

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

TRATAMIENTO DEL CÁNCER VESICAL NO MÚSCULO INFILTRANTE CON BCG. IMPLICACIONES EN LA PANDEMIA POR SARS CoV-2.

Autora:

Sheila Mohamed El Azzouzi

Director:

Jesus Miguel Unda Urzaiz

RESUMEN

El cáncer de vejiga supone un importante problema de salud pública, se trata del quinto cáncer más frecuente en España y ocupa el noveno lugar a nivel mundial. Dentro de éste, el cáncer vesical no músculo infiltrante es la forma más frecuente de diagnóstico, el tratamiento del mismo se basa en resección transuretral seguida de instilación intravesical de quimioterapia. Aquellos de alto riesgo se siguen de instilación intravesical de BCG, que sirve como potenciador del sistema inmune y se usa como profilaxis de recidiva y progresión tumoral. La pandemia por COVID-19 acontecida en el año 2020 ha generado que toda la investigación se enfoque en ella. Existen hipótesis que defienden que la BCG puede influir en el transcurso de la enfermedad COVID-19, disminuyendo la severidad de la misma y posiblemente reduciendo la tasa de infección por SARS CoV-2.

Por todo esto, nos planteamos la hipótesis de que los pacientes que reciben tratamiento con BCG intravesical pudieran presentar algún tipo de protección frente a la infección por SARS CoV-2. Para ello, se analizan datos de 117 pacientes que han recibido BCG intravesical investigando si han sido infectados por SARS CoV-2, después comparamos los resultados con la incidencia de infección por SARS CoV-2 en la población de Bilbao.

Obtenemos que no existen diferencias en la incidencia de infección por SARS CoV-2 entre la muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical y la población de Bilbao. Tampoco existen diferencias en la incidencia de enfermedad moderada o severa por COVID-19 ni en la incidencia de enfermedad entre diferentes fases de tratamiento intravesical con BCG.

En conclusión, no podemos demostrar que la BCG intravesical influya en la infección ni en la enfermedad por COVID-19, debemos esperar a los resultados de los ensayos clínicos en marcha con mayor evidencia científica.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS	3
3. OBJETIVOS	3
3.1. Objetivo Principal.....	3
3.2. Objetivos Secundarios.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS	4
4.1. Población a estudio.....	4
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	5
4.3. Análisis estadístico.....	5
4.4. Aspectos éticos y confidencialidad.....	6
5. RESULTADOS	6
5.1. Descripción de nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical.....	6
5.1.1. Población de nuestra muestra con BCG intravesical.....	6
5.1.2. Población infectada por SARS CoV-2 de nuestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical.....	8
5.2. Descripción Población Bilbao adscrita al Hospital Universitario Basurto.....	9
5.2.1. Población de Bilbao.....	9
5.2.2. Población de Bilbao infectada por SARS CoV-2.....	10
5.2.3. Población de Bilbao ≥ 50 años.....	12
5.2.4. Población de Bilbao ≥ 50 años infectada por SARS CoV-2.....	13
5.3. Descripción de la población de nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical infectados por SARS CoV-2.....	14

5.4. Descripción de pacientes ingresados en planta por SARS CoV-2 en el Hospital Universitario Basurto en ambas poblaciones.....	16
5.5. Descripción de pacientes ingresados en UCI por SARS CoV-2 en el Hospital Universitario Basurto en ambas poblaciones.....	17
6. DISCUSIÓN	19
6.1. Limitaciones de la comparación con la población general de Bilbao.....	24
7. CONCLUSIONES	25
8. BIBLIOGRAFÍA	25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Total población de la muestra BCG y porcentajes respecto al total de la muestra BCG. Dividas por sexo.....	6
Tabla 2. Muestra BCG dividida por edad y sexo. Números absolutos y porcentajes respecto al total de la muestra BCG.....	6
Tabla 3. Población de Bilbao divididas por edad y sexo.....	10
Tabla 4. Población de Bilbao infectada por SARS CoV-2 durante el año 2020 divididas por edad y sexo.....	11
Tabla 5. Porcentaje de población de Bilbao infectada por SARS CoV-2 por grupos de edad y sexo.....	12
Tabla 6. Población Bilbao ≥ 50 años divididas por edad y sexo.....	13
Tabla 7. Población Bilbao ≥ 50 años infectada por SARS CoV-2 durante el año 2020. Por edad y sexo.....	13
Tabla 8. Población Bilbao ≥ 50 años infectada por SARS CoV-2 durante el año 2020 respecto al total de población de Bilbao ≥ 50 años de su mismo grupo de edad y sexo.....	14
Tabla 9. Pacientes infectados por SARS CoV-2 en la muestra BCG. Números absolutos y porcentajes respecto al total de la muestra BCG no infectada.....	15
Tabla 10. Infectados por SARS CoV-2 en la muestra BCG respecto al total de infectados en la muestra BCG de su mismo grupo de edad y sexo.....	15
Tabla 11. Comparación ingresos por COVID-19 en planta del Hospital Universitario Basurto en la muestra BCG y población de Bilbao. Durante el año 2020. Comparación entre ambas poblaciones.....	17
Tabla 12. Ingresos por COVID-19 en UCI de la población de Bilbao y la muestra BCG. Durante el año 2020. Comparación entre ambas poblaciones.....	18

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de media, mediana y desviación estándar del número de comorbilidades en el grupo de pacientes en tratamiento con BCG intravesical en ambos sexos.....	7
Figura 2. Distribución de pacientes en tratamiento con BCG intravesical de inducción o de mantenimiento entre sexos en la muestra BCG.....	8
Figura 3. Distribución resultados PCR SARS CoV-2 en nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical en ambos sexos.....	9
Figura 4. Distribución de pacientes en tratamiento con BCG intravesical de inducción o mantenimiento con respecto al resultado positivo o negativo de la PCR para SARS CoV-2.....	9

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga supone un importante problema de salud pública ya que se trata del quinto cáncer más frecuente en España y ocupa el noveno lugar a nivel mundial (1). La etiología del mismo se basa en la asociación de alteraciones genéticas y factores externos siendo típica su aparición en varones de raza blanca, ≥ 50 años y expuestos al tabaco (se le atribuye el 50% de los casos). Existen más factores de riesgo relacionados con la exposición a sustancias químicas industriales, fármacos e infecciones (2-3).

Dentro del cáncer de vejiga, el cáncer de vejiga no musculo infiltrante es la forma más común de diagnóstico. El tratamiento del mismo consiste en realizar una resección transuretral seguida de una instilación intravesical con quimioterapia. Como tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo se realizan instilaciones vesicales con Bacilo de Calmette-Guerin (BCG). El fin de este tratamiento, demostrado con ensayos clínicos, consiste en potenciar la respuesta inmunitaria adquirida como profilaxis de recidiva y progresión tumoral (4-6).

Esta terapia adyuvante consiste en un ciclo de inducción de 6 semanas (con una instilación por semana) seguido de un ciclo de mantenimiento con tres instilaciones (espaciadas en tres semanas) a los 3, 6 y 12 meses del primer ciclo de inducción (7-8).

Por su parte, la enfermedad por SARS CoV-2 (COVID-19) ha generado una gran alarma social debido a la pandemia vivida actualmente. El virus fue aislado por primera vez en Wuhan en diciembre de 2019 y desde entonces se ha expandido a nivel mundial debido a la facilidad de transmisión y alto ritmo reproductivo. Los datos más actualizados de la enfermedad sitúan a esta con un total de 138.450.452 casos confirmados y 2.975.875 muertes, lo cual supone una mortalidad del 2,2 % (9). Se ha observado que la intensidad de la enfermedad y la tasa de letalidad de la misma varía en diferentes partes del mundo. Se intuye que una de las causas puede ser debido a las diferencias inmunitarias de cada país en vista a las disparidades del calendario vacunal mundial (8).

La enfermedad COVID-19 es altamente contagiosa y puede generar comorbilidades fatales. Se clasifica en estadios en función de la afectación: la mayoría padecen

enfermedad leve (40%) o moderada (40%), el 15% sufre una enfermedad grave siendo necesario el uso de oxigenoterapia y el 5% restante enfermedad crítica con complicaciones como SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo), shock séptico, coagulopatía y fallo multiorgánico (10).

Además, se han establecido una serie de factores de riesgo que favorecen la aparición de una enfermedad grave, como, por ejemplo, edad superior a 60 años, tabaquismo y enfermedades no transmisibles como diabetes, hipertensión, cardiopatías, neumopatías crónicas, enfermedades cerebrovasculares, nefropatías crónicas, inmunodepresión y cáncer (10-11).

Respecto a la sintomatología provocada por la enfermedad COVID-19 se sabe que es multivariable. Los síntomas principales de mayor a menor frecuencia detectados son fiebre, tos, cansancio, disnea y mialgias. Se han descrito más síntomas inespecíficos como cefalea, náuseas y vómitos, diarrea, odinofagia y congestión nasal. Uno de los síntomas precoces es la anosmia e hipo/ageusia (10-12).

Con esta investigación se quiere analizar la relación entre ambas, en concreto la relación del tratamiento con inmunoterapia BCG intravesical en el cáncer vesical no músculo infiltrante como profilaxis de recidiva y progresión tumoral y el posible efecto protector que esta inmunoterapia ha podido producir durante la pandemia (13). Actualmente, hay ensayos clínicos en marcha que pretenden probar la vacuna de BCG como posible protector frente a la enfermedad por COVID-19 (8,14). Cuatro de ellos con población formada por personal sanitario, pretende demostrar como la vacuna BCG puede generar una mejoría en la inmunidad y proteger a trabajadores de la salud para reducir así el impacto en términos de enfermedad de un posible contacto con el virus SARS CoV-2 (15-18). Estos estudios van a medir el resultado analizando la incidencia acumulada de infección, los días con síntomas y los ingresos hospitalarios relacionados con la enfermedad COVID-19. En algunos países ya se ha comenzado a realizar la recomendación a pesar de no haber aún estudios con una base científica sólida que pueda apoyar esta recomendación (8).

Debido a esto, analizamos a pacientes tratados con BCG intravesical para así estudiar los efectos que la enfermedad por COVID-19 haya podido provocarles tanto en número de contagios como en severidad de los síntomas. Esto podría ser de utilidad

para reforzar la teoría en relación con la vacuna de la BCG como factor protector de la enfermedad COVID-19. Además, nos serviría para apoyar el mantenimiento del tratamiento de inmunoterapia con BCG en estos pacientes diagnosticados de cáncer vesical no músculo infiltrante durante la pandemia.

2. HIPÓTESIS

Los artículos analizados defienden que la vacuna BCG provoca una activación de la inmunidad entrenada a través del Interferón-1 (IFN-1) que potencia la defensa antiviral del organismo. Existen ensayos clínicos que demuestran como la inyección de BCG en ratones conduce a una disminución de títulos virales (19).

Además de los ensayos clínicos activos que intentan demostrar la efectividad de la vacuna BCG contra la COVID-19, existen estudios que analizan las diferencias en incidencia e impacto de la enfermedad por COVID-19 en distintos países resaltando como el efecto ha sido más leve en aquellos países en los que la vacuna BCG se incluye en el calendario vacunal (8).

Debido a esto se plantea la hipótesis de que aquellos pacientes tratados con BCG intravesical hayan podido tener un efecto protector frente a la enfermedad COVID-19.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Comprobar si hay diferencias en la incidencia de la enfermedad COVID-19 en nuestra muestra de pacientes con cáncer vesical no músculo infiltrante tratados con BCG intravesical en comparación con la incidencia de enfermedad por COVID-19 en la población de Bilbao, área de influencia del Hospital, de características similares (≥ 50 años) que no reciben tratamiento con BCG intravesical.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Comparar si hay diferencias en la incidencia de infección moderada y severa por COVID-19 en nuestra muestra de pacientes con cáncer vesical no músculo infiltrante en tratamiento con BCG intravesical en comparación con la incidencia de enfermedad

por COVID-19 moderada y severa en la población de Bilbao infectada de características similares a la población de nuestra muestra.

Comparar si hay diferencias en la incidencia de infección en nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical en función de la fase de tratamiento en la que se encuentran (inducción o mantenimiento).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

La población de nuestra muestra está formada por pacientes del Hospital Universitario Basurto diagnosticados de cáncer vesical no músculo infiltrante que se encuentran en tratamiento con BCG intravesical como profilaxis de recidiva y progresión tumoral.

Se revisan las historias de todos los pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga no músculo infiltrante en el periodo que abarca de enero a junio de 2020, seleccionando aquellos que habían recibido al menos 4 instilaciones de BCG al considerarse esta cifra como la mínima necesaria para desarrollar su efecto inmunoprotector (20). En total obtenemos un número de 117 pacientes en tratamiento intravesical con BCG con estas características. Seguidamente, revisamos las historias clínicas de estos pacientes para obtener información relativa a datos de infección por SARS CoV-2 y así calcular la incidencia de casos COVID-19 de nuestra muestra. También comprobamos si ha habido ingresos en planta debido a la infección por SARS CoV-2 para así comprobar la incidencia de enfermedad moderada, además aplicamos la escala de severidad de la OMS (Covid Severity Scale Scoring) (10) para clasificar a los pacientes infectados en enfermedad leve, moderada o grave. Asimismo, examinamos si ha habido ingresos en UCI debido a la enfermedad COVID-19 para estudiar la incidencia de enfermedad severa en nuestro grupo. Además, se recoge información sobre los factores de riesgo de enfermedad COVID-19 presentes en los integrantes de nuestra muestra (edad, sexo, diabetes, hipertensión, EPOC/asma, enfermedad cardiovascular, obesidad). Con todos los datos recogidos creamos una base de datos para proceder al análisis estadístico.

La población control que utilizamos para comparar la incidencia de COVID-19 con la incidencia de COVID-19 de nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG es

la población de Bilbao debido a que es el área de cobertura asistencial del Hospital Universitario Basurto. Los datos de número de habitantes de Bilbao y los de infección por SARS CoV-2 de la población de Bilbao se obtienen de Eustat (Euskal Estatistika Erakundea) (21). Los datos de ingreso hospitalario en planta y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la población de Bilbao se obtienen del registro de ingresos del Hospital Universitario Basurto. Dentro de esta búsqueda creamos un subgrupo de población de Bilbao mayor o igual a 50 años para que sea comparable a nuestra muestra de pacientes tratados con BCG.

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión del estudio son pacientes diagnosticados de cáncer vesical no músculo infiltrante en tratamiento con BCG intravesical como profilaxis de recidiva y progresión tumoral sin límites en cuanto a edad, raza o sexo.

Los criterios de exclusión implicarían a aquellos pacientes que no hayan recibido al menos 4 instilaciones de BCG intravesical por cualquier causa relacionada o no al mismo (rechazo del tratamiento, efectos adversos, etc.), y pacientes a los que no se pudiese seguir su evolución.

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con todos estos datos se procede a la realización de tablas y un análisis estadístico para comparar los grupos a través de acceso web con la aplicación OpenEpi (https://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm). Este análisis lo realizamos mediante tablas 2 x 2 aplicando el estadístico de chi cuadrado y test de Fisher al tratarse de una comparación de variables cualitativas (incidencia de infección e ingreso hospitalario por COVID-19 de ambos grupos). Nuestra hipótesis nula es que no existen diferencias en casos de infección por SARS CoV-2 entre nuestro grupo de pacientes en tratamiento con BCG intravesical y la población de Bilbao. La hipótesis alternativa sería que sí existen diferencias entre ambos grupos. Se utiliza un nivel de significación estadística del 0,05%.

Se presentan análisis descriptivos de la muestra de pacientes tratados con BCG intravesical. Para ello utilizamos la aplicación Orange.

4.4. ASPECTOS ÉTICOS Y CONFIDENCIALIDAD

Se solicita la aprobación del trabajo al Comité de ética asistencial del Hospital Universitario Basurto. Se entrega un consentimiento informado a los pacientes tratados con BCG para autorizar la utilización de sus datos en el estudio.

Se firma un consentimiento de confidencialidad por parte del investigador principal.

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BCG INTRAVESICAL

5.1.1. Población de nuestra muestra con BCG intravesical

En la población de nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG hay un total de 117 personas de las cuales 23 son mujeres (19,7%) y 94 hombres (80,3%). El rango de edad más numeroso es el que abarca entre los 70 y 79 años constituyendo el 41,02% de la muestra, siendo el menos numeroso el de ≥ 90 años (1,7%). Esto se refleja en las **Tablas 1 y 2.**

Tabla 1: Total población de la muestra BCG y porcentajes respecto al total de la muestra BCG. Dividas por sexo.

MUJERES	23	19,7 %
HOMBRES	94	80,3 %
TOTAL	117	100%

Tabla 2: Muestra BCG dividida por edad y sexo. Números absolutos y porcentajes respecto al total de la muestra BCG.

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%

50-59 años	8	6,8%	1	0,85%	9	7,69%
60-69 años	21	17,94%	13	11,11%	34	29,05%
70-79 años	45	38,46%	3	2,56%	48	41,02%
80-89 años	19	16,24%	5	4,27%	24	20,51%
≥90 años	1	0,85%	1	0,85%	2	1,7%
TOTAL	94	80,3%	23	19,7%	117	100%

La media de edad de nuestra muestra es de 72,12 con una desviación estándar de 9. La mediana de edad es 73. El percentil 25 es 66 años y el percentil 95 es 79 años.

En la **Figura 1** relacionamos el número de comorbilidades con el sexo de los pacientes. Observamos como la media y mediana de comorbilidades en nuestra muestra es menor entre las mujeres (1.26 con una desviación estándar de 1.1) que entre los hombres (1.93 con una desviación estándar de 1.2).

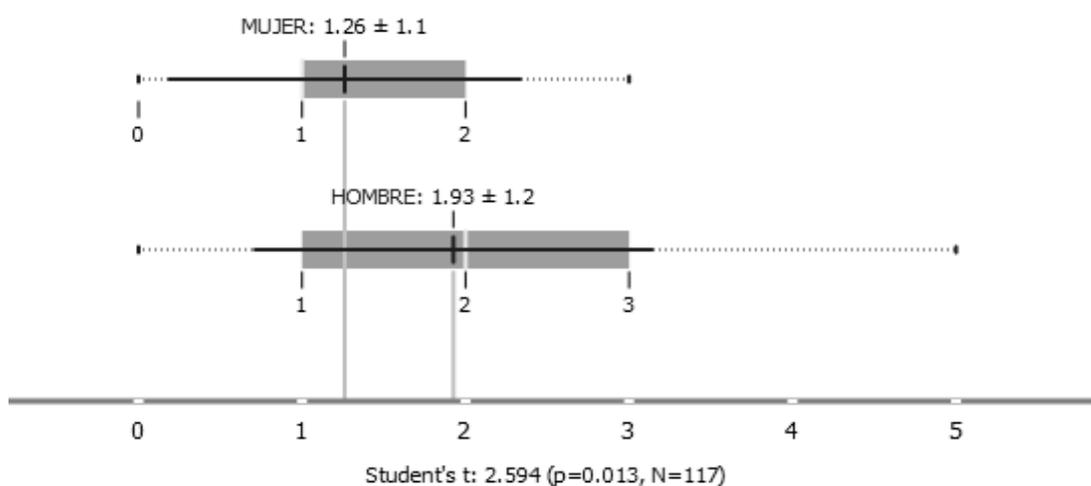


Figura 1: Distribución de media, mediana y desviación estándar del número de comorbilidades en el grupo de pacientes en tratamiento con BCG intravesical en ambos sexos.

Entre nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical existen diferencias en cuanto al número de instilaciones intravesicales dado que el tratamiento consiste en una primera terapia de inducción seguida de una terapia de mantenimiento. Es por eso que algunos pacientes se encuentran en la fase de inducción y otros en la fase de mantenimiento. En la **Figura 2** podemos observar estas diferencias, 7 pacientes se encuentran con tratamiento de inducción y 110 con tratamiento de mantenimiento.

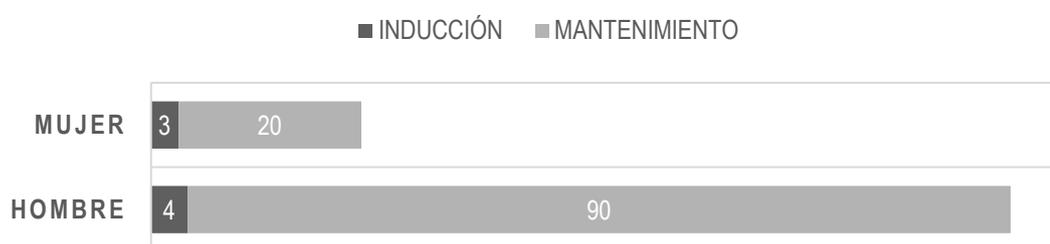


Figura 2: Distribución de pacientes en tratamiento con BCG intravesical de inducción o de mantenimiento entre sexos en la muestra BCG.

5.1.2. Población infectada por SARS CoV-2 de nuestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical

En la **Figura 3** analizamos los casos de infección por SARS CoV-2 (con PCR positiva) en nuestra muestra de pacientes. El número de casos positivos es 3, todos hombres. No hay ninguna mujer infectada.



Figura 3: Distribución resultados PCR SARS CoV-2 en nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical en ambos sexos.

En la **Figura 4** comparamos la fase de tratamiento en la que están los pacientes (inducción o mantenimiento) con los que resultaron infectados por SARS CoV-2. Vemos como de los 3 pacientes infectados, uno estaba en tratamiento de inducción (14,3% de los pacientes que se encontraban en tratamiento de inducción), mientras que los otros dos estaban en tratamiento de mantenimiento (1,8% de los pacientes que se encontraban en tratamiento de mantenimiento).



Figura 4: Distribución de pacientes en tratamiento con BCG intravesical de inducción o mantenimiento con respecto al resultado positivo o negativo de la PCR para SARS CoV-2.

5.2. DESCRIPCIÓN POBLACIÓN BILBAO ADSCRITA AL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO

5.2.1. Población de Bilbao

Según el Eustat la población de Bilbao, a fecha de diciembre de 2020 era de 348440 habitantes, de los cuales 166120 son hombres (47,68%) y 182320 (52,32%) son mujeres. En la **Tabla 3** se refleja la división por grupos de edad y sexo de la población de Bilbao. Podemos observar como el grupo más numeroso es el de personas entre 40 y 49 años con un 15,37%.

Tabla 3: Población de Bilbao divididas por edad y sexo.

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%
0-9 años	15263	4,38%	14504	4,16%	29767	8,54%
10-19 años	14037	4,02%	13013	3,73%	27050	7,76%
20-29 años	18243	5,23%	17757	5,09%	36000	10,33%
30-39 años	26654	7,64%	26185	7,51%	52839	15,16%
40-49 años	27833	7,98%	25729	7,38%	53562	15,37%
50-59 años	23650	6,78%	26466	7,59%	50116	14,38%
60-69 años	17935	5,14%	21435	6,15%	39370	11,29%
70-79 años	13813	3,96%	19782	5,67%	33595	9,64%
80-89 años	7822	2,24%	14447	4,14%	22269	6,39%
≥90 años	870	0,24%	3002	0,86%	3872	1,11%
TOTAL	166120	47,68%	182320	52,32%	348440	100%

5.2.2. Población de Bilbao infectada por SARS CoV-2

Analizamos los datos de la población de Bilbao infectada por SARS CoV-2 durante el año 2020. Se consideran casos infectados a aquellos que hayan obtenido un resultado positivo en cualquier tipo de prueba de detección de infección activa (PDIA). Como podemos observar en la **Tabla 4**, un total de 19100 personas ha sido infectada por el

virus SARS CoV-2, de los cuales 8731 (45,72%) son hombres y 10269 (54,28%) mujeres. El grupo de edad en el que hay más casos positivos es en el de 40-49 años (15,51%).

Tabla 4: Población de Bilbao infectada por SARS CoV-2 durante el año 2020 divididas por edad y sexo.

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%
0-9 años	529	2,7%	557	2,91%	1086	5,68%
10-19 años	924	4,8%	929	4,86%	1853	9,7%
20-29 años	1341	7,0%	1441	7,54%	2782	14,56%
30-39 años	1156	6,0%	1429	7,48%	2585	13,53%
40-49 años	1350	7,0%	1613	8,44%	2963	15,51%
50-59 años	1291	6,7%	1487	7,78%	2778	14,54%
60-69 años	840	4,3%	861	4,50%	1701	8,9%
70-79 años	570	2,9%	573	3%	1143	5,98%
80-89 años	547	2,8%	915	4,79%	1462	7,65%
≥90 años	183	0,9%	564	2,95%	747	3,91%
TOTAL	8731	45,7%	10369	54,28%	19100	100%

En la **Tabla 5** se refleja el porcentaje de infectados en la población de Bilbao comparado con el total de la población de Bilbao de su mismo grupo de edad y sexo. Podemos observar cómo el 5,25% de los hombres de Bilbao ha sido infectado, mientras que el 5,68% de las mujeres bilbaínas se ha infectado por SARS CoV-2. Dentro de cada subgrupo de edad en el que hay una mayor incidencia de infección es el subgrupo de ≥ 90 años (19,29%) y el que menos el de 70-79 años (3,4%) junto al de 0-9 años (3,65%).

Tabla 5: Porcentaje de población de Bilbao infectada por SARS CoV-2 por grupos de edad y sexo.

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
0 – 9 años	3,47 %	3,84 %	3,65 %
10 – 19 años	6,58 %	7,14 %	6,85 %
20 – 29 años	7,35 %	8,12 %	7,73 %
30 – 39 años	4,34 %	5,46 %	4,89 %
40 – 49 años	4,85 %	6,27 %	5,53 %
50 – 59 años	5,46 %	5,62 %	5,54 %
60 – 69 años	4,68 %	4,02 %	4,32 %
70 – 79 años	4,13 %	2,89 %	3,4 %
80 – 89 años	6,99 %	6,33 %	6,56 %
≥ 90 años	21,03 %	18,79 %	19,29 %
TOTAL	5,25 %	5,68 %	5,48 %

5.2.3. Población de Bilbao ≥ 50 años

Nuestra muestra BCG, como corresponde a la prevalencia etaria de los cánceres vesicales no músculo infiltrante está compuesta por pacientes ≥ 50 años. Es por esto que procedemos al análisis de datos de la población de Bilbao ≥ 50 años para así tener poblaciones comparables. En la **Tabla 6** analizamos este subgrupo. Podemos observar que hay un total de 149222 habitantes ≥ 50 años, de los cuales, 64090 (42,95%) son hombres y 85132 mujeres (57,05%). Además, como es de esperar, la población sigue un curso descendente con respecto al aumento de edad, siendo el grupo de 50 a 59 años el más numeroso (33,58 %) y el grupo de ≥ 90 años el menor (2,59 %).

Tabla 6: Población Bilbao \geq 50 años divididas por edad y sexo.

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%
50-59 años	23650	15,84%	26466	17,73%	50116	33,58%
60-69 años	17935	12,01%	21435	14,36%	39370	26,38%
70-79 años	13813	9,25%	19782	13,25%	33595	22,51%
80-89 años	7822	5,24%	14447	9,68%	22269	14,92%
\geq90 años	870	0,58%	3002	2,01%	3872	2,59%
TOTAL	64090	42,95%	85132	57,05%	149222	100%

5.2.4. Población de Bilbao \geq 50 años infectada por SARS CoV-2

Así mismo, en la **Tabla 7** estudiamos el número de personas \geq 50 años infectada en la población de Bilbao, siendo esta de un total de 7831, de los cuales, 3431 son hombres (43,81%) y 4400 son mujeres (56,18%). Como se muestra, el grupo con mayor porcentaje de infección entre los casos positivos \geq 50 años es el de personas entre 50 y 59 años, siguiendo un orden descendente con respecto a la edad.

Tabla 7: Población Bilbao \geq 50 años infectada por SARS CoV-2 durante el año 2020. Por edad y sexo.

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%
50-59 años	1291	16,48%	1487	18,98%	2778	35,47%
60-69 años	840	10,72%	861	10,99%	1701	21,72%
70-79 años	570	7,27%	573	7,32%	1143	14,59%
80-89 años	547	6,98%	915	11,68%	1462	18,67%

≥90 años	183	2,33%	564	7,2%	747	9,54%
TOTAL	3431	43,81%	4400	56,18%	7831	100%

Al comparar a la población de Bilbao ≥ 50 años infectada en Bilbao respecto al total de la población ≥ 50 años de su mismo grupo de edad y sexo como aparece en la **Tabla 8**, podemos ver cómo el 5,35% de los hombres ≥ 50 años de Bilbao y el 5,17% de las mujeres ≥ 50 años han sido infectados. Una vez podemos ver como el subgrupo de edad más afectado es el de personas ≥ 90 años.

Tabla 8: Población Bilbao ≥ 50 años infectada por SARS CoV-2 durante el año 2020 respecto al total de población de Bilbao ≥ 50 años de su mismo grupo de edad y sexo.

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
50 – 59 años	5,46 %	5,62 %	5,54 %
60 – 69 años	4,68 %	4,02 %	4,32 %
70 – 79 años	4,13 %	2,89 %	3,4 %
80 – 89 años	6,99 %	6,33 %	6,56 %
≥ 90 años	21,03 %	18,78 %	19,29 %
TOTAL	5,35 %	5,17 %	5,25 %

5.3. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE NUESTRA MUESTRA DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BCG INTRAVESICAL INFECTADOS POR SARS CoV-2

En la **Tabla 9** podemos ver que en total 3 pacientes de nuestra muestra (2,56%) fueron infectados por SARS CoV-2, todos hombres y ninguna mujer. El grupo con mayor

número de infectados es el de varones de 70 – 79 años con 2 infectados (1,7%), seguido del grupo de 80 – 89 años con 1 infectados (0,85%). En los grupos de 50 – 59 años, 60 – 69 años y ≥ 90 años no se ha infectado nadie.

Tabla 9: Pacientes infectados por SARS CoV-2 en la muestra BCG. Números absolutos y porcentajes respecto al total de la muestra BCG no infectada.

	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%	ABSOLUTO	%
50-59 años	0	0%	0	0%	0	0%
60-69 años	0	0%	0	0%	0	0%
70-79 años	2	1,7%	0	0%	2	1,7%
80-89 años	1	0,85%	0	0%	1	0,85%
≥ 90 años	0	0%	0	0%	0	0%
TOTAL	3	2,56%	0	0%	3	2,56%

En la **Tabla 10** comparamos a los infectados en la muestra BCG con respecto al total de la muestra de su mismo grupo de edad y sexo. Del grupo de edad 70 – 79 años el 4,16% ha sido infectado, lo mismo con el grupo de edad 80 – 89 años (4,16%).

Tabla 10: Infectados por SARS CoV-2 en la muestra BCG respecto al total de infectados en la muestra BCG de su mismo grupo de edad y sexo.

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
50 – 59 años	0	0	0
60 – 69 años	0	0	0
70 – 79 años	4,44 %	0	4,16 %

80 – 89 años	5,26 %	0	4,16 %
≥ 90 años	0	0	0

En resumen, vemos que en la muestra BCG el porcentaje de contagios ha sido de un 2,56%, mientras que en la población de Bilbao ≥ 50 años es de un 5,24%.

Por otra parte, en la población de Bilbao hay mayor número de mujeres infectadas que hombres. En cambio, en la muestra BCG solo se han infectado hombres.

Al comparar la incidencia de infección por SARS CoV-2 en nuestro grupo de pacientes en tratamiento con BCG intravesical con la incidencia de infección en la población de Bilbao ≥ 50 años, obtenemos un p valor de 0,1933 en el test de chi cuadrado, por lo tanto, no es estadísticamente significativo y no podemos rechazar la hipótesis nula. Es decir, no existen diferencias entre la incidencia de infección por SARS CoV-2 en nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical y la incidencia de infección por SARS CoV-2 en la población de Bilbao ≥ 50 años.

5.4. DESCRIPCIÓN DE PACIENTES INGRESADOS EN PLANTA POR SARS CoV-2 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO EN AMBAS POBLACIONES

Analizamos los datos de ingresos en el Hospital Universitario Basurto que recoge pacientes tanto de nuestra muestra con BCG como de la población de Bilbao. Con esto podemos comprobar si existe protección en cuanto a la severidad de la infección.

En primer lugar, analizamos los ingresos en planta para analizar la severidad moderada de la enfermedad COVID-19. En la **Tabla 11** podemos comparar ambas poblaciones. El porcentaje de ingresos en la población de Bilbao con respecto al total de la población es de un 0,86%, mientras que en la muestra BCG respecto al total de la muestra es de un 2,56%. Por lo tanto, hay más porcentaje de ingresados en la muestra comparado con la población general.

En esta misma tabla también está reflejado el porcentaje de ingresos en la población de Bilbao comparado con el número de infectados en la población bilbaína que es de

un 15,63%. En cambio, en la muestra BCG, el porcentaje de ingresos es de un 100%, es decir, todas las personas infectadas han requerido ingreso hospitalario.

Tabla 11: Comparación ingresos por COVID-19 en planta del Hospital Universitario Basurto en la muestra BCG y población de Bilbao. Durante el año 2020. Comparación entre ambas poblaciones.

Ingresos / total población Bilbao	2986 / 348440	0,86 %
Ingresos / total población Bilbao infectada	2986 / 19100	15,63 %
Ingresos muestra BCG / total muestra BCG	3 / 117	2,56 %
Ingresos muestra BCG / Total infectados muestra BCG	3 / 3	100 %

Para hacer el análisis estadístico, hemos comparado con el total de la población de Bilbao en vez de únicamente con la población de Bilbao ≥ 50 años debido a que no disponemos de datos de ingresos en el hospital por edad. El resultado obtenido es que no hay significancia estadística (Test exacto de Fisher, valor $p=0,16$), por lo tanto, no existen diferencias entre la incidencia de ingresos por COVID-19 en nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical y la población de Bilbao.

5.5. DESCRIPCIÓN DE PACIENTES INGRESADOS EN UCI EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO BASURTO EN AMBAS POBLACIONES

Para poder analizar si existe protección frente a la enfermedad clínica severa analizamos el número de ingresos en la UCI del Hospital Universitario Basurto. En la **Tabla 12** observamos como el porcentaje de ingresos en UCI de la población de Bilbao con respecto al total de la población es de un 0,075%. Sin embargo, si comparamos el

porcentaje de ingresos de UCI con respecto al total de la población de Bilbao infectada, esta cifra asciende a un 1,38%.

Por su parte, en la muestra BCG no ha habido ningún ingreso en UCI (0%).

Tabla 12: Ingresos por COVID-19 en UCI de la población de Bilbao y la muestra BCG. Durante el año 2020.
Comparación entre ambas poblaciones.

Ingresos UCI / total población Bilbao	264 / 348440	0,075 %
Ingresos UCI / total población Bilbao infectada	264 / 19100	1,38 %
Ingresos UCI muestra BCG / total muestra BCG	0 / 117	0 %
Ingresos UCI muestra BCG / total infectados muestra BCG	0 / 3	0 %

Para analizar si existen diferencias en cuanto a la incidencia de enfermedad de severidad crítica entre nuestro grupo de pacientes en tratamiento con BCG intravesical y la población de Bilbao, procedemos al análisis del número de ingresos en UCI en ambas poblaciones. Obtenemos un resultado que no es estadísticamente significativo (Test exacto de Fisher, valor $p=0,999$), por lo tanto, no existen diferencias en cuanto a la incidencia de enfermedad crítica por COVID-19 en nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical en comparación con la población de Bilbao.

Realizamos un último análisis en el que comparamos la incidencia de infección por SARS CoV-2 en nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical en función de si en ese momento estaban recibiendo tratamiento de inducción o de mantenimiento. Obtenemos que no existen diferencias estadísticamente significativas

(Test exacto de Fisher, valor $p=0,343$) en función de la fase de tratamiento en la que se encuentran.

Con esto podemos concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones en ninguna de las comparaciones realizadas.

6. DISCUSIÓN

Existe un gran interés actual en averiguar la relación entre la inmunoterapia proporcionada por la BCG y su efecto frente a la enfermedad COVID-19.

Se sabe que la vacuna con BCG al tener un mecanismo de acción que potencia la respuesta inmunitaria de tipo TH1 provoca una reducción de la respuesta de tipo TH2 (asociada a la hiper respuesta inmunitaria provocada por virus como sería el caso del SARS CoV-2) (8,19). Este hecho se pudo comprobar en un ensayo clínico en el cual se dividieron dos grupos al azar en el que uno recibió placebo y otro la vacuna BCG. Después todos los participantes recibieron una inyección intramuscular de la vacuna contra la influenza estacional. Aquellos pacientes que habían recibido la vacuna BCG obtuvieron una respuesta inmunitaria superior (medido a través de viremia y respuesta antiviral IL6 e Interferón-gamma) a aquellos que no la recibieron (8,22).

En otro ensayo clínico realizado en Sudáfrica que pretendía investigar el impacto de la vacuna BCG en la infección por *Micobacterium Tuberculosis* a través de la revacunación de adolescentes, se aleatorizaron dos grupos y a uno se le inyectó la vacuna BCG y al otro se le inyectó placebo. Se evaluó como objetivo secundario la seguridad de la vacuna registrando la incidencia de infecciones asociadas a su uso y se observó que hubo una reducción del 73% de infecciones del tracto respiratorio en comparación con las personas que no habían recibido la vacuna (8,23).

El ensayo clínico Whardhana (24) en Indonesia estudió la eficacia de la vacuna BCG evaluando la prevención de infección aguda del tracto respiratorio superior, el nivel de interferón gamma y de interleucina 10 en el grupo de BCG y placebo. Se observó una reducción significativa en el número de infecciones del tracto respiratorio en el grupo BCG en comparación con placebo.

Todos estos resultados son de un gran interés debido a que la vacunación con BCG al conllevar una disminución de la hiperactividad inmunitaria, puede reducir los síntomas

de la enfermedad provocada por el SARS CoV-2. Es por ello que se han diseñado ensayos clínicos que van a evaluar la respuesta clínica a la vacunación con BCG. Uno de ellos tiene como objetivo reducir el ingreso hospitalario de personas mayores de 60 años durante la pandemia (13). Otros tienen como población diana a los trabajadores de la salud y pretenden medir la reducción del absentismo laboral provocado por la COVID-19¹³ o su utilidad para reducir la infección o severidad de la misma. Estos son NCT04327206 (APOYO) (15) llevado a cabo en Australia, NCT04328441 (BCG - CORONA) (16) en los Países Bajos, NCT04348370 (BADAS) (17) en Estados Unidos y NCT04350931 en Egipto (18).

En nuestro estudio hemos analizado a pacientes del Hospital Universitario Basurto diagnosticados de cáncer vesical no músculo infiltrante que se encuentran en tratamiento con BCG intravesical como profilaxis de recidiva y progresión tumoral tras la extirpación del tumor por resección transuretral (RTU). Hemos seleccionado a estos pacientes debido a que están recibiendo un tratamiento de inducción seguido de uno de mantenimiento con BCG intravesical e interesa conocer si esta inmunoterapia con BCG intravesical ha podido influir de alguna manera en la incidencia de COVID-19.

Como se observa en el apartado de resultados, nuestra muestra está formada por un total de 117 pacientes, 94 hombres y 23 mujeres, y de estos solo 3 han sido infectados por el virus SARS CoV-2. Por lo tanto, la incidencia de infección por SARS CoV-2 de nuestro grupo de pacientes en tratamiento con BCG intravesical es de un 2,56%. Todos los infectados han sido hombres, dato que debemos analizar con cautela debido a que la mayoría de pacientes pertenecientes a nuestra muestra, como se corresponde con la incidencia de los cánceres de vejiga no músculo infiltrantes, son hombres (80,34%). Además, al analizar la incidencia de infección por grupos etarios, vemos que dos de los infectados se han dado en los pacientes con edad entre 70-79 años (1,7%), y el otro en pacientes entre 80-89 años (0,85%). No obstante, la muestra está formada mayoritariamente por personas entre 70-79 años, es por ello, que al analizar el porcentaje de infección dentro de cada subgrupo de edad vemos que la incidencia de infección es igual tanto en pacientes de 70-79 años como en los de 80-89 años (4,16%).

En la población de Bilbao el grupo de edad con mayor porcentaje de infección es el de personas entre 40-49 años, esto se puede deber a que se trata del grupo poblacional mayoritario. Cuando analizamos el número de infectados en Bilbao en cada subgrupo de edad con respecto a su mismo grupo de edad, es decir que porcentaje de infección hay dentro de cada grupo de edad, vemos que el grupo de edad que contiene un mayor número de infección es el de ≥ 90 años con un 19,29%, que se corresponde con lo observado a lo largo de la evolución de la pandemia en la que hemos podido comprobar la alta incidencia de infección en residencias de ancianos. Además, ha sido el grupo poblacional más afectado y con mayor incidencia de complicaciones y enfermedad severa.

Utilizamos la incidencia de infección por SARS CoV-2 en la población de Bilbao mayor o igual a 50 años (grupo de edad comparable al de nuestra muestra de pacientes) para compararla con la incidencia de nuestra muestra y así inferir si existen diferencias entre ambos grupos poblacionales. Sabemos que la población de Bilbao mayor o igual a 50 años está formada por 149222 habitantes y de estos se han infectado 7831, por lo tanto, la incidencia de infección por SARS CoV-2 de la población bilbaína mayor o igual a 50 años es de un 5,23%.

Aunque la incidencia de infección en la población de Bilbao es mayor que la incidencia de infección en nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical (5,23% vs 2,56%), al analizar estos datos para poder inferir resultados obtenemos que las diferencias no son estadísticamente significativas y por lo tanto no se puede concluir que el grupo de pacientes en tratamiento con BCG intravesical presente diferencias en cuanto a incidencia de infección por SARS CoV-2 en comparación con la población de Bilbao. Aparentemente, la instilación con BCG intravesical no parece influir en la incidencia de infección por SARS CoV-2, tanto negativa como positivamente.

En el estudio ecológico de Brooks (8) extrapolaron datos de las tasas brutas de infección por SARS CoV-2 entre diferentes países con vacunación activa de BCG frente a los que no. El resultado observado calculado en incidencia diaria de COVID-19 fue de 0,8/millón en países con un programa de vacunación activa en comparación con 34,8/millón en países sin dicha vacunación.

Como objetivo secundario estudiamos si existe protección frente a la enfermedad por COVID-19 clínicamente moderada y severa. Para ello analizamos datos de ingresos en planta de hospitalización y número de ingresos en UCI.

Dentro de nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical se obtiene que los 3 infectados requirieron ingreso hospitalario. Por lo tanto, el 100% de los infectados padeció enfermedad moderada por COVID-19. Sin embargo, el porcentaje de ingresos dentro de nuestra muestra es de un 2,56%. No obstante, este dato se debe analizar teniendo en cuenta que son pacientes que ya de base están muy debilitados por su edad y patologías concomitantes, como se observa en la **Figura 1**, los hombres de nuestra muestra tienen al menos 2 comorbilidades.

El número de ingresos en la población de Bilbao es de 2986 y el total de habitantes en la población de Bilbao es de 348440, por lo tanto, el porcentaje de ingresos hospitalarios en la población de Bilbao es de un 0,86%. Comparando la incidencia de ingresos entre nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical (2,56%) y la población de Bilbao (0,86%) podemos observar que hay una mayor incidencia de ingresos en nuestra muestra. Sin embargo, al inferir estos resultados a través del análisis estadístico comprobamos que no es estadísticamente significativo. Con esto podemos concluir que no existen diferencias en la incidencia de enfermedad clínica moderada por COVID-19 entre ambos grupos poblacionales.

Además, debemos tener en cuenta que solo hemos conseguido datos generales de ingresos hospitalarios en el Hospital Universitario Basurto sin diferenciar por edades, por lo tanto, el grupo de población de Bilbao ingresada probablemente no sea de características totalmente comparables a nuestra muestra en cuanto a edad.

Analizamos la incidencia de enfermedad clínica severa por COVID-19, con datos de ingresos en la UCI del Hospital Universitario Basurto. En nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical no ha habido ningún ingreso en UCI. En cambio, el porcentaje de ingresos en UCI de la población de Bilbao es de un 0,075% respecto al total de la población y de un 1,38% respecto al total de la población de Bilbao infectada. Con esto, podemos ver como la incidencia de ingresos en UCI de la población de Bilbao (0,075%) es claramente superior a la incidencia de ingresos en UCI de nuestra muestra (0%). Sin embargo, al comparar estos resultados obtenemos

que no es estadísticamente significativo, por lo que no podemos concluir que existan diferencias en cuanto a la incidencia de enfermedad clínica severa por COVID-19 entre ambos grupos de población.

Al analizar nuestra muestra de pacientes y sus comorbilidades, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a su número. Es el grupo de hombres el que presenta un mayor número de comorbilidades y en nuestra muestra solo se han infectado hombres. Sabemos que las comorbilidades de los pacientes afectan a la severidad de los síntomas de la COVID-19. Este hecho ha podido influir en nuestros pacientes para que la severidad haya sido moderada, habiendo tenido todos ellos ingreso hospitalario, aunque ninguno en la UCI.

Dentro de nuestra muestra de pacientes con cáncer vesical no músculo infiltrante en tratamiento con BCG intravesical sabemos que no todos los pacientes se encuentran al mismo nivel de tratamiento debido a que existen diferentes fases de tratamiento, primero está la fase de inducción con una dosis de BCG intravesical semanal durante 6 semanas, seguida de una fase de mantenimiento con tres instilaciones (una cada tres semanas) a los 3, 6 y 12 meses del primer ciclo de inducción. Se sabe que los pacientes que se encuentran en una fase de mantenimiento están más protegidos que los que se encuentran en una fase de inducción debido a que han recibido más dosis de BCG intravesical y por lo tanto tienen más probabilidad de haber desarrollado ya una inmunidad entrenada. En nuestra muestra, siete pacientes se encuentran en tratamiento de inducción (5.98%) y el resto, 110, con tratamiento de mantenimiento (94.02%). De los tres pacientes infectados, dos se encontraban en tratamiento de inducción y uno en tratamiento de mantenimiento. Por lo tanto, vemos que efectivamente la mayoría de pacientes infectados en nuestra muestra se encontraba en tratamiento con BCG intravesical de inducción, por lo que habían recibido menos dosis de BCG que el resto. No obstante, este resultado no es estadísticamente significativo por lo que no podemos afirmar que existan diferencias en la incidencia de enfermedad COVID-19 dentro de los pacientes de nuestra muestra en función de si se encontraban en tratamiento con BCG intravesical de inducción o de mantenimiento.

Con todo esto, podemos concluir que no existen diferencias en la incidencia de enfermedad COVID-19 entre nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG

intravesical y la población de Bilbao. Quizás necesitemos un grupo mayor de pacientes en tratamiento intravesical con BCG para poder sacar conclusiones.

6.1. LIMITACIONES DE LA COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL DE BILBAO

Este estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, retrospectivo y con un número limitado de pacientes. En segundo lugar, no se puede descartar que las personas de nuestro estudio, personas diagnosticadas de cáncer y sus allegados, hayan sido más precavidas y con lo cual hayan aplicado de manera más eficaz las recomendaciones de aislamiento y protección frente a la infección por SARS CoV-2 que el conjunto de la población de Bilbao que no se percibía como población "a riesgo" de enfermedad grave por COVID-19. Es por ello posible que las personas tratadas con BCG en este estudio, al tener el factor de riesgo cáncer hayan estado menos expuestas a contagiarse de SARS CoV-2.

Futuros estudios podrían comparar la incidencia de infección por SARS CoV-2 en nuestros pacientes con la de otras personas no tratadas con BCG que también presenten una enfermedad considerada de riesgo para enfermedad grave COVID-19 como por ejemplo otro tipo de cáncer, en quienes se supone que hayan sido igualmente precavidas y con similar riesgo de contagiarse de COVID-19 que las personas de nuestro estudio.

Por otro lado, mientras que todos los pacientes de nuestro estudio sí han sido analizados para saber si habían sido infectados por SARS CoV-2, la estimación de la incidencia de infección en la población de Bilbao puede estar infradiagnosticada, por las siguientes razones:

- Muchos casos han sido asintomáticos o con síntomas leves por lo que no se les han realizado pruebas de detección de infección activa (PDIA).
- En las primeras semanas de la pandemia no se disponía de PDIA y solo se realizaban las pruebas a personas que ingresaban en el hospital.

La falta de datos desglosados por edad sobre los ingresos hospitalarios en planta y UCI de la población de Bilbao ha conllevado probablemente a una infraestimación del riesgo real de ingresos hospitalarios o en UCI en la población de Bilbao mayor o igual

a 50 años, que es con la que habría que haber realizado la comparación de los ingresos hospitalarios en planta y UCI. Es sabido que, en personas más jóvenes, menores de 50 años, infectadas por COVID-19, el riesgo de que evolucionen a enfermedad grave y que por lo tanto acaben ingresadas y/o en la UCI es mucho menor que en personas mayores o igual a 50 años.

7. CONCLUSIONES

La actual evidencia científica avala el efecto inmunoprotector de la vacuna BCG frente a infecciones respiratorias entre ellas probablemente el SARS CoV-2, por lo que se debe seguir investigando en este campo

En nuestro estudio, a pesar del menor número de infecciones entre la población con tratamiento de BCG intravesical como tratamiento adyuvante para el cáncer de vejiga no músculo infiltrante y de no haber tenido que ingresar en UCI ninguno de los pacientes infectados, llegamos a la conclusión de que no existen diferencias en cuanto a la incidencia de infección ni distintos grados de severidad de enfermedad COVID-19 entre nuestra muestra de pacientes en tratamiento con BCG intravesical y la población de Bilbao. Es por ello, que no podemos concluir que el tratamiento con BCG intravesical aporte algún tipo de protección/desprotección frente a la infección por SARS CoV-2.

Hay que tener en cuenta que hemos realizado un estudio observacional y la mejor evidencia científica acerca del efecto de la BCG sobre la enfermedad por SARS CoV-2 la obtendremos con los ensayos clínicos que aún siguen en marcha.

Actualmente ya se ha conseguido desarrollar varias vacunas eficaces frente a la enfermedad COVID-19 por lo que este campo de investigación podría perder interés. A pesar de esto, nos sirve para estar preparados frente a futuras situaciones como la pandemia vivida en el año 2020 y tener así una herramienta eficaz que sirva de puente para otras situaciones de emergencia sanitaria.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. España: SEOM; 2020 [consulta,

- 20/10/2020]. Las cifras del cáncer en España 2020; [36 páginas]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras del cancer 2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
2. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. España: SEOM; 2020 [consulta, 20/10/2020]. Cáncer de vejiga; [aproximadamente 12 pantallas]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/vejiga?showall=1>
3. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2017 [consulta, 20/10/2020];3:17022. Disponilbe en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201722>
4. Jones JS, Larchain WA. Cáncer de Vejiga que no invade el músculo (Ta, T1 y CIS). En: Kavoussi LR, Partin AW, Novick AC, Peters CA, editors. Campbell Walsh Urología. Vol 3. 3a ed. México: D.F. Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 622-641
5. Kawai K, Miyazaki J, Joraku A, Nishiyama H, Akaza H. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine. Cancer Sci [Internet]. 2013 [consulta, 20/10/2020]; 104(1):22-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657210/>
6. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician [Internet]. 2017 [consulta, 20/10/2020]; 96(8):507-514. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2017/1015/p507.html>
7. Veeratterapillay R, Heer R, Johnson MI, Persad R, Bach C. High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer-Therapy Options During Intravesical BCG Shortage. Curr Urol Rep [Internet]. 2016 [consulta 20/10/2020]; 17(9):68. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11934-016-0625-z>
8. Brooks NA, Narayan V, Hegarty PK, Zafirakis H, Han X, et al.. The role of the urologist, BCG vaccine administration, and SARS-CoV-2: An overview. BJUI Compass [Internet]. 2020 [consulta 17/09/2020]; 1(3):87–92. Disponible: <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bco2.21>
9. Johns Hopkins University Medicine. [Internet]. Maryland; 2021 [consulta

15/04/2021]. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center; [aproximadamente 1 pantalla]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

10. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

11. Gursel, M, Gursel, I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of SARS-CoV-2 pandemic? Allergy [Internet]. 2020 [consulta 17/09/2020]; 75(7): 1815-1819. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14345>

12. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. Physiol Genomics [Internet]. 2020 [consulta 20/09/2020]; 52(11):549-557. Disponible en: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiolgenomics.00089.2020?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

13. Ten Doesschate T, Moorlag SJCFM, Van Der Vaart TW, Taks E, Debisarun P, Ten Oever J, et al. Two Randomized Controlled Trials of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination to reduce absenteeism among health care workers and hospital admission by elderly persons during the COVID-19 pandemic: A structured summary of the study protocols for two randomised controlled trials. Trials [Internet]. 2020 [consulta 2/11/2020]; 21(1):481. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04389-w>

14. Junqueira-Kipnis, A.P., dos Anjos, L.R.B., Barbosa, L.C.d.. BCG revaccination of health workers in Brazil to improve innate immune responses against COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials [Internet]. 2020 [consulta 2/11/2020]; 21:881. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04822-0#citeas>

15. Curtis N. BCG Vaccination to Protect Healthcare Workers Against COVID-19 (BRACE). Murdoch Children's Research Institute [Internet]. 2020 [consulta 12/12/2020]. NCT04327206. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>

16. Bonten MJM. Reducing Health Care Workers Absenteeism in Covid-19 Pandemic Through BCG Vaccine BCG-CORONA). UMC Utrecht [Internet]. 2020 [consulta 12/12/2020]. NCT04328441. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>
17. Cirillo JD, DiNardo A, Kamat AM, Arditi M. BCG Vaccine for Health Care Workers as Defense Against COVID 19 (BADAS). Texas A&M University [Internet]. 2020 [consulta 12/12/2020]. NCT04348370. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04348370>
18. Hassan I, Ebeid FSE. Application of BCG Vaccine for Immune-prophylaxis Among Egyptian Healthcare Workers During the Pandemic of COVID-19. Ain Shams University [Internet]. 2020 [consulta 12/12/2020]. NCT04350931. Disponible en : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04350931>
19. 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 [Internet]. 2020 [consulta 20/09/2020]; 23(1):89-100. Disponible en : [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(17\)30546-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312817305462%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(17)30546-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312817305462%3Fshowall%3Dtrue)
20. Taniguchi K, Koga S, Nishikido M, Yamashita S, Sakuragi T, Kanetake H, et al. Systemic immune response after intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin (BCG) for superficial bladder cancer. Clin Exp Immunol. 1999 Jan [consulta 17/09/2020];115(1):131-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2249.1999.00756.x?sid=nlm%3Apubmed>
21. Euskal Estatistika Erakundea/Instituto Vasco de Estadística. EUSTAT. 2020 [consulta 7/01/2021]. Bilbao [aproximadamente 1 pantalla]. Disponible en : https://www.eustat.eus/municipal/datos_estadisticos/bilbao_c.html
22. 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* [Internet]. 2020 [consulta 20/11/2020]; 183(2): 315-323. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31139-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420311399%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31139-9?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420311399%3Fshowall%3Dtrue)

23. Nemes E, Geldenhuys H, Rozot V, Rutkowski KT, Ratangee F, Bilek N, et al. Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [consulta 20/11/2020]; 379:138-149. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714021>

24. Wardhana, Datau EA, Sultana A, Mandang VV, Jim E. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. *Acta Med Indones* [Internet]. 2011 [consulta 20/10/2020]; 43(3):185-90. Disponible en: <http://www.inaactamedica.org/archives/2011/21979284.pdf>