apellido de los autores.
- Nombre del (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a la (s) que el trabajo debe ser atribuido.
- Nombre y dirección del responsable de la correspondencia.
- Página del resumen y palabras clave

La segunda página contendrá un resumen de una extensión máxima de 200 palabras. El resumen se dividirá en cuatro apartados llamados Fundamentos, Métodos, Resultados y Conclusiones. Estos deberán describir brevemente, respectivamente, el problema que ha motivado el estudio y los objetivos, cómo ha sido realizado, los resultados más relevantes obtenidos y las conclusiones de los autores respecto los resultados. A continuación del resumen deben incluirse de tres a seis palabras clave. Tanto el resumen como las palabras clave deben presentarse en castellano y en inglés.

Texto

Como se ha citado anteriormente, los originales deberán contener los siguientes apartados: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión. En el caso de las Cartas al Director no deberá incluirse el título de los apartados. En el caso de artículos de opinión o de revisión, podrán figurar apartados diferentes a los mencionados.

Originales

Introducción: Será lo más breve posible. Debe proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

Material y Métodos: En este apartado se indica el centro donde se ha realizado la investigación, el tiempo que ha durado, así como una descripción de los métodos con suficiente concreción como para permitir reproducir el estudio a otros investigadores.

Resultados: Deben presentarse de forma lógica en el texto. Relatarán las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Pueden publicarse en forma de tablas o figuras sin repetir datos en el texto.

Discusión: En este apartado los autores intentan ofrecer sus propias opiniones sobre el tema de investigación. No deben repetirse los resultados del apartado anterior. La discusión debe basarse en los resultados del trabajo; deben evitarse conclusiones que no estén apoyadas por los resultados obtenidos.

Agradecimientos: Si se considera necesario se citará a personas o instituciones que hayan contribuido o colaborado substancialmente a la realización del trabajo

Citas bibliográficas: Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado. Deben evitarse como referencias bibliográficas los abstracts y las "comunicaciones personales". Pueden ser citados aquellos manuscritos aceptados pero no publicados, citando el nombre de la revista seguido de "en prensa" entre paréntesis. La información de manuscritos enviados a una revista pero aún no aceptados, pueden citarse como "observaciones no publicadas". Las citas bibliográficas deben ser verificadas por los autores en los artículos originales.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en los índices internacionales.

Ejemplo de bibliografía citada correctamente

Revistas

1. Artículo estándar: Bhatt S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U, *et al.* The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature*. 2015;526(7572):207-11.
2. Artículo publicado por una Corporación (autor no especificado): Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. Pneumococcal vaccine. *Ann Intern Med*. 1986; 104:118-20.
3. Sin autor (Anónimo): Anónimo. Hospitalization for unexplained illnesses among U.S. veterans. *Emerg Infect Dis*. 1998;4:211-9.

Libros y otras monografías

4. Autor(es): Walshe TM. Manual of clinical problems in geriatrics. Boston: Little Brown, 1984.

5. Autor corporativo: Executive Board of ACOG. Mammography Statement. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologist, 1979.
6. Editor(es) o director(es) de edición como autor(es) Rhodes AJ, Van Rooyen CE/eds. Textbook of virology: for students and practitioners of medicine and other health sciences – 5ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1968.
7. Capítulo de un libro: King TE, Schwartz MI. Pulmonary function and disease in the elderly. En: Schrier RW (ed). *Clinical Internal Medicine in the Aged*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1982:328-445.

Figuras y tablas

Se entenderán como figuras las fotografías y las gráficas o esquemas. Irán numeradas de manera correlativa y en conjunto como figuras.

Las tablas se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración en números arábigos.
- Enunciado o título correspondiente.
- Una sola tabla por hoja. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

Aceptación de manuscritos

El Comité de Redacción se reservará el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones y cambios de los mismos cuando lo considere necesario. La Secretaría de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados y posteriormente se informará acerca de su aceptación.

Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a Esmon Publicidad S.A., todos los derechos de explotación que deriven de los trabajos que sean aceptados para su publicación en la Revista, así como en cualquier de los productos derivados de la misma, y en particular los de producción, distribución, comunicación pública (incluida la puesta a disposición interactiva) y transformación (incluidas la adaptación, la modificación y en su caso la traducción), para todas las modalidades de explotación (formato papel, electrónico, online, soporte informático o audiovisual así como en cualquier otro formato, incluso con finalidad promocional o publicitaria y/o para la realización de productos derivados), para un ámbito territorial mundial y para toda la duración legal de los derechos prevista en el vigente Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual. En consecuencia, el autor no podrá publicar ni difundir los trabajos que sean seleccionados para su publicación en la Revista, ni total ni parcialmente, ni tampoco autorizar su publicación a terceros, sin la preceptiva previa autorización expresa, otorgada por escrito, por parte de Esmon Publicidad S.A.

Dia Mundial de la Tuberculosis

**UNITE TO
END
TB**

/ Barcelona, 17 de març de 2021

/fuiTB

fundació uiTB
fundación uiTB
foundation uiTB



The Clock is

TICKING

TO REACH THE #TBTARGETS2022