

100 años después de la BCG, vacunas vivas atenuadas frente a la tuberculosis

100 years after BCG, live attenuated vaccines against tuberculosis

Milena Thais Freire Bravo¹ (mfreire3984@uta.edu.ec) (<https://orcid.org/0000-0003-0700-0452>)

Gabriela Echeverría Valencia² (gecheverria@uta.edu.ec) (<https://orcid.org/0000-0003-3742-7254>)

Resumen

Durante más de un siglo, se ha utilizado la vacuna BCG, derivada de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* conocida como bacilo de Calmette-Guérin, para prevenir la tuberculosis. A pesar de su uso extendido, la eficacia de la vacuna BCG es variable, y su protección es transitoria. El objetivo de este artículo es recopilar información sobre la viabilidad y eficacia de nuevas vacunas vivas atenuadas como alternativas a la vacuna BCG en la prevención de la tuberculosis. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de alcance descriptivo, utilizando artículos especializados en temas médicos, de enfermería y epidemiología de los últimos dos años (2022-2023), la búsqueda se realizó de manera autónoma en diversas bases de datos. En los ensayos clínicos y estudios preclínicos, diversas vacunas vivas atenuadas, inactivadas y de subunidades/adyuvantes han mostrado potencial para mejorar la inmunogenicidad y la protección contra la tuberculosis. Vacunas como MTBVAC y RUTI están en diferentes fases de desarrollo clínico, mientras que otras, como M72/AS01E y H56, están en fases avanzadas de prueba. Se concluye que, la tuberculosis incluye enfoques innovadores como vacunas subunitarias, recombinantes y de células enteras, con avances en el uso de adyuvantes y vectores virales para mejorar la respuesta inmune. A pesar del progreso significativo, es crucial desarrollar vacunas más eficaces para adultos y optimizar combinaciones vacunales, abordando la variabilidad genética de las cepas y diferencias inmunológicas entre poblaciones.

Palabras clave: bacillus Calmette-Guérin, BCG, Bacille de Koch, *M. tuberculosis*, vacunas atenuadas.

Abstract

For more than a century, the BCG vaccine, derived from an attenuated strain of *Mycobacterium bovis* known as bacillus Calmette-Guérin, has been used to prevent tuberculosis. Despite its widespread use, the efficacy of the BCG vaccine is variable, and its protection is transient. The aim of this article is to gather information on the feasibility and efficacy of new live attenuated vaccines as alternatives to BCG vaccine in

¹ Estudiante de la carrera Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

² Doctor en Ciencias Bioquímicas. Magister en Biotecnología. Docente. Tutora de la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

the prevention of tuberculosis. A literature review of descriptive scope was carried out, using articles specialized in medical, nursing and epidemiology topics from the last two years (2022-2023), the search was performed autonomously in various databases. In clinical trials and preclinical studies, various live attenuated, inactivated and subunit/adjuvanted vaccines have shown potential for improved immunogenicity and protection against tuberculosis. Vaccines such as MTBVAC and RUTI are in various stages of clinical development, while others, such as M72/AS01E and H56, are in advanced stages of testing. It is concluded that, TB includes innovative approaches such as subunit, recombinant and whole-cell vaccines, with advances in the use of adjuvants and viral vectors to enhance the immune response. Despite significant progress, it is crucial to develop more effective vaccines for adults and to optimize vaccine combinations, addressing genetic variability of strains and immunological differences between populations.

Key words: bacillus Calmette-Guérin, BCG, Bacille de Koch, M. tuberculosis, attenuated vaccines.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (2023) la Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa y una de las principales causas de mortalidad global (Dhamnetiya et al., 2021). Antes de la pandemia de COVID-19, la TB era reconocida como la enfermedad más letal provocada por un único agente infeccioso, superando incluso al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). La TB es causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, este microorganismo patógeno es altamente especializado y afecta principalmente a los pulmones, aunque también puede afectar a otros órganos del cuerpo en lo que se conoce como tuberculosis extrapulmonar (Organización Panamericana de la Salud, 2020).

Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (2023) indica que en el año 2022, 1,3 millones de habitantes fallecieron a causa de TB, en este mismo año su incidencia fue de 10,6 millones a nivel mundial. Se observó una mayor prevalencia del sexo masculino (5,8 millones), frente al sexo femenino y niños con 1,3 millones de individuos (Sultana et al., 2021). La TB multirresistente es una problemática a escala mundial, puesto que solo dos de cada cinco casos tuvieron acceso a un tratamiento en este año. A pesar de su alta incidencia, las estrategias sanitarias tomadas en los diferentes niveles de atención han permitido salvaguardar la integridad de 75 millones de habitantes desde el año 2000 (Organización Panamericana de la Salud, 2022).

En el contexto de las Américas, la TB se mantiene como una problemática sanitaria en el año 2019, puesto que, durante estos doce meses, se estimó una incidencia de 290.000 nuevos casos en las diferentes formas en las que se presenta la enfermedad. El COVID-19 ha revertido los avances alcanzados en la Estrategia Fin de la TB: en el 2020 hubo 3000 muertes por TB más que en el 2019 y la incidencia aumentó levemente. No obstante, se evidenciaron avances en la introducción y expansión de las pruebas moleculares rápidas En cuanto a la tasa de mortalidad de la región fue de

35.000, de las cuales, 11.000 se debieron a coinfección por VIH (Ministerio de Salud Pública de Ecuador, 2018).

La tuberculosis se transmite a través de gotitas de aerosol que contienen *M. tuberculosis*, expulsadas por pacientes con tuberculosis activa al toser y/o estornudar (Organización Mundial de la Salud, 2022; Organización Panamericana de Salud, 2021). Una vez inhaladas por un nuevo huésped, las bacterias viajan a través del tracto respiratorio hasta llegar a los pulmones. En esta etapa, el sistema inmunológico innato del huésped actúa para controlar la infección, con los macrófagos alveolares internalizando los bacilos tuberculosos. Si los macrófagos no logran destruir los bacilos, estos se multiplican intracelularmente, son liberados y fagocitados por otros macrófagos alveolares, dando lugar a un ciclo continuo (Baquero et al., 2023).

Los linfocitos son reclutados en el sitio de la infección, formando una acumulación de células inmunes que intentan controlar las bacterias y limitar su multiplicación. En esta fase, el huésped puede permanecer asintomático, y las bacterias de la tuberculosis pueden ser eliminadas por completo o entrar en un estado de latencia dentro del granuloma (Alarcón y Mogollón, 2021). Sin embargo, en casos de inmunosupresión, la enfermedad puede progresar rápidamente a tuberculosis activa, manifestando síntomas clínicos. Los granulomas en TB son agregados organizados de células inmunes que circundan un foco de tejido infectado, están formados por fagocitos mononucleares inmaduros rodeados por células efectoras como los linfocitos CD4+ y CD8+ (Meintjes et al., 2019).

La entrada de *M. tuberculosis* en los alvéolos desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas, conocidas como primoinfección tuberculosa. Inicialmente, se forma un foco de alveolitis exudativa, donde los macrófagos intentan eliminar las micobacterias. Si la invasión no es extensa, esta fase local puede estabilizarse sin progresar. Sin embargo, si la infección se propaga a través de las vías linfáticas intrapulmonares hacia los ganglios regionales traqueales o mediastínicos, se establece el complejo bipolar, que comprende un foco pulmonar y adenopatías. En esta etapa, es común que se produzcan pequeñas diseminaciones bacilares por vía hematogena hacia los segmentos apicales pulmonares, riñones, hígado y huesos (Taye et al., 2021).

En 2020, se estimaron 9,9 millones (127/100.000) de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo. La mayoría de los casos nuevos ocurrieron en el sudeste asiático (43%), África (25%) y el Pacífico occidental (18%). La incidencia de casos varía ampliamente según el país, la edad, el sexo y el estado socioeconómico. En 2020, dos tercios de los nuevos casos ocurrieron en 8 países; la mayoría se produjo en India (26%), seguida de Indonesia (8,4%), China (8,5%), Filipinas (6,0%), Pakistán (5,8%), Nigeria (4,6%) y el Sur África (3,3%) (Dhamnetiya et al., 2021). Algunos países, como Corea del Norte, Mozambique, Filipinas y Sudáfrica, tuvieron incidencia por encima de 500/100.000 (Campins y Moraga, 2020).

En 2021, en los Estados Unidos se informaron 7860 nuevos casos de tuberculosis a la CDC, con una tasa de casos de 2,4/100.000. Durante la pandemia de COVID-19 en

2020, hubo una disminución del 20% respecto de la tasa de 2019 (Asociación Española de Vacunología, 2024). Durante 2020, el 71% de los casos de tuberculosis en los Estados Unidos ocurrieron en pacientes nacidos fuera de los Estados Unidos en áreas con alta prevalencia. La tasa de tuberculosis personas no nacidas en los Estados Unidos (11,5/100.000) fue mucho mayor que la tasa entre los estadounidenses nativos (0,7/100.000 (Martin et al., 2018) El riesgo de tuberculosis se incrementa para las personas que viven en hacinamiento, como en refugios, geriátricos o correccionales. En esta población de alto riesgo, la incidencia de casos puede ser similar a la de las personas que viven en partes del mundo con mayor volumen de casos.

La gestión de los casos de tuberculosis con alta resistencia a los fármacos ha resultado en resultados menos alentadores, incluidas elevadas tasas de mortalidad, particularmente en pacientes coinfectados con VIH, este panorama persiste a pesar de la administración de terapias antirretrovirales (Pedersen et al., 2023). El tratamiento de la tuberculosis multirresistente implica medicamentos más costosos, prolongados y con mayores efectos secundarios en comparación con la tuberculosis sensible a los fármacos, esta situación conlleva a un deficiente cumplimiento del tratamiento, aumentando la morbilidad, la mortalidad y el riesgo de desarrollar formas aún más resistentes de la enfermedad.

La OMS ha emitido recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los fármacos, incluyendo el uso de nuevos medicamentos y la implementación de esquemas de tratamiento más cortos para ciertos pacientes, aunque es temprano para evaluar completamente el impacto a largo plazo de estos cambios, estudios preliminares muestran resultados prometedores, como tasas de curación del 72,4% con un tratamiento estandarizado de 9 meses en países africanos, superando las obtenidas con tratamientos convencionales más prolongados (Sultana et al., 2021; Meintjes et al., 2019).

En relación con el objeto de estudio, la vacuna BCG representa una variante atenuada del *M. bovis*, agente causal de la tuberculosis en bovinos, la cual fue desarrollada entre 1908 y 1921 por Albert Calmette y Camille Guérin (Meintjes et al., 2019). Según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador, en el año 2018 se diagnosticaron 6.094 nuevos casos de tuberculosis, lo que representa una incidencia de 34,53 por cada 100.000 habitantes (Organización Panamericana de la Salud, 2022). Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (2022) informa que para el año 2022, en Ecuador se registraron 8.200 nuevos casos de tuberculosis, con una incidencia de 45 por cada 100.000 habitantes, en el ámbito provincial, se destaca que, en 2018, el 55,03% de los casos de TB se concentraron en la provincia del Guayas, seguido de El Oro con un 7,28% y Los Ríos con un 6,02% (Organización Panamericana de la Salud, 2022).

La vacuna BCG se obtuvo mediante el subcultivo repetido de una cepa de *M. bovis* y fue introducida en la clínica en 1921, administrándose oralmente a un bebé, quien no experimentó efectos adversos ni desarrolló tuberculosis. La elección de la vía oral se basó en la consideración del tracto gastrointestinal como una de las vías principales de

infección tuberculosa en lactantes, sin embargo, es importante tener en cuenta que la tuberculosis también puede ser adquirida por otras vías, como la vía respiratoria, siendo esta una de las formas más comunes de contagio en la población general (Meintjes et al., 2019). Entre los años 1921 y 1926, más de 50,000 niños recibieron la vacuna BCG, registrándose una tasa de mortalidad del 1.8%. Esta cifra contrasta con la alta tasa de mortalidad superior al 25% observada en niños que no fueron vacunados, lo que demuestra la eficacia de la vacuna BCG en la reducción de la mortalidad infantil asociada a la tuberculosis (Orozco et al., 2023).

En este orden de ideas, Cho et al. (2021) mencionan que la respuesta inmune adaptativa desencadenada por la vacunación con BCG puede generar una reacción robusta en el organismo, aunque esta respuesta no es suficiente para conferir una resistencia prolongada contra la infección por *M. tuberculosis*. Este fenómeno se explica por tres razones principales; en primer lugar, la inmunidad celular juega un papel fundamental en la defensa contra la infección y aunque la respuesta inmune tipo Th1 inducida por la vacunación BCG es bastante sólida, se ve inhibida por las respuestas Th2 y Treg. Además, las respuestas inmunes Th17 y CD8+ generadas por la vacuna BCG son limitadas (Organización Mundial de la Salud, 2022; Organización Panamericana de Salud, 2021).

En respuesta a los desafíos planteados por la tuberculosis, es imperativo desarrollar estrategias de vacunación que no solo aborden la inmunidad humoral, sino también a nivel celular, con el objetivo de generar respuestas inmunitarias de memoria más robustas y equilibradas. Esto es esencial para lograr una protección prolongada y efectiva contra *M. tuberculosis*. La investigación y el desarrollo de vacunas innovadoras son fundamentales para aumentar la eficacia y la durabilidad de la inmunización, avanzando hacia un control más efectivo de esta enfermedad a nivel global (Orozco et al., 2023). La exploración de vacunas vivas atenuadas experimentales surge como una vía para superar estas limitaciones y avanzar hacia estrategias de inmunización más efectivas en la prevención de la tuberculosis. Al analizar la epidemiología de la tuberculosis y la importancia de la vacunación en la salud pública, así como al comparar la efectividad de estas nuevas vacunas con la BCG. En la actualidad, existen varias vacunas experimentales en estudio, en fases avanzadas que tienen el objetivo de mejorar la eficacia y duración de vacunas existentes e incluso agregan antígenos que mejoran la respuesta inmune y confieren una mayor protección contra la enfermedad (Orozco et al., 2023).

Metodología

En el marco de esta investigación, se llevará a cabo un enfoque de tipo revisión sistemática, con el propósito de evaluar el panorama actual de las vacunas vivas atenuadas experimentales frente a la tuberculosis. Se utilizaron múltiples bases de datos, incluyendo PubMed, Redalyc, Scopus, Dialnet y Scielo, para recopilar información pertinente. Se emplearán las siguientes palabras clave en los buscadores bibliográficos: "vacunas vivas atenuadas", "vacunas experimentales", "M. tuberculosis",

"Bacille de Koch", "Bacillus Calmette-Guérin", "BCG".

Dentro de los criterios de inclusión, se encuentran; estudios de los últimos cinco años, desde el 2018 al 2023, estudios que abordaron vacunas vivas atenuadas experimentales para la tuberculosis y estudios en inglés y español. Dentro de los criterios de exclusión, se excluyeron estudios que no estén relacionados con las vacunas vivas atenuadas para la tuberculosis, investigaciones que no están actualizadas y estudios que no proporcionen datos relevantes sobre la eficacia o seguridad de las vacunas. La revisión sistemática se realizará respetando los estándares éticos establecidos para la investigación científica. Se citarán adecuadamente todas las fuentes utilizadas y se garantizará la confidencialidad y anonimato de los participantes en los estudios revisados.

Resultados

Las vacunas vivas atenuadas están actualmente contraindicadas en pacientes que reciben agentes inmunosupresores según los prospectos y directrices en Japón y otros países. Esta precaución se debe al riesgo potencial de que los patógenos atenuados en las vacunas puedan causar infecciones en personas con sistemas inmunitarios debilitados. Según Martín et al. (2021) se han notificado 2.091 vacunaciones con vacunas vivas atenuadas en pacientes que reciben inmunosupresores, distribuidas en 25 informes. De estos casos, solo 23 pacientes se infectaron con la cepa del virus utilizada en la vacuna, con 21 de esos casos atribuidos al virus de la varicela. Importante es destacar que no se han descrito complicaciones potencialmente mortales en estos informes.

Tabla 1

Vacunas vivas atenuadas, inactivadas y de subunidades/adyuvantes en ensayos clínicos

Vacuna	Tipo de vacuna	Fase
MTBVAC	Vida atenuada	Dos ensayos que reclutan para la fase 3
RUTI	Inactivado	Fase 2a aun no reclutando
Basado en M. Vaccae	Inactivado	Dos ensayos de fase 3
M. indicus pranii (MIP)	Inactivado	Dos ensayos de fase 3
M. smegmatis	Inactivado	Fase 1
DAR-901	Inactivado	Fase 2a
M72/AS01E	Subunidad/adyuvante	Fase 2b completada

H4:IC31 (AERAS 404)	Subunidad/adyuvante	Fase 2b
H56:IC31	Subunidad/adyuvante	Fase 2a en curso; Reclutamiento fase 2b.
ID93 + GLA-SE	Subunidad/adyuvante	Fase 2a
GamTBvac	Subunidad/adyuvante	Fase 2a
AEC/BCO2	Subunidad/adyuvante	Reclutamiento de la fase 1 completado; Fase 2b
Mtb72F/AS02	Subunidad/adyuvante	Fase 2b

Nota: Tomado de Levillain et al. (2020).

Tabla 2

Vacunas actuales en estudios preclínicos

Vacuna	Tipo de vacuna	Descripción
Cepa M. tuberculosis H37Rv Δ leuD Δ panCD	Vivir	Cepa utilizada como modelo de infección de tuberculosis en G. mellonella
H56: CAF01	Subunidad/Adyuvante	Estrategia de vacunación de cebado e inmunización por extracción de mucosas y análisis con absorción de H56/CAF01
H64: CAF01	Subunidad/Adyuvante	Vacuna de fusión de proteínas
CysVac2/AdVax	Subunidad/Adyuvante	CysVac2 contiene Ag85B y CysD; Promueve la generación de células T CD4 +.
BCG-PSN	Subunidad/Adyuvante	Inyección de polisacárido y ácido nucleico BCG
LT70	Subunidad/Adyuvante	Inmunidad humoral y celular inducida y mayor eficacia protectora que BCG
rBCG: LTAK63	recombinante	Vacuna subunitaria con adyuvante LTAK63; niveles

		más bajos de LTAK63 crearon una respuesta inmune más fuerte
rBCG(Δ)ais1/zmpl	recombinante	BCG recombinante
BCG-ZMPI	recombinante	Micobacteriana viva recombinante, que carece del gen zmp1
FnBPA+ (pValac: ESAT-6)	recombinante	vacuna de refuerzo BCG
M. smegmatis expresando Ag85B	recombinante	Estudio de bacterias recombinantes para evaluar la inmunogenicidad
ChAdOx/MVA EPI15	recombinante	recombinante viral
CMV-6Ag	recombinante	Contiene ESAT-6, Ag85A, Ag85B, Rv3407; Ap1733; Rv2626, Rpf A, Rpf C, Rpf D

Nota: Tomado de Moradi et al. (2023).

Para Keeley et al. (2023) la evidencia actual sugiere que, bajo ciertas condiciones inmunológicas, las vacunas vivas atenuadas pueden ser seguras y efectivas incluso en pacientes que reciben inmunosupresores. Esto abre la posibilidad de reconsiderar las actuales contraindicaciones y directrices. Sin embargo, para establecer una práctica clínica segura, es necesario reunir más evidencia e investigar más profundamente los criterios inmunológicos que determinan la seguridad del uso de estas vacunas en poblaciones inmunosuprimidas. Dependiendo de los resultados de futuras investigaciones, podría ser necesario revisar y actualizar los prospectos y pautas para el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunosuprimidos.

Las enfermedades infecciosas prevenibles mediante vacunas vivas atenuadas incluyen el sarampión, la rubéola, la varicela, las paperas, el rotavirus, la fiebre amarilla y la tuberculosis. Estas vacunas son esenciales para controlar y eliminar brotes de enfermedades que pueden tener consecuencias graves para la salud pública (Levillain et al., 2020). La evidencia actual sugiere que, bajo ciertas condiciones inmunológicas, las vacunas vivas atenuadas pueden ser seguras y efectivas incluso en pacientes que reciben inmunosupresores. No obstante, es necesario reunir más evidencia e investigar criterios inmunológicos adicionales para determinar de manera precisa las condiciones bajo las cuales estas vacunas pueden ser utilizadas de forma segura en esta población vulnerable (Moradi et al., 2023; Martín et al., 2021).

Dependiendo de los resultados de estas investigaciones, podría ser necesario revisar y actualizar los prospectos y las pautas para el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunosuprimidos, permitiendo así una protección adecuada contra

enfermedades infecciosas en estos individuos.

Discusión

Las modificaciones genómicas observadas en ciertas subcepas de BCG incluyen supresiones, duplicaciones y mutaciones puntuales. El estudio realizado por Cho et al. (2021) documentan duplicaciones y deleciones que ocurrieron antes de 1960, cuando se implementó la liofilización y se estandarizó el proceso de producción de la vacuna BCG. Aunque la vacunación masiva con BCG ha sido ampliamente adoptada como parte de los programas de inmunización infantil en muchos países, su implementación en la salud pública enfrenta desafíos significativos, entre estos se encuentran la variabilidad en la efectividad de la vacuna, la necesidad de dosis de refuerzo en la adolescencia y la dificultad para interpretar las pruebas diagnósticas de tuberculosis en individuos vacunados (Baquero et al., 2023; Alarcón y Mogollón, 2021).

Por su parte, Setiabudiawan et al. (2022) asegura que la vacunación es altamente eficaz, especialmente para prevenir las formas graves de tuberculosis (infección miliar y meníngea). La vacuna BCG disminuye fundamentalmente las formas meníngeas y miliares de tuberculosis primaria o formas complicadas de primo infección, que ocurren con mayor frecuencia entre la población infantil sin embargo, no influye de la misma forma en la disminución de la tuberculosis de re infección, ya que la aparición de ésta depende de la disminución de la resistencia en el organismo con la edad y otros factores (inmunodeficiencias, infecciones graves, alcoholismo, desnutrición) y de la exposición que tenga una persona a fuentes de infección en su ambiente familiar y social. Si un adulto vacunado, se expone a fuentes bacilíferas altamente contagiosas, es posible que pueda desarrollar tuberculosis de reinfección exógena a pesar de haber recibido la vacuna años antes (Khandelia et al., 2023).

Respuesta inmunitaria frente a la infección por M. tuberculosis

En el proceso de infección, diversas células como las células dendríticas (DC), neutrófilos, células epiteliales y macrófagos alveolares entran en contacto con *M. tuberculosis* cuando las microgotas son depositadas en los alvéolos distales del huésped (Morales y Balcells, 2019). Por otra parte, las comorbilidades vinculadas al sistema inmunológico pueden agravar la tuberculosis (TB) o precipitar la transición de las personas con infección latente a la TB activa (ATB) (Srivastava y Mukhopadhyay, 2023). La coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en individuos con infección latente aumenta el riesgo anual de TB del 5 al 10%, convirtiéndose en el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de la tuberculosis (Srivastava y Mukhopadhyay, 2023). La respuesta innata involucra la fagocitosis, donde los macrófagos, células inmunitarias clave, buscan fagocitar y destruir las bacterias de *M. tuberculosis*, aunque estas pueden resistir la destrucción intracelular y replicarse (Montoya y Salazar, 2024).

Vacunas frente a la tuberculosis

Las estrategias de vacunación clásicas buscan prevenir la enfermedad, y es lo que se

denomina vacunas profilácticas. En tuberculosis se han desarrollado dos estrategias para el desarrollo de vacunas preventivas: la primera buscaría potenciar la acción de la actual vacuna BCG reforzando su inmunidad, y la segunda, reemplazar a la actual vacuna BCG por una vacuna más eficaz (Romano et al., 2023). Dado que la mayor parte de la población de países endémicos de tuberculosis ha sido vacunada previamente con BCG al nacer, lo que se busca con las vacunas de refuerzo con antígenos de *M. tuberculosis* específicos es potenciar a BCG. Una de estas vacunas en ensayo clínico, DAR-901, se basa en una bacteria no tuberculosa inactivada por calor (Reshetnikov et al., 2024) Otras vacunas subunidades incluyen únicamente, uno o unos pocos antígenos proteicos, específicos de *M. tuberculosis* y son administradas en vectores virales, o bien están formulados con adyuvantes.

Vacunas subunitarias

Las vacunas subunitarias representan formulaciones que incorporan componentes específicos de patógenos en lugar de utilizar el organismo completo o sus formas atenuadas. La ID93+GLA-SE emplea fragmentos específicos de antígenos de *M. tuberculosis*, como RV1913, Rv2608, Rv3619 y Rv3620, formulados en GLA-SE, una emulsión de agua que contiene un agonista de TLR4 (Cao et al., 2021). Esta vacuna induce respuesta inmunitaria, destacando las células T CD4+ específicas de ID93 polifuncionales y elevadas respuestas de anticuerpos IgG1 e IgG3 a Rv1813 (Lin et al., 2023). Por otro lado, la vacuna H56: IC31 presenta antígenos como Ag85b, ESAT6 y Rv2660c, formulados con un agonista de TLR9 llamado IC31. La respuesta inmunitaria inducida por esta vacuna involucra células T CD4+ de memoria específicas de H56, que expresan diversas citocinas como TNF- α , IL-2 e IFN- γ (Kiong et al., 2022)

Vacunas Recombinantes

Las vacunas recombinantes son un tipo de vacuna que utiliza tecnología de ingeniería genética para introducir genes de un patógeno, o partes de esos genes, en un organismo huésped con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria protectora contra ese patógeno específico. Estos genes son seleccionados de manera que el organismo huésped pueda producir proteínas antigénicas del patógeno, desencadenando así una respuesta inmunológica (Wilkie et al., 2020). Estas vacunas se clasifican en vacunas micobacterianas vivas, bacterianas y virales vivas según el tipo de organismo utilizado para expresar los antígenos de *M. tuberculosis*. *M. bovis* BCG, *Mycobacterium vaccae* y *Mycobacterium smegmatis* se han utilizado como vectores en vacunas con micobacterias vivas. *M. bovis* BCG es especialmente popular como vector de expresión debido a su estabilidad, asequibilidad y capacidad para inducir respuesta inmunitaria inespecíficas (Gupta y Pellett, 2023).

El ensayo vacuno M72-AS01 desarrollado por GlaxoSmithKline y la International AIDS Vaccine Initiative, destinada a la prevención de tuberculosis, presenta resultados posteriores a tres años de seguimiento, se pudo evidenciar que, la eficacia a los 36 meses fue del 49.7%, teniendo en consideración que, en el protocolo 13/1626 vacunados y 26/1663 de placebo presentaron un cuadro de TB (Wilkie et al., 2020;

Gupta y Pellett, 2023). Sin embargo, el estudio de Scholl et al. (2023) concluyó que, es necesario una confirmación en estudios más amplios, de mayor duración y con segmentos de grupo etario más representativos. Sin embargo, se encuentra en marcha la fase tres que contará con 26000 individuos en más de 50 centros sanitarios de África y Sudeste asiático.

De manera similar, la vacuna atenuada frente a *M. tuberculosis* (MTBVAC) desarrollada por la Universidad de Zaragoza en el año 2019, a través de un ensayo clínico en 18 adultos y 36 neonatos en tres cohortes diferentes. Los resultados obtenidos aprueban un perfil aceptable de seguridad, lo que accede a continuar con ensayos que contentan un mayor número de individuos (Schwarz et al., 2020). Por lo tanto, la presente investigación se justifica en la necesidad de abordar las limitaciones y desafíos inherentes a la vacuna BCG, como se ha señalado en estudios previos, tales como la variabilidad en su eficacia y la presencia de cepas resistentes.

Vacunas de células enteras o fragmentadas o inactivadas

La investigación en vacunas contra la tuberculosis, enfocándose en células enteras o fragmentadas o inactivadas, es esencial para abordar la persistencia de la enfermedad y mejorar la limitada eficacia de las vacunas (BCG) (Taye et al., 2021). Aunque el BCG ha demostrado proteger a lactantes y niños, su eficacia en adultos varía, posiblemente debido a la pérdida de protección con el tiempo y la exposición previa a *M. tuberculosis* (Srivastava y Mukhopadhyay, 2023). Esto resalta la complejidad de comprender la inmunidad contra la tuberculosis, destacando la importancia de respuestas mediadas por células, como las células T CD4 de tipo Th1, e inmunidad humoral, especialmente la IgA (Schwarz et al., 2020).

La hipótesis plantea que la protección contra la tuberculosis puede requerir un desafío poli antigénico de células enteras, ejemplificado por estudios con SRL172 y la nueva vacuna DAR-901, derivada de SRL172. DAR-901, basada en un nuevo método de fabricación, ha demostrado seguridad e inmunogenicidad en ensayos de fase 1 y 2, siendo la única vacuna de células enteras inactivadas con eficacia demostrada en humanos. El desarrollo de DAR-901 como vacuna de refuerzo se está evaluando en un ensayo de fase 2b en adolescentes en Tanzania, con el objetivo de prevenir infecciones en países endémicos. La tuberculosis, como enfermedad contagiosa persistente y mortal, requiere estrategias preventivas avanzadas. La atención a grupos de alto riesgo y el uso de biomarcadores son enfoques prometedores para alcanzar los objetivos de reducción de morbilidad y mortalidad establecidos por la OMS para 2035 (Scholl et al., 2023; Schwarz et al., 2020).

Vacunas de subunidades proteicas adyuvantes

Las vacunas de subunidades proteicas con adyuvantes son una categoría específica de vacunas que utilizan fragmentos seleccionados de proteínas del patógeno subunidades junto con adyuvantes para estimular una respuesta inmunitaria específica y robusta. Un estudio enfocado en las vacunas de subunidades proteicas adyuvantes, realizado por

Wang et al. (Wang et al., 2024) resalta la relevancia de Suiyisin (Sly) como adyuvante, especialmente en vacunas que incorporan fragmentos de la toxina multocida (PMT). Estas vacunas son consideradas más seguras que las tradicionales inactivadas o vivas atenuadas. El antígeno proteico recombinante PMT-NC (RPMT-NC), formulado con adyuvantes como oligodesoxinucleótidos Sly (rSly) o CpG recombinantes, ha mostrado resultados positivos (Chugh et al., 2024).

En particular, se observa que la inmunización con dosis bajas de rSly aumenta la respuesta inmunitaria, incluyendo la IgG específica del antígeno, la expresión del gen interferón (IFN)- γ y las poblaciones de células T CD4+ y CD8+. Al utilizar adyuvantes biológicos como rSly o CpG en lechones, se observa una reducción notable en las lesiones pulmonares y la atrofia de cornetes tras la exposición a *Pasteurella multocida* (Stewart et al., 2024). Las vacunas de subunidades proteicas se centran en antígenos inmunodominantes, lo que puede generar respuestas más específicas contra la tuberculosis (Ullah et al., 2020). Estos autores, plantean que las vacunas de subunidades son una alternativa más segura, con menor riesgo de reacciones adversas, la capacidad de adaptar respuestas inmunes mediante cambios en las formulaciones de adyuvantes es una ventaja.

Vacunas de vectores virales

Las vacunas de vectores virales en la tuberculosis utilizan virus como vectores para llevar genes de *M. tuberculosis* y estimular respuestas inmunitarias protectoras contra la tuberculosis. Las vacunas de vectores virales funcionan introduciendo un fragmento del ADN de *Mtb* dentro del genoma de un virus que es inofensivo para el ser humano. Al infectar las células del huésped, el virus vector expresa las proteínas de *Mtb*, desencadenando así una respuesta inmunitaria. Esta respuesta incluye tanto la activación de células T, que son cruciales para combatir *Mtb*, como la producción de anticuerpos (Ullah et al., 2020; Mustafa, A.S., 2021).

Las vacunas de vectores virales representan una estrategia innovadora y prometedora en la lucha contra enfermedades infecciosas como la tuberculosis. Utilizando virus modificados genéticamente que son incapaces de causar enfermedad, estas vacunas transportan y expresan antígenos específicos de *M. tuberculosis* (Chugh et al., 2024). El objetivo es estimular una respuesta inmunitaria robusta que incluya tanto la activación de células T como la producción de anticuerpos, sin provocar la enfermedad en sí. En el caso específico de la producción de vectores virales defectivos, como los vectores adenovirales defectivos, es crucial llevar a cabo pruebas para garantizar que no se hayan generado virus de replicación competente durante el proceso de fabricación (Scholl et al., 2023).

Los vectores virales comúnmente utilizados incluyen adenovirus, virus de la vacuna del estreptococo bovino (VSV), virus de la viruela, entre otros. Estos virus son modificados genéticamente para que no causen enfermedad y para que puedan llevar genes específicos de *Mtb*. Inmunogenicidad y Respuesta Inmunitaria. Las vacunas de vectores virales buscan inducir respuestas inmunitarias fuertes y específicas al

presentar antígenos de Mtb de manera eficiente. Un ejemplo de vacunas de vectores virales para la tuberculosis son la AdVac y MVA85A; estas vacunas utilizan vectores virales basados en adenovirus y virus de la viruela de Ankara modificado (MVA), respectivamente (Mustafa, A.S., 2021; Prendergast et al., 2024).

Vacunas vivas atenuadas frente a la M. tuberculosis

Las vacunas vivas atenuadas son una forma importante de inmunización contra la tuberculosis, enfermedad causada por *M. tuberculosis*. Este tipo de vacuna utiliza una versión debilitada del patógeno vivo que, aunque incapaz de causar la enfermedad en personas sanas, es suficientemente potente para estimular una respuesta inmunitaria que protege contra futuras infecciones (Tarancón et al., 2020). Las vacunas de virus vivos usan la forma del virus debilitada (o atenuada). La vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (triple viral) y la vacuna contra la varicela (viruela) son ejemplos.

VPM1002

VPM1002 es una vacuna experimental contra la tuberculosis que se basa en la modificación genética del bacilo Calmette-Guérin (BCG), una vacuna tradicional utilizada para prevenir la tuberculosis (Gupta y Pellett, 2023). La cepa de BCG recombinante más avanzada en desarrollo clínico es la VPM1002, esta variante sustituye el gen de la ureasa C por el de la listeriolisina O, una proteína hemolítica (hly) que forma poros, proveniente de *Listeria monocytogenes*. La listeriolisina O crea poros de barril β en la membrana de la fagolisosoma, permitiendo el escape de antígenos y ADN de micobacterias al citosol. Al reemplazar la ureasa C, la construcción de BCG tiene una capacidad reducida para alcalinizar la fagolisosoma, favoreciendo la activación de la listeriolisina, activa a un pH de 5,5, este diseño tiene como resultado un aumento previsto en los niveles de apoptosis, autofagia y activación del inflammasoma (Wilkie et al., 2020; Gupta y Pellett, 2023).

VPM1002 ha mostrado una capacidad superior para estimular la inmunidad humoral y activar el centro germinal en comparación con BCG de tipo salvaje. Aunque los primeros ensayos clínicos se han centrado en VPM1002 como una posible vacuna preventiva, la investigación en animales sugiere su potencial terapéutico (Scholl et al., 2023). Un estudio en ratones infectados con Mtb y tratados con antibióticos durante 40 días, hasta que no se detectó Mtb viable en los órganos, mostró que VPM1002 tuvo efectos significativos en comparación con BCG y la solución salina. Aunque inicialmente ningún ratón logró una curación libre de gérmenes, los resultados destacaron la superioridad de VPM1002 frente a la solución salina (Taye et al., 2021). Actualmente, en la India se está llevando a cabo un estudio clínico de fase II/III con VPM1002, enfocado en su capacidad para prevenir el retorno de la tuberculosis activa en adultos una vez completado el tratamiento estándar (Chugh et al., 2024; Stewart et al., 2024).

MTBVAC

Otra vacuna viva atenuada es la MTBVAC, la cual mejora la producción de citoquinas y

la inmunidad entrenada en monocitos humanos (Chugh et al., 2024). El estudio de Levillain et al. (2020) se centra en MTBVAC, una cepa viva atenuada de *Mycobacterium tuberculosis*, y su capacidad para inducir "inmunidad entrenada". Esta investigación sugiere que MTBVAC no solo activa una respuesta inmune específica de células T, sino que también desencadena cambios epigenéticos y metabólicos a largo plazo en las células del sistema inmunológico innato, resultando en una respuesta mejorada ante un desafío secundario con bacterias no relacionadas. En particular, se observó que MTBVAC modula la expresión de genes implicados en la inmunidad innata y la memoria inmunológica, lo que potencialmente mejora la eficacia de la vacuna en comparación con BCG. Además, el estudio detalla cómo estas modificaciones epigenéticas, incluyendo la metilación del ADN y la modificación de histonas, contribuyen a una respuesta inmune más rápida y robusta en encuentros posteriores con patógenos.

MTBVAC es una vacuna contra la tuberculosis que se basa en una cepa viva atenuada de *M. tuberculosis*, el agente causante de la tuberculosis. Esta vacuna ha surgido como una alternativa prometedora a la vacuna BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), que ha sido la principal forma de prevención de la tuberculosis durante décadas (Organización Panamericana de la Salud, 2020). MTBVAC ha sido diseñada mediante la modificación genética de *Mtb* para que sea segura y menos virulenta que las cepas salvajes de *Mtb*. Se ha demostrado que MTBVAC es capaz de inducir una respuesta inmune protectora contra la tuberculosis, tanto en estudios preclínicos como en ensayos clínicos en humanos. Una de las características más destacadas de MTBVAC es su capacidad para inducir lo que se conoce como "inmunidad entrenada" (Asociación Española de Vacunología, 2024; Martin et al., 2018). Esto significa que no solo estimula una respuesta inmune específica contra *Mtb*, sino que también provoca cambios duraderos en el sistema inmunológico innato, lo que resulta en una respuesta mejorada ante infecciones bacterianas no relacionadas. Esta capacidad de inmunidad entrenada es un aspecto crucial en la lucha contra la tuberculosis y otras enfermedades infecciosas.

rBCG30

rBCG 30 es una cepa de la vacuna BCG que ha sido genéticamente modificada para mejorar su capacidad de estimular una respuesta inmune contra la tuberculosis. Esta modificación genética implica la sobreexpresión de una proteína de *Mtb* llamada Ag85B, que es un antígeno importante para el sistema inmunológico en la lucha contra la tuberculosis (Moradi et al., 2023). La idea detrás de rBCG30 es que al aumentar la expresión de Ag85B, se fortalezca la respuesta inmune inducida por la vacuna BCG, lo que potencialmente podría mejorar su eficacia en la prevención de la tuberculosis. La sobreexpresión de Ag85B se logra mediante la inserción de un gen adicional en la cepa BCG, lo que permite que la bacteria produzca más de esta proteína específica (Khandelia et al., 2023).

Se han realizado estudios preclínicos con rBCG30 en modelos animales, que han demostrado resultados prometedores en términos de inducción de una respuesta inmune más fuerte y una mayor protección contra la tuberculosis en comparación con la

vacuna BCG estándar. La evaluación de una variante de la vacuna BCG, conocida como rBCG30, que ha sido genéticamente modificada para expresar una proteína específica de *M. tuberculosis*, denominada Antígeno 85b (Ag85b), la proteína más abundante expuesta por *M. Tuberculosis*, así como un poderoso antígeno inmunoprotector, capaz de inducir una gran proliferación de células T y secreción de IFN-g en la mayor parte de los individuos sanos en contacto con *M. tuberculosis* (Ullah et al., 2020).

Además, el estudio también exploró el potencial de rBCG30 en la protección contra la lepra. Esto se debe a la capacidad de Ag85b para estimular una respuesta inmune robusta y duradera, que incluye la activación de células T específicas y la producción de citoquinas clave como IFN- γ , las cuales son cruciales para el control de infecciones micobacterianas. Además, el estudio subraya la importancia de seguir investigando rBCG 30 como una alternativa prometedora a la vacuna BCG tradicional, especialmente en regiones donde la coinfección con tuberculosis y lepra es prevalente (Ullah et al., 2020).

Mientras que la BCG ha sido una herramienta valiosa para la prevención de la tuberculosis, los avances en la investigación de vacunas han llevado a enfoques más específicos, potentes e innovadores. La diversidad de estrategias presentada por diferentes autores reflejan la complejidad de abordar la tuberculosis y la necesidad de enfoques más eficaces, especialmente en poblaciones adultas y en regiones donde la enfermedad persiste como un problema de salud significativo. La combinación de estrategias, como vacunas de células enteras inactivadas y vacunas de subunidades con adyuvantes, podría ofrecer soluciones más completas y específicas para combatir la tuberculosis en diferentes contextos y poblaciones.

Algunos autores (Asociación Española de Vacunología, 2024; Martin et al., 2018) manifiestan que la modificación genética de BCG para crear VPM1002 parece tener un impacto positivo en la inmunogenicidad, superando a la BCG tradicional en varios aspectos, principalmente por la capacidad de VPM1002 para estimular la inmunidad humoral y activar el centro germinal es prometedora. Al respecto, Pedersen, et al. (2023), asegura que la superioridad de VPM1002 en un estudio con ratones sugiere su potencial terapéutico, lo cual es un aspecto relevante para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

Un estudio de Mustafa (2021) ha establecido dos planes de desarrollo clínico independientes para la utilización de MTBVAC mediante administración intradérmica, similar a la actual aplicación de la vacuna BCG. Por un lado, una estrategia de vacunación se enfoca en MTBVAC como una vacuna preventiva administrada a recién nacidos, con la intención de evaluar si proporciona una protección mejorada para reemplazar la vacuna BCG existente. Por otro lado, Moradi et al. (2023) es su estudio descubrieron a la MTBVAC como una vacuna preventiva para adolescentes y adultos previamente vacunados con BCG, que residen en países con alta incidencia de tuberculosis, ya sea sin infección previa por *M. tuberculosis* o con ella.

En este contexto, el ensayo clínico de fase 1b/2a del MTBVAC en personas con y sin infección tuberculosa latente en Sudáfrica (A-050) (NCT02933281) es un ejemplo concreto de estos esfuerzos (Tarancón et al., 2020). Este estudio, que es doble ciego, aleatorizado, controlado con BCG y con escalada de dosis, está evaluando la inmunogenicidad y seguridad de MTBVAC. Diversos estudios han encontrado que las estrategias de vacunación contra la tuberculosis, comparadas con la vacuna BCG, revelan avances significativos y prometedores en la búsqueda de alternativas más efectivas. La modificación genética de BCG para crear VPM1002 ha demostrado una mejora sustancial en la inmunogenicidad, evidenciando su potencial terapéutico más allá de la prevención clásica.

En cuanto a las vacunas subunitarias, como ID93+GLA-SE y H56: IC31, destacan por generar respuestas inmunitarias específicas y elevadas respuestas de anticuerpos, superando ciertos aspectos de la BCG al emplear fragmentos específicos de antígenos de *M. tuberculosis* (Organización Mundial de la Salud, 2022). Las vacunas recombinantes, particularmente aquellas que utilizan vectores virales como adenovirus y virus de la viruela, presentan un enfoque innovador para transportar genes de *M. tuberculosis*. VPM1002 y Aeras-402 muestran avances notables hacia la aplicación clínica, superando las limitaciones asociadas con la estabilidad y la variabilidad de eficacia observadas en la BCG (Morales y Balcells, 2019).

En el ámbito de las vacunas de células enteras o fragmentadas o inactivadas, DAR-901 destaca por su eficacia demostrada en humanos, posicionándola como una opción relevante para futuros estudios y aplicaciones clínicas. La atención a grupos de alto riesgo y el uso de biomarcadores en estas vacunas representan estrategias prometedoras para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con la tuberculosis, especialmente en poblaciones adultas (Prendergast et al., 2024). En cuanto a las vacunas de subunidades proteicas con adyuvantes, al destacar la importancia de adyuvantes como Sly, ofrecen respuestas inmunitarias mejoradas y protección, posicionándose como una alternativa más segura y específica en comparación con la BCG. La capacidad de adaptar respuestas inmunitarias mediante cambios en las formulaciones de adyuvantes es una ventaja clave de este enfoque. La diversidad de estrategias presentadas refleja la complejidad y amplitud de la investigación en vacunas contra la tuberculosis (Moradi et al., 2023). Aunque la BCG ha sido una herramienta valiosa, estos avances prometedores sugieren un futuro emocionante en el desarrollo de vacunas más específicas y efectivas para abordar esta enfermedad global.

La investigación de Vidal et al. (2023) evaluó la eficacia de la cepa Δ LprG, una variante de *Mycobacterium tuberculosis*, en la reducción de cargas bacterianas y en la mejora de medidas adicionales de protección no capturadas por modelos tradicionales. Específicamente, se enfocó en la prevención de infecciones detectables y la diseminación de la infección al pulmón contralateral. Los resultados obtenidos con Δ LprG se compararon con los de la vacuna BCG, que es la vacuna estándar utilizada contra la tuberculosis. Los estudios previos han mostrado que BCG puede reducir la

infección detectable y la infección diseminada, aunque con menor eficacia y requiriendo un mayor número de sujetos para obtener resultados estadísticamente significativos.

El estudio de Flores et al. (2022) sobre las vacunas vivas atenuadas, hallo que la mayoría de las nuevas vacunas candidatas contra la tuberculosis se han probado contra la cepa de laboratorio *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv y su eficacia se ha evaluado principalmente en modelos murinos de tuberculosis activa a corto plazo post-infección, es fundamental abordar una serie de preguntas críticas para el desarrollo de vacunas más efectivas. En primer lugar, es necesario evaluar la eficacia de estas nuevas vacunas candidatas, así como aquellas en ensayos clínicos, contra las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiples fármacos (MDR). Adicionalmente, es crucial investigar cómo funcionan estas vacunas candidatas en combinación con la terapia antibiótica complementaria, la capacidad de estas vacunas para reducir efectivamente la tuberculosis causada por aislados clínicos de *M. tuberculosis* de virulencia variable también debe ser examinada.

Conclusiones

La respuesta inicial del organismo humano a la invasión de *Mycobacterium tuberculosis* en los alvéolos pulmonares es crucial, pues desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas que caracterizan la primoinfección tuberculosa. La evolución de esta infección inicial puede llevar a la formación de un foco pulmonar y adenopatías, marcando una fase avanzada de la enfermedad. Este complejo proceso patogénico puede culminar en la diseminación bacilar hacia otros órganos vitales, lo que subraya la importancia crítica de comprender estas etapas para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas eficaces.

En este contexto, la vacuna experimental VPM1002, que es una versión genéticamente modificada de la vacuna BCG, se presenta como una alternativa prometedora. La VPM1002 ha demostrado en estudios preclínicos, particularmente en modelos murinos, una capacidad superior para estimular respuestas inmunológicas robustas en comparación con la BCG tradicional. Estos resultados preliminares no solo refuerzan la viabilidad de VPM1002 como candidata vacunal, sino que también impulsan la necesidad de llevar a cabo investigaciones adicionales para evaluar su eficacia y seguridad en ensayos clínicos en humanos.

Además de las vacunas vivas atenuadas, el campo de investigación de la tuberculosis está explorando una diversidad de enfoques vacunales. Esto incluye vacunas subunitarias que utilizan componentes específicos de *M. tuberculosis* para provocar una respuesta inmune, vacunas recombinantes que incorporan genes del patógeno en vectores seguros, y vacunas de células enteras o fragmentadas que presentan antígenos de manera más integral. La innovación en el uso de adyuvantes, como Sly, en vacunas de subunidades proteicas, así como la aplicación de vectores virales para transportar genes específicos del bacilo, son avances que podrían incrementar significativamente la eficacia y la especificidad de las respuestas inmunológicas generadas.

El panorama actual de la investigación en vacunas contra la tuberculosis refleja un progreso notable y una comprensión cada vez más profunda de las interacciones inmunológicas complejas involucradas en la infección y la protección. A pesar de estos avances, persisten desafíos importantes. La necesidad de desarrollar vacunas que ofrezcan una mayor eficacia en adultos y que sean adaptables a diversos contextos epidemiológicos sigue siendo un objetivo crucial. Además, futuras investigaciones deberán centrarse en optimizar las combinaciones de diferentes estrategias vacunales y en abordar desafíos específicos relacionados con la variabilidad genética de las cepas de *M. tuberculosis* y las diferencias inmunológicas entre las poblaciones.

Referencias bibliográficas

- Alarcón Velásquez, L. N. y Mogollón Torres, F. de M. (2021). Reacciones adversas a la vacuna con BCG y cuidados maternos en el hogar en niños menores de 1 año. *ACC CIETNA: Revista De La Escuela De Enfermería*, 8(2), 45-57. <https://doi.org/10.35383/cietna.v8i2.696>
- Asociación Española de Vacunología (2024). *Vacuna viva atenuada frente a Mycobacterium tuberculosis MTBVAC versus BCG en adultos y neonatos: un ensayo aleatorizado, controlado, doble ciego de aumento de la dosis*. <https://vacunas.org/vacuna-viva-atenuada-frente-a-mycobacterium-tuberculosis-mtbvac-versus-bcg-en-adultos-y-neonatos-un-ensayo-aleatorizado-controlado-doble-ciego-de-aumento-de-la-dosis/?ertthndxbcv=yes&print=print>.
- Baquero-Artigao, F., Del Rosal, T., Falcón-Neyra, L., Ferreras-Antolín, L., Gómez-Pastrana, D., Hernanz-Lobo, A., Méndez-Echevarría, A., Noguera-Julian, A., Pascual Sánchez, M.T., Rodríguez-Molino, P., Piñeiro-Pérez, R., Santiago-García, B. y Soriano-Arandes, A. (2023). Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. *An Pediatr (Engl Ed)*, 98(6),460-469. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2023.03.009>
- Cao, H., Yang, S., Wang, Y., Luan, N., Yin, X., Lin, K., Yang, S., Wang, Y., Luan, N., Yin, X., Lin, K. y Liu, C. (2021). An established th2-oriented response to an alum-adjuvanted sars-cov-2 subunit vaccine is not reversible by sequential immunization with nucleic acid-adjuvanted th1-oriented subunit vaccines. *Vaccines (Basel)*, 9(11), 1261. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111261>
- Campins Martí, M. y Moraga Llop, F. A. (2020). *Vacunas 2020*. Undergraf. S. L. https://vacunas.org/wp-content/uploads/2024/02/Vacunas_2020_compressed.pdf
- Cho, T., Khatchadourian, C., Nguyen, H., Dara, Y., Jung, S. y Venketaraman V. (2021). A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 17(8), 2454-2470. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1885280>
- Chugh, S., Bahal, R. K., Dhiman, R. y Singh, R. (2024). Antigen identification strategies

and preclinical evaluation models for advancing tuberculosis vaccine development. *NPJ Vaccines*, 9(1), 57. <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00834-y>

Dhamnetiya, D., Patel, P., Jha, R. P., Shri, N., Singh, M. y Bhattacharyya, K. (2021). Trends in incidence and mortality of tuberculosis in India over past three decades: a joinpoint and age–period–cohort analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, (21), 1-14. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12890-021-01740-y.pdf>

Flores-Valdez, M. A., Kupz, A. y Subbian, S. (2022). Recent Developments in Mycobacteria-Based Live Attenuated Vaccine Candidates for Tuberculosis. *Biomedicines*, 10(11), 2749. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112749>

Gupta, S. y Pellett, S. (2023). Recent Developments in Vaccine Design: From Live Vaccines to Recombinant Toxin Vaccines. *Toxins. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (Basel)*, 15(9), 563. <https://doi.org/10.3390/toxins15090563>

Khandelia, P., Yadav, S. y Singh, P. (2023). An overview of the BCG vaccine and its future scope. *Indian Journal of Tuberculosis*, 70(1), 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.05.012>

Keeley, A. J., Groves, D., Armitage, E. P., Senghore, E., Jagne, Y. J., Sallah, H. J., Drammeh, S., Angyal, A., Hornsby, H., De Crombrugghe, G., Smeesters, P. R., Rossi, O., Carducci, M., Peno, C., Bogaert, D., Kampmann, B., Marks, M., Shaw, H.A., Turner, C. R. y De Silva, T. I. (2023). Streptococcus pyogenes Colonization in Children Aged 24-59 Months in the Gambia: Impact of Live Attenuated Influenza Vaccine and Associated Serological Responses. *Journal of Infectious Diseases*, 228(7), 957-965. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad153>

Kiong, J., Nahar, U. J., Jin, S., Shalash, A. O., Zhang, J., Koirala, P., Khalil, Z. G., Capon, R. J., Skwarczynski, M., Toth, I. y Hussein, W. M. (2022). Development of Multilayer Nanoparticles for the Delivery of Peptide-Based Subunit Vaccine against Group A Streptococcus. *Pharmaceutics*, 14(10), 2151. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102151>

Levillain, F., Kim, H., Kwon, K.W., Clark, S., Cia, F., Malaga, W., Lanni, F., Brodin, P., Gicquel, B., Guilhot, C., Bancroft, G.J., Williams, A., Shin, S.J., Poquet, Y. y Neyrolles, O. (2020). Preclinical assessment of a new live attenuated Mycobacterium tuberculosis Beijing-based vaccine for tuberculosis. *Vaccine*, 38(6), 1416-1423. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.085>

Lin, K., Cao, H., Luan, N., Wang, Y., Hu, J., y Liu, C. (2023). Comparison of the Immune Effects of an mRNA Vaccine and a Subunit Vaccine against Herpes Zoster

- Administered by Different Injection Methods. *Vaccines (Basel)*, 11(5), 1003. <https://doi.org/10.3390/vaccines11051003>
- Organización Mundial de la Salud (2023). *Global tuberculosis report 2023*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>
- Organización Mundial de la Salud (2022). *Informe mundial sobre la tuberculosis 2022*. https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2022?psafe_param=1&gad_source=1&gclid=CjwKCAiAx_GqBhBQEiwAIDNAZhwyET9QxWVvxUvWj_hvgg-zFOUt6fOZKramtK6eb8AKI7NhYjvv6hoCfc4QAvD_BwE
- Organización Panamericana de la Salud (2020). *Tuberculosis en las Américas. Informe Regional 2020*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>
- Organización Panamericana de la Salud (2022). *Tuberculosis* <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>
- Organización Panamericana de Salud (2021). *Tuberculosis en las Américas*. <https://www.paho.org/es/documentos/tuberculosis-americas-informe-regional-2021>
- Martin, C., Aguilo, N. y Gonzalo-Asensio J. (2018). Vaccination against tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 36(10), 648-656. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.02.006>
- Martín, C., Marinova, D., Aguiló, N. y Gonzalo-Asensio, J. (2021). MTBVAC, a live TB vaccine poised to initiate efficacy trials 100 years after BCG. *Vaccine*, 39(50), 7277-7285. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.049>
- Meintjes, G., Brust, J. C. M., Nuttall, J. y Maartens, G. (2019). Management of active tuberculosis in adults with HIV. *The lancet HIV*, 6(7), 463-474. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272663/>
- Ministerio de Salud Pública de Ecuador (2018). *Boletín Anual Tuberculosis* https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf
- Morales, P., y Balcells, M.E. (2019). The importance of the BCG vaccine in the prevention of childhood tuberculosis. *Revista Chilena de Pediatría. Sociedad Chilena de Pediatría*, 90(6), 579-580. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i6.1379>
- Montoya-Rosales, A. y Salazar-Cepeda, C.P. (2024). Tuberculosis extrapulmonar: más allá de un pulmón. *Revista Ciencia UANL*, 27(123), 37-43. https://www.researchgate.net/publication/377354113_Tuberculosis_extrapulmonar_mas_alla_de_un_pulmon
- Moradi, M., Vahedi, F., Abbassioun, A., Ramezanzpour, A., Sholeh, M., Taheri, M., Dargahi, Z., Ghanavati, R., Khatami, S.H. y Movahedpour, A. (2023). Liposomal

- delivery system/adjuvant for tuberculosis vaccine. *Immunity, inflammation and disease*, 11, 1-12. <https://doi.org/10.1002/iid3.867>
- Mustafa, A. S. (2021). Adjuvants and Antigen-Delivery Systems for Subunit Vaccines against Tuberculosis. *Vaccines (Basel)*, 9(9), 972. <https://doi.org/10.3390/vaccines9090972>
- Orozco Andrade, I., Aguilar Morales, K.D., Reyes Gómez, U., Reyes Hernández, K.L., Vargas Mosso, M.E., Merlo Palomera M., Juárez Campos, C.E., Gutiérrez Gómez, V.M., Escalera Arroyo, P. Ayuzo del Valle, C., Gómez Ramírez, A.A., Galaviz Ballesteros, M.J. y Baeza Casillas, J. A. (2023). Vacuna BCG, protección contra tuberculosis y otros beneficios. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*, 40(2), 38-43. <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2023/bis232f.pdf>
- Pedersen, O. S., Holmgaard FB, Mikkelsen MKD, Lange C, Sotgiu G, Lillebaek T, Bengaard Andersen, A., Morberg, C., y Naestholt, V. (2023). Global treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 87(3), 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.06.014>
- Prendergast, K.A., Nagalingam, G., West, N.P. y Triccas, J.A. (2024). Mycobacterium tuberculosis Deficient in PtdaS Cytosolic Histidine Kinase Displays Attenuated Growth and Affords Protective Efficacy against Aerosol M. tuberculosis Infection in Mice. *Vaccines (Basel)*, 12(1), 50. <https://doi.org/10.3390/vaccines12010050>
- Reshetnikov, V., Terenin, I., Shepelkova, G., Yermeev, V., Kolmykov, S., Nagornykh, M., Kolosova, E., Sokolova, T., Zaborova, O., Kukushkin, I., Kazakova, A., Kunyk, D., Kirshina, A., Vasileva, O., Seregina, K., Pateev, I., Kolpakov, F., y Ivanov, R. (2024). Untranslated Region Sequences and the Efficacy of mRNA Vaccines against Tuberculosis. *Int J Mol Sci*, 25(2), 888. <https://doi.org/10.3390/ijms25020888>
- Romano, M., Squeglia, F., Kramarska E, Barra G, Choi HG, Kim HJ, Ruggiero, A. y Berisio, R. (2023). A Structural View at Vaccine Development against M. tuberculosis. *Cells*, 12(2), 317. <https://doi.org/10.3390/cells12020317>
- Scholl, N.R., Silva, M.T.O., Barbosa, T.N., De Pinho, R.B., Alves, M.S.D., Portela, R.W., Azevedo, V.A.C. y Borsuk, S. (2023). Evaluation of the Association of Recombinant Proteins NanH and PknG from Corynebacterium pseudotuberculosis Using Different Adjuvants as a Recombinant Vaccine in Mice. *Vaccines (Basel)*, 11(3), 519. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030519>
- Schwarz Chavarri, G., Sánchez Hernández, C., Moreno Millán, N., Morató Agustí, M.L., Martín, S., Javierre Miranda, A.P., Gutierrez Pérez, M.I., Gómez Marco, J.J., García Iglesias, C., y Aldaz Herce, P. (2020). Infectious Disease Prevention Group. Update on vaccines, 2020. *Practice Guideline Aten Primaria*, 52. 70-92. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.08.001>

- Setiabudiawan, T.P., Reurink, R.K., Hill, P.C., Netea, M.G., Van Crevel, R. y Koeken, VACM. (2022). Protection against tuberculosis by Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination: A historical perspective. *Med Cell Press*, 9(3), 6-24. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.11.006>
- Srivastava, S., Dey, S. y Mukhopadhyay, S. (2023). Vaccines against Tuberculosis: Where Are We Now?. *Vaccines*, 11, 1-23. <https://doi.org/10.3390/vaccines11051013>
- Stewart, E.L., Counoupas, C., Quan, D.H., Wang, T., Petrovsky, N., Britton, W. J. y Triccas, J.A. (2024). Lung IL-17A-Producing CD4+ T Cells Correlate with Protection after Intrapulmonary Vaccination with Differentially Adjuvanted Tuberculosis Vaccines. *Vaccines (Basel)*, 12(2), 128. <https://doi.org/10.3390/vaccines12020128>
- Sultana, ZZ., Hoque, FU., Beyene, J., Ul-Islam, MA., Khan, MHR., Hossain, D. y Hossain, A. (2021). HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(51). <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05749-2#citeas>
- Tarancón, R., Domínguez-Andrés, J., Uranga, S., Ferreira, A. V., Groh, L.A., Domenech, M., González-Camacho, F., Riksen, N.P., Aguilo, N., Yuste, J., Martín, C. y Netea, M.G. (2020). New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. *PLoS Pathog*, 16(4). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008404>
- Taye, H., Alemu, K., Mihret, A., Wood, J. L. N., Shkedy, Z., Berg, S. y Aseffa, A. (2021). Global prevalence of Mycobacterium bovis infections among human tuberculosis cases: Systematic review and meta-analysis. *Zoonoses and Public Health*, 68(7), 704-718. <https://doi.org/10.1111/zph.12868>
- Ullah, I., Bibi, S., Ul Haq, I., S., Ullah, K., Ge, L., Shi, X., Bin, M., Niu, H., Tian, J. y Zhu, B. (2020). The Systematic Review and Meta-Analysis on the Immunogenicity and Safety of the Tuberculosis Subunit Vaccines M72/AS01E and MVA85A. *Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.*, 11, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01806>
- Vidal, S. J., Sellers, D., Yu, J., Wakabayashi, S., Sixsmith, J., Aid, M., Barrett, J., Stevens, S.F., Liu, X., Li, W., Plumlee, C.R., Urdahl, K.B., Martinot, A.J. y Barouch, D.H. (2023). Attenuated Mycobacterium tuberculosis vaccine protection in a low-dose murine challenge model. *iScience*, 26(6), <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106963>.

- Wilkie, M., Satti, I., Minhinnick, A., Harris, S., Riste, M., Ramon, R.L., Sheehan, S., Manjaly Thomas, Z.R., Wright, D., Stockdale, L., Hamidi, A., O'Shea, M.K., Dwivedi, K., Behrens, H.M., Davenne, T., Morton, J., Vermaak, S., Lawrie, A., Moss, P., y McShane, H. (2020). A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime-MVA85A boost in healthy UK adults. *Vaccine*, 38(4),779-789. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.102>
- Wang, H., Wang, S., Fang, R., Li, X., Xing, J., Li, Z. y Song, N. (2024). Enhancing TB Vaccine Efficacy: Current Progress on Vaccines, Adjuvants and Immunization Strategies. *Vaccines*, 12(1), 38. <https://doi.org/10.3390/vaccines12010038>

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores: Los autores participaron en la búsqueda y análisis de la información para el artículo, así como en su diseño y redacción.