

NUEVAS VACUNAS DE BCG

Juan Tercero Carrizo-Chuecos

RESUMEN:

La tuberculosis continúa con alta prevalencia en los países más pobres del mundo. Aún cuando se cuenta con procedimientos diagnósticos, medicamentos y una vacuna de eficacia limitada que previene las formas graves de la enfermedad, como es la vacuna de Bacilos de Calmette y Guérin; dos factores han generado nuevo interés por la obtención de nuevas vacunas contra el bacilo de la tuberculosis: La coinfección del Virus de Inmunodeficiencia Humana y tuberculosis, y el surgimiento de *Mycobacterium tuberculosis* multi-resistente a antibióticos. Los objetivos principales de las nuevas vacunas son: prevención de la infección de personas no expuestas previamente, prevención de la reactivación de la infección latente y acción terapéutica para prevenir recaídas de los enfermos de tuberculosis. Actualmente, las líneas de investigación, en más de 12 proyectos, que más apoyo reciben son las vacunas de Bacilos de Calmette y Guérin modificadas por recombinación genética, las cepas atenuadas de *M. tuberculosis*, las vacunas de subunidades y las vacunas de ADN.

Palabras claves: Tuberculosis. Vacuna BCG. Nuevas vacunas BCG

SUMMARY:

Tuberculosis continues to be highly prevalent in poor countries. Even though the availability of diagnostic procedures, drugs and a vaccine of limited effectiveness that prevents the serious forms with the disease, namely the vaccine of Calmette and Guérin bacilli, two factors have generated new interest for the production of new vaccines against tuberculosis bacilli: the coinfection of the Virus of Human Immunodeficiency and tuberculosis, and the appearance of multi-resistant tuberculosis *Mycobacterium*. The primary targets of new vaccines are: prevention of the infection in people not previously exposed, prevention of reactivation of latent infection and therapeutic action to prevent relapses in tuberculosis patients. At the moment, the lines of investigation in more than 12 projects, that receive more support are the vaccines of Calmette and Guérin Bacilli modified by genetic recombination, the attenuated stocks of *M. tuberculosis*, the subunits vaccines and the DNA vaccines.

Key words: Tuberculosis. BCG vaccine. New vaccines BCG

La Tuberculosis (TB) sigue siendo una carga pesada para los países más pobres del mundo, a pesar de existir procedimientos diagnósticos, medicamentos e insumos farmacéuticos para tratar esta enfermedad y, vacuna para prevenir las formas graves de ella. Los programas nacionales contra la TB en los países de América Latina, han adoptado varias estrategias con el intento de proveer a sus poblaciones de tratamiento anti-tuberculoso efectivo. La estrategia más recomendable acogida por varios países, es la estrategia de Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado/TAES (o DOTS, por sus siglas en inglés) la cual establece procedimientos diagnósticos, regímenes terapéuticos y procedimientos, para la administración de los medicamentos por parte del personal de los servicios de salud. Esta estrategia, promovida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha permitido mejorar las tasas de curación y reducir, consecuentemente, la cadena de transmisión (1,2).

- Cada segundo se produce en el mundo una nueva infección por el bacilo de la TB.
- Una tercera parte de la población mundial está infec-

tada por el bacilo de la TB.

- De 5% a 10% de las personas infectadas por el bacilo de la tuberculosis y, que no están infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), enferman o son contagiosas en algún momento de sus vidas. Las personas con infección por VIH, tienen muchas más probabilidades de enfermar por TB (1,2).

El agente patógeno. Inmunología de respuesta

La *M. tuberculosis* (Mtb) penetra por los alvéolos induciendo la producción de un granuloma y la típica caverna (fase aguda). La rápida activación inmunitaria ocurre gracias a la interacción de moléculas expresadas en la superficie de las micobacterias con los receptores TLR (Toll-like Receptors), particularmente TLR2. Curiosamente, la Mtb ha podido sobrevivir a lo largo de siglos utilizando la propia respuesta inmune que desencadena. Sin ella, sin la formación de cavernas y sin la enorme cantidad de microorganismos que estas lesiones expulsan con la tos, no hubiera podido diseminarse. Por ejemplo, la tuberculosis en el SIDA es muy grave para el individuo pero, al no causar cavernas, su transmisión es menor. (3)

En la tuberculosis el fracaso defensivo no es de fallos inmunitarios, sino de los múltiples sistemas que la Mtb ha adquirido a lo largo de los siglos, para superar la defensa inmunitaria y que intervienen en cada uno de los niveles de la res-

Pediatra, Neonatólogo.
Profesor Titular de la Universidad del Zulia, Unidad Docente.
Hospital Universitario de Maracaibo, Edo. Zulia

Autor Corresponsal
carrizotercero@gmail.com
Telf.: (0426) 560.90.77

puesta, desde la síntesis de citoquinas a la destrucción intracelular de las Mtb fagocitadas en los lisosomas. (3,4)

A lo largo de la evolución de la infección (fase crónica) adquieren mayor importancia las células CD8+. Precisamente se piensa que la eficacia incompleta del Bacilo de Calmette Guérin (BCG), está determinada en gran parte, por su pobre capacidad para activar células CD8+ (3,4). En pacientes con tuberculosis avanzada o diseminada, las células linfocíticas TCD4, se reducen mientras que los linfocitos TCD8 se incrementan. (5) La mala respuesta a la tuberculosis en la fase aguda se acompaña con frecuencia de un acúmulo de células Th² con disminución de la síntesis de IFN γ . (3,4)

El abordaje de la tuberculosis latente tiene muchos problemas por solucionar, ya que se conoce muy mal la biología de la Mtb en estado latente y aún menos de los mecanismos de la reactivación. En la reactivación influyen preferentemente señales recibidas de cercanos bacilos activos y, es probable, que otros gérmenes coinfectantes o estimulaciones antigénicas no infecciosas, también puedan participar en el despertar de las Mtb latentes. Se han buscado proteínas que las Mtb no dejen nunca de eliminar, ni siquiera en la fase durmiente, para ser usadas en la elaboración de nuevas vacunas. (3,4)

Justificación del uso de vacunas en la lucha contra la tuberculosis

El número de casos de TB está aumentando, sobre todo en los países más pobres y en personas con inmunodeficiencia atribuible a la infección por el VIH. En los últimos años, el surgimiento de *M. tuberculosis* fármaco-resistente ha complicado aún más el manejo de esta enfermedad. En Venezuela, ha aumentado la incidencia y prevalencia de VIH, lo cual complica el abordaje de la TB. Para la semana 36 de 2010, se reportaron 982 nuevos casos de VIH, 1.017 casos de enfermedad VIH/SIDA y 2.366 casos de TB. (6)

La vacuna de BCG, que es actualmente la única vacuna antituberculosa disponible, protege a los lactantes y niños contra la meningitis tuberculosa y la forma diseminada de la enfermedad. No obstante, no evita la infección primaria ni la reactivación de la tuberculosis latente, que es la principal fuente de propagación de la micobacteria en la comunidad. La vacunación antituberculosa ha salvado miles de vidas a lo largo de los años. Es relativamente inocua y de bajo costo, y se administra mediante una sola inyección. Se considera que las vacunas de BCG salvan vidas y son una parte importante del conjunto de medidas patrones de lucha contra la TB en la mayoría de los países endémicos. (7)

La vacuna de BCG

El BCG es la vacuna actual para la TB; es una vacuna viva, no patógena, preparada a partir de una cepa atenuada de *M. bovis*. El BCG es un inmunógeno muy complejo que induce una respuesta de tipo celular. La cepa original de

Calmette y Guérin se distribuyó a distintos países y laboratorios, los cuales utilizaron diferentes procedimientos en su elaboración, por lo que ha cambiado su virulencia residual y sus características inmunogénicas. Cada BCG es conocida por el nombre del lugar de producción, BCG (París), BCG (Copenhague), BCG (Montreal), entre otras (7). En Venezuela se utiliza la cepa Danesa/Copenhague 1331. (8)

En marzo de 2007 se publicó la secuencia completa del BCG, lo cual reveló diferencias en sus características genéticas y moleculares. Estas permitirían explicar las diferencias encontradas en las cepas actualmente utilizadas como vacuna BCG, siendo unas "más inmunógenas" (BCG Japón, BCG Pasteur 1173) y, probablemente, con mayor capacidad inmunogénica que otras cepas "menos inmunógenas" (BCG Glaxo 1077, BCG Danesa 1331) (2,3). Sin embargo la cepa francesa Pasteur 1173 P2, la cepa danesa 1331, la cepa Glaxo 1077 y la cepa Tokio 172 constituyen alrededor del 90% de las vacunas BCG en todo el mundo. En términos de eficacia, ninguna cepa de BCG es mejor que las otras y no existe un consenso mundial sobre qué cepa de BCG es idónea para uso general. (7)

Actualmente, la vacuna de BCG se administra cada año en el mundo a unos 100 millones de niños. La vacuna de BCG continúa siendo controvertida, debido a los datos acerca de su eficacia protectora. La mayoría de los países con alta carga de morbilidad, administran la vacuna de BCG a lactantes, como parte de su programa nacional de inmunización infantil (7), pero en países industrializados la estrategia es la vacunación a los grupos de riesgo definido. En Venezuela, se infiere que la cobertura es mayor de 80%, ya que es una de las vacunas incluidas en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y se coloca en la mayoría de los centros asistenciales del país. (8)

Dos factores han generado nuevo interés por la vacuna de BCG: La interacción entre infecciones por TB y la infección por el VIH, y el surgimiento de *M. tuberculosis* multi-resistente a antibióticos para tratar la enfermedad (7).

Administración de la vacuna y efectos colaterales

La OMS recomienda la administración intradérmica de la vacuna, preferentemente en la piel ubicada en el deltoides derecho, con jeringa y aguja, aunque en algunos países se practican otros métodos de administración, como la técnica de punción múltiple. Los neonatos vacunados reciben la mitad de la dosis que se administra a los niños mayores de un año de edad. En Venezuela la dosis para los neonatos es de 0,1 cc. La vacuna de BCG puede administrarse simultáneamente con otras vacunas. (7)

Normalmente no se recomienda administrar la vacuna BCG a los adultos, pero puede considerarse su administración a personas que hayan dado negativo a la prueba de la tuberculina (PPD) y que mantengan contacto inevitable y estrecho con personas contagiadas con *M. tuberculosis* multi-

resistente. No se ha comprobado que la administración de dosis múltiples de la vacuna BCG presente ventaja alguna. La vacuna BCG debe fabricarse siguiendo las recomendaciones actuales publicadas en el informe del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. (7)

La administración intradérmica de forma correcta de las vacunas de BCG ocasiona casi siempre reacciones locales menores (eritema, esclerosis, dolor con la palpación) seguidas frecuentemente por la formación de una pequeña úlcera en el lugar de inyección. La edad y estado inmunitario del vacunado, la habilidad del administrador de la vacuna y la cepa y dosis de la vacuna BCG administrada, pueden influir en la intensidad de estas reacciones. Al cabo de pocas semanas, la reacción local genera una pequeña cicatriz. La presencia de una cicatriz típica se utiliza como indicador de vacunación antituberculosa anterior, pero no es un indicador de inmunidad contra la TB. De 10% a 20% de los vacunados no presentan cicatriz vacunal, sin que esto se correlacione con falta de protección (8).

Eficacia de las vacunas

Los efectos de la vacuna en estudios aleatorizados controlados y de caso-control han proporcionado resultados dispares, desde una protección excelente a ninguna protección contra TB. La mayoría de los estudios han demostrado que las vacunas de BCG producen una categoría más alta de protección contra formas severas de TB, tales como meningitis y TB diseminada, que contra las formas moderadas de la enfermedad. (9)

Un metanálisis de 10 estudios aleatorizados y controlados mostró que la protección promedio contra la meningitis tuberculosa y la TB diseminada fue de 86%; la cifra correspondiente obtenida en estudios de casos y testigos fue de 75%. En otro metanálisis que incluyó 15 estudios prospectivos y 12 estudios de casos y testigos, se calcularon tasas de protección inducida por el BCG contra la TB de 51% y 50%, respectivamente. Sin embargo, esta investigación incluyó poblaciones con variaciones considerables en la edad al momento de la vacunación. Para evaluar si la corta edad en el momento de la vacunación modifica la eficacia de la vacuna, se realizó análisis posterior de los mismos datos, limitado a los correspondientes estudios realizados en niños que fueron vacunados, cuando eran recién nacidos o lactantes, con periodos de observación de hasta 12,5 años. Se determinó protección promedio contra la TB de 51% (RR 0,49, IC 95%: 0,34-0,70) en los estudios prospectivos y de 50% en los estudios de casos y testigos (OR 0,50, IC 95%: 0,39-0,64). La protección contra el fallecimiento relacionado con TB fue de 65%, de 64% contra la meningitis tuberculosa y de 78% contra la tuberculosis diseminada. En general, las tasas de protección más altas se obtienen con respecto a los casos confirmados en laboratorio, que proporcionan las estimaciones más exactas de la eficacia del BCG. (7)

En 1994 se publicó un metanálisis de la bibliografía médica más relevante en la que se examinaron 1.264 artículos, seleccionándose 70 de los que, finalmente, se incluyeron 26 en el análisis. Las conclusiones fueron:

-La BCG proporciona 50% de protección global, frente a la enfermedad tuberculosa y, en especial, previene la meningitis tuberculosa durante la edad infantil.

-La mayoría de las evidencias sugieren que la eficacia persiste tras 10 años de la vacunación habiéndose descrito hasta 80 años. La eficacia también parece variar con la latitud geográfica, a mayor lejanía del ecuador, mayor eficacia de la vacuna.

-Probablemente, la exposición a micobacterias no patógenas, que es más intensa en climas calientes, induce inmunidad protectora en poblaciones expuestas, enmascarando la protección potencial de la BCG.

-La vacuna de BCG presenta un limitado papel en la disminución de la transmisión de la tuberculosis de la principal fuente de infección como son los casos de TBC pulmonar con bacilos copia positiva propia del adulto. (10)

Efectos adversos

Las complicaciones tras la vacunación con el BCG son muy poco frecuentes. Se calcula que la incidencia de casos de propagación del BCG con consecuencias mortales es de 0,19 a 1,56 por millón de vacunados y casi la totalidad de los casos se han producido en personas vacunadas por error, en quienes no se había detectado inmunodeficiencia celular grave. Se producen reacciones locales significativas como ulceración local extensa y linfa-adenitis regional, en menos de 1 por cada mil casos y, la mayoría de los casos (>99%), se dan en personas con inmunodeficiencia. Se han notificado casos de osteítis asociados a determinados lotes de vacunas, pero en la actualidad son muy poco frecuentes (7). Respecto a la BCGitis o Becegeítis, esta consiste en la diseminación sistémica del bacilo vacunal, es extremadamente rara y se presenta en menos de 0,1 casos por cada 100.000 dosis de vacunas administradas. Se observa en individuos con sistema inmune deteriorado. (7,8)

Duración de la protección

La duración de la protección tras la vacunación antituberculosa neonatal no se conoce bien, pero comúnmente se considera que disminuye gradualmente hasta alcanzar niveles no significativos transcurridos de 10 a 20 años. (7)

Indicaciones

En Venezuela, por tener endemicidad alta de tuberculosis la vacuna de BCG se administra:

- A todo recién nacido con peso al nacer de 2.000 g o más, en los primeros 27 días preferiblemente.

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) ha revisado sus recomendaciones previas (7) sobre la vacunación con BCG de niños infectados por VIH.

Actualmente, los niños que, estando infectados por VIH, han recibido la vacuna BCG al nacer y más tarde han padecido el SIDA, presentan un mayor riesgo de becegeítis. (11, 12)

En esos niños, la ventaja de la eventual prevención de una forma grave de tuberculosis no compensa los riesgos asociados al uso de la vacuna. El GACVS, por consiguiente, recomendó a la OMS que modificara su recomendación y aconsejase que, cuando se sepa que un niño está infectado por el VIH, aunque sea de forma asintomática, no se le administre la vacuna BCG. (13)

A continuación se presentan recomendaciones para facilitar la adopción de decisiones sobre la administración de la vacuna de BCG, en el caso de lactantes expuestos al riesgo de infección por el VIH:

- En general, en las poblaciones con elevada prevalencia de la infección por el VIH presentan igualmente la mayor carga de tuberculosis. En tales circunstancias, la vacuna BCG resultará especialmente beneficiosa para los niños no infectados por el VIH.
- Las ventajas compensan con creces los riesgos de la vacunación con el BCG en el caso de lactantes nacidos de madres cuya condición respecto al VIH se desconoce. Estos niños deben ser inmunizados.
- Las ventajas suelen compensar los riesgos de la vacunación con BCG, en lactantes cuya condición respecto al VIH se desconoce y que no presentan signos de la infección, ni síntomas asociados a ella, pero que son hijos de madres infectadas. Estos niños deben ser inmunizados, previo estudio. Estudiar con las pruebas que ahora mismo existen para diagnosticar la infección en el primer año de vida: Detección del ADN (por PCR), el ARN o el antígeno p24 del virus, pruebas éstas que serán validadas por instancias externas
- Los riesgos son mayores que las ventajas de la vacunación con BCG en lactantes en quienes se ha detectado infección por el VIH, presenten o no signos de la infección o síntomas asociados a ella. Estos niños no deben ser inmunizados.
- Los riesgos suelen ser mayores que las ventajas de la vacunación BCG en el caso de lactantes cuya condición respecto al VIH se desconoce pero que presentan signos de la infección o síntomas asociados a ella y son hijos de madres infectadas. Estos niños no deben ser inmunizados. Esta recomendación, sin embargo, sólo será aplicable a los niños que no hayan recibido la vacuna BCG en las primeras semanas de vida, pues las manifestaciones clínicas suelen aparecer después de los tres meses de edad. Si es posible determinar la condición serológica del niño mediante una prueba virológica precoz, se puede administrar la vacuna BCG una vez descartada la posibilidad de infección por el VIH. (13, 14)

Contraindicaciones

La vacunación BCG está contraindicada:

- En individuos con inmunodeficiencia (infección sintomática por VIH, inmunodeficiencia congénita conocida o sospechada, leucemia, linfoma o cáncer sistémico).
- En pacientes que reciben tratamiento inmunodepresor (corticoesteroides, agentes alquilantes, antimetabólitos, radiación).
- Durante el embarazo. (7,8)

¿Por qué es necesario nuevas vacunas antituberculosis?

En los últimos años ha aumentado el número de vacunas antituberculosas experimentales evaluadas en laboratorios de investigación. Un mejor conocimiento de las deficiencias del BCG en términos de inmunidad y el impresionante progreso logrado en el conocimiento del genoma de las micobacterias, han facilitado el desarrollo de productos nuevos y prometedores. Los objetivos principales de las nuevas vacunas son:

- Prevención de la infección de personas no expuestas previamente.
- Prevención de la reactivación de la infección latente.
- Acción terapéutica para prevenir recaídas de los enfermos de tuberculosis.

Actualmente, las líneas de investigación que más apoyo reciben son las vacunas de el BCG modificadas por recombinación genética, las cepas atenuadas de *M. tuberculosis*, las vacunas de subunidades y las vacunas de ADN. (2,4,7,9)

Investigación en nuevos preparados vacunales contra la TB. Para la obtención de nueva vacunas contra la TB, dos son las principales estrategias utilizadas:

- A. Mejorar la inmunidad conferida por la actual vacuna de BCG, y
- B. Manufacturar nuevas vacunas, más eficaces y capaces de reemplazar a la actual vacuna de BCG, llamadas vacunas de subunidades, y las vacunas vivas. Las vacunas de subunidades utilizan antígenos del bacilo de la tuberculosis (proteínas) unidas a potentes adyuvantes o como vacunas del ADN, introduciendo los genes que las producen, en un virus de la vacuna viral que ha sido genéticamente modificado para no producir la enfermedad.

Las vacunas vivas consisten, principalmente, en la utilización de cepas de *M. tuberculosis* en las que se han eliminado los genes responsables de virulencia, y en el BCG modificado genéticamente para incrementar su protección. (2, 4, 7, 9)

Existen más de 12 vacunas en investigación. El riesgo de los preparados con microorganismos vivos y la dificultad para comparar los resultados ha obligado a proponer consensos para comparar los resultados y fijar las condiciones de seguridad. (4,9)

A continuación se expone en forma breve los preparados

vacunales en diferentes fases de estudios e inmunógenos con objeto de obtener: 1. Vacunas de BCG modificadas 2. Vacunas de cepas vivas atenuadas de *M. tuberculosis* 3. Vacunas de micobacterias del ambiente no patógenas 4. Vacunas de subunidades del bacilo TB. 5. Vacunas del ADN, para uso de primoinfección y sustituir a la BCG actual o como recuerdo (booster). La mayoría de los intentos partieron de la antigua BCG, intentando mejorarla, aunque también se hayan fabricado vacunas a partir de *M. bovis* mutante. (Cuadro I)

- **Vacuna BCG Aeras 403/ rBCG30.** Desarrollada por Marcus Horwitz y col., de la universidad de UCLA en EE.UU, se obtiene por técnicas de ingeniería genética, incluyendo un gen que provoca la sobre-expresión de Ag85B, proteína de 30kDa que está presente tanto en el BCG como en el Mtb y así aumentar la estimulación del sistema inmune. Hay que señalar que rBCG30 ha sido el primer candidato a vacuna viva que ha pasado a Fase I en humanos comprobándose su seguridad. (4,9)
- **Vacuna BCGr BCG: RD1.** Vacuna recombinante desarrollada por el grupo liderado por S. Cole del Instituto Pasteur de París, con la introducción del segmento genético RD1, perdido a principios del siglo XX, que incluye los genes codificantes de las proteínas ESAT-6 y Ag85A así como otros muy importantes que ocasionan su expresión y liberación. (4,9)
- **Vacuna BCGr delta-ure-Hly.** Vacuna recombinante, en la que se delecionó el gen de la ureasa y se introdujo un gen de la *Listeria monocytogenes* que expresa la listeriolisina. Estos cambios ocasionan modificaciones del pH y de la pared de los lisosomas de las células que fagocitan los bacilos de la vacuna BCG. (4,9,15,16)
- **MTB 6020-6030.** Atenuada viva. De bacilo mutante de la Tb. (9,16)
- **MTB phoP.** Obtenida mediante técnicas de ingeniería genética, construir una nueva vacuna, a partir de un bacilo multi-resistentes, en el que un gen regulador de genes de virulencia en el genoma de *M. tuberculosis*, denominado phoP, esta expresado en esta cepa, por lo que su inactivación podría disminuir la virulencia del bacilo de la tuberculosis. Sería una nueva vacuna viva que induciría inmunidad superior a BCG. (4, 9)
- **Vacunas atenuadas de micobacterias atípicas.** Ensayo de vacunas con micobacterias atípicas de baja patogenicidad que comparten alta antigenicidad con el Mtb, como son la *M. microti*, *M. vaccae* o la *M. smegmatis*. (4)
- **M. tuberculosis 72F.** Es una nueva proteína producto de la fusión de las proteínas Mtb32.A (Rv0125) y de la Mtb39 (Rv1196) que está incluida en una emulsión de aceite y agua y contiene como adyuvante, a un lipopolisacárido. (4,9,15)
- **ESAT 6.** Desarrollada a partir de una proteína antígeno del bacilo de la tuberculosis, ESAR 6. Al vacunar

con ella, la reinfección desarrollaría una fuerte respuesta de células T al ESAT. (9)

- **Fusión ESAT-6 + Ag85B(Hyrbid 1).** La proteína resultante de esta fusión se está investigando en diferentes formulaciones. Para el uso parenteral (ID o IM) se prepara con un adyuvante complejo. Para su utilización intranasal se acompaña de una enterotóxina sensible al calor. (9,16)
- **Vaccinia Ankara modificada (MVA).** Prospecto de vacuna utilizando el virus de vaccinia modificado para introducir un antígeno del bacilo de la tuberculosis (AG85A). (4,9,16)

Cuadro I. Vacunas en estudios que reemplacen o refuercen la acción del BCG

Vacuna	Origen	Estado de Desarrollo	Descripción
Aeras 403 BCGr	Aeras	Preclínica	BCG expresando proteínas 85 A y 85 B del bacilo de la tuberculosis
BCG: RD1 BCGr	TB-VAC (Intituto Pasteur)	Preclínica	BCG introduce la proteína ESAT6 del bacilo de la tuberculosis
DureC-Hly BCGr	TB-VAC (Max Planck)	Preclínica	BCG que introduce una proteína de listeria
Atenuada viva MTB 6020-6030	Albert Einstein College of Medicine	Preclínica	Mutante del bacilo de la tuberculosis incapaz de crecer en el laboratorio
Atenuada viva MTB phoP	TB-VAC Universidad de Zaragoza	Preclínica	Mutante del bacilo de la tuberculosis que no expresa los genes de virulencia y que interfieren con la respuesta inmunológica del individuo
MVA-85A	TB-VAC Oxford	Fase II	Virus de la vacuna con una proteína del bacilo de la tuberculosis
72f	Aeras /GSK	Fase I	Vacuna subunidad por fusión de dos proteínas del bacilo de la tuberculosis
Hyrbid 1	TB-VAC SSI /Intercell (SSI Serum Institut Copenhagen)	Fase I	Vacuna subunidad por fusión de dos proteínas del bacilo de la tuberculosis Esat 6 y Ag 85B
Aeras 402	Crucell/ Aeras	Preclínica	Adenovirus recombinante 35 expresando diferentes proteínas del bacilo de la tuberculosis

Fuente: Presente y futuro de la vacuna de la Tuberculosis Iglesias G, Martin M Carlos (9)

Conclusiones

La prevalencia de la TB va en aumento, auxiliada por las condiciones de bajos recursos socioeconómicos, coinfección con el VIH y la multi-resistencia a los antibióticos de la Mtb. De todo esto para algunos especialistas, la elección de la molécula idónea para sustituir la actual vacuna de BCG no ha sido más que un comienzo, y a la elección de una proteína le seguirán las moléculas de fusión y los cócteles de proteínas. De momento no parece que las moléculas puedan sustituir a las vacunas con microorganismos vivos, aunque algunos preparados se acerquen en eficacia. Quizás los productos que se obtengan en las investigaciones, tengan como utilidad el poder complementar la eficacia de la vacuna actual, como recuerdo (booster) o en infecciones latentes.

REFERENCIAS

- Pickering L, Baker C, Long S, McMillan J. RED BOOK Enfermedades Infecciosas en Pediatría . 27ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2007.
- OMS. Marco para el control eficaz de la tuberculosis. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1994 (WHO/TB/94.179). Un marco ampliado de DOTS para el control eficaz de la tuberculosis. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297). [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/stoptb-strat-esp.pdf>. Consultado: 30 de octubre de 2010.
- Barrios-Payán J, Castañón-Arreola M, Flores-Valdez M, Hernández-Pando R. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n1/v52n1a10.pdf>. Consultado: 2 de noviembre de 2010.
- Quiroz AB. Nuevas vacunas contra la tuberculosis obtenidas a partir de los avances inmunitarios y genéticos. Bol Pediatr 2006; 46:7-22. [Sitio en internet] Disponible en: http://www.sccalp.org/documents/0000/0719/BolPediatr2006_46_007-022.pdf. Consultado: 2 de noviembre de 2010.
- Fernández S, Gerardo F, Arraiz C, Carrizo J, Castillo J, Hassanhi M et al. Poblaciones linfocitarias CD4/CD8 y la reacción en cadena de polimerasa en la tuberculosis pulmonar en adolescentes. Arch Venez Puer Ped. 2009; 71(1):73-79.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Alertas Epidemiológicas - Semana Epidemiológica 46. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_content&view=article&id=549&Itemid=915&limitstart=1. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- OMS. Inmunización. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/wer7904BCG_Jan04_position_paper_SP.pdf. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- Carrizo-Chuecos J. Vacuna contra la tuberculosis. Bacilo Calmette-Guérin (BCG) En: Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Manual de Vacunas. Caracas. Panamericana; 2008. p. 41-49.
- Iglesias M, Martín C. Presente y futuro de las vacuna de Tuberculosis. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.vacunas.org/images/stories/recursos/profesionales/temasactuales/2007/abril07/Nuevas_vacunasTBC_profesionales.pdf . Consultado: 1 de noviembre de 2010.
- Iglesias M, Martín C. Presente y futuro de la vacuna de la tuberculosis. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.vacunas.org/index.php?option=com_content&task=view&id=6352&Itemid=286 . Consultado: 3 de noviembre de 2010.
- Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. Vaccine, 2007;25(1):14-18.
- OMS. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: safety of BCG vaccination in immunocompromised individuals. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/immunocompromised/en/index.html. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- OMS. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: Use of BCG vaccine in HIV-infected infants. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/bcg/hiv_infected/Jan_2010/en/index.html. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- OMS. Inmunization. [Sitio en internet]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/Revised_BCG_SP.pdf. Consultado: 12 de octubre de 2011.
- TuBerculosis Vaccine Initiative (TBVI). Las nuevas vacunas contra la tuberculosis suponen una inversión de futuro. Disponible en: <http://www.tbvi.eu/language/espanol.html>. Consultado: 2 de noviembre de 2010.
- Paul-Henri Lambert, Tony Hawkrige, Willem A. Hanekom. New Vaccines Against Tuberculosis. Clin Chest. 2009;30:811-826.