



**FACULTAD DE FARMACIA**

Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología celular y Genética

**TRABAJO DE FIN DE GRADO :  
LA VACUNA DE LA TUBERCULOSIS: INCONVENIENTES Y  
POSIBLES ALTERNATIVAS**

Alumno: Cristian Toledo Bethencourt

Tutora: Teresa Ruíz Martín

**San Cristóbal de La Laguna**

**Julio 2018**

## ÍNDICE

<b>1. ABSTRACT .....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 – Agente causal de la enfermedad .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 – Características y situación actual .....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 – Diagnóstico y tratamiento .....</b>	<b>4</b>
<b>2.4 – Prevención .....</b>	<b>5</b>
<b>3. OBJETIVO DEL TRABAJO.....</b>	<b>5</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1 – Inconvenientes de la BCG.....</b>	<b>6</b>
<b>4.2 – Vacunas alternativas .....</b>	<b>7</b>
<b>4.2.1– Vacunas de subunidades .....</b>	<b>8</b>
<b>4.2.2– Vacunas preparadas a partir de organismos vivos .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2.3– Vacunas terapéuticas .....</b>	<b>12</b>
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>13</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>15</b>

## 1. ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease caused by mycobacteria, especially *Mycobacterium tuberculosis*, which is transmitted by the respiratory tract. It is one of the infectious diseases with higher mortality and greater distribution in the world.

Since the 1920s there is a vaccine that can prevent it, prepared with an attenuated strain of *Mycobacterium bovis* known as "Bacillus Calmette and Guerin (BCG)." This vaccine has a limited efficacy. The studies show that it offers protection only against severe forms of the disease in childhood and not against the lung form in adulthood.

New vaccines seek to improve or replace BCG. Such as the so-called subunit vaccines, using purified antigens proteins of *M. tuberculosis* with high immunogenic activity, and those prepared from living organisms, which use strains of this species to which they have been deleted genes involved in virulence, or attenuated strains of *M. bovis* to which they have added new genes. Some of these vaccines have been shown to provide a better degree of protection against tuberculosis than BCG.

They are also developing therapeutic vaccines aimed at patients already infected in which they seek to reduce the time of treatment or the likelihood of recurrence when it ends.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. Agente causal.**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por micobacterias, siendo el agente causal más frecuente *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo gram positivo aerobio estricto, de crecimiento lento, que puede formar filamentos y que tiende a agruparse, descubierto por Robert Koch en 1882. Se caracteriza por contener una gran cantidad de lípidos en su pared, mayoritariamente ácidos micólicos, lo que dificulta su tinción por los procedimientos convencionales. [1]

Un tercio de la población mundial es portadora del bacilo, aunque su presencia en el organismo no implica que exista infección activa.

### **2.2. Características y situación actual de la enfermedad.**

La tuberculosis es una enfermedad que se transmite por vía respiratoria mediante la inhalación de gotitas que contienen bacilos (Figura 1). Estos llegan a los alveolos y puede comenzar la infección primaria, aunque la mayoría de los casos de infección activa es consecuencia de la reactivación de infecciones latentes antiguas. Una vez en el pulmón los bacilos son fagocitados por macrófagos y se forman pequeños nódulos, llamados tubérculos, que son característicos y le dan el nombre a la enfermedad. El proceso se suele detener en esta fase, pero las bacterias permanecen vivas en el interior de los macrófagos. A veces estas lesiones se licúan y forman cavernas tuberculosas llenas de aire. A partir de estas cavidades las bacterias se diseminan a nuevos focos de infección por todo el cuerpo. Esta diseminación se conoce como tuberculosis de reactivación. Por lo tanto, existen tres tipos de enfermedad a partir de la tuberculosis primaria: tuberculosis latente, tuberculosis diseminada y tuberculosis activa [2,3].

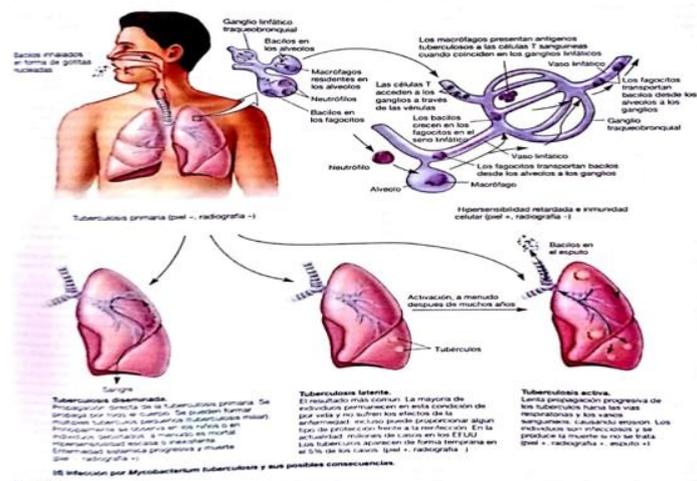


Figura 1. Infección por *Mycobacterium tuberculosis* y posibles consecuencias [2].

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas de mayor mortalidad y mayor distribución en el mundo y es considerada la principal causa de mortalidad entre las personas infectadas por el VIH, siendo culpable de una de cada tres defunciones en este grupo de población en el año 2015. Según la OMS, en 2014 nueve millones de personas desarrollaron la enfermedad y 1,5 millones fallecieron, de las cuales 360.000 eran VIH positivos. Además, en ese mismo año, la OMS estimó que un millón de niños enfermaron y 140.000 de ellos murieron [1,2].

Esta patología es más frecuente en países en vías de desarrollo, en algunas zonas de África, Asia y Sudamérica (Figura 2). Aproximadamente el 95% de las muertes por tuberculosis se da en países pobres [1, 2].

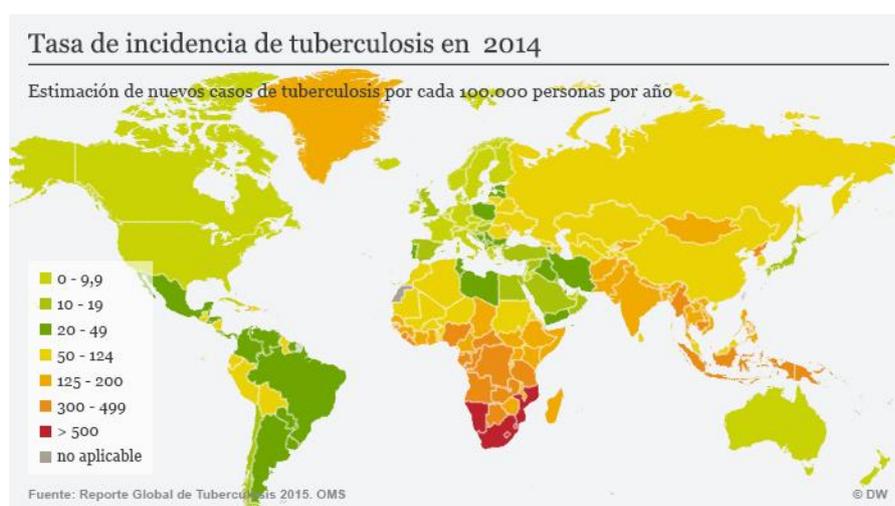


Figura 2. Distribución mundial de la tuberculosis en el año 2014. (Obtenida de <https://www.dw.com/es/la-tuberculosis-amenaza-de-nuevo-a-europa/a-19141747>)

### 2.3. Diagnóstico y tratamiento.

La prueba cutánea de la tuberculina, o test de Mantoux, es la que se utiliza para el diagnóstico de la tuberculosis [1, 2]. Se trata de una prueba de detección sistemática que consiste en una inyección, por vía intradérmica, de un derivado proteico del bacilo de la tuberculosis obtenido por precipitación a partir de cultivos en caldo. De esta manera, si la persona ha sido infectada alguna vez por el bacilo de la tuberculosis sus linfocitos T sensibilizados reaccionarán con estas proteínas, dando lugar a una reacción de hipersensibilidad retardada en 48h. Esta reacción se manifiesta como la induración y enrojecimiento de la zona que rodea el lugar de la inyección (Figura 3). En la prueba de Mantoux se inyecta 0,1 ml de la dilución del antígeno y se mide el área de piel que ha reaccionado tras 24, 48 y 72 h. La formación de una pápula de más de 5 mm de diámetro se considera como indicativa de contacto con el bacilo. En pacientes que han recibido previamente la vacuna antituberculosa se considera positiva una reacción de más de 15 mm de diámetro. En pacientes con VIH se considera positiva una reacción con induración de cualquier tamaño. Para la confirmación del diagnóstico es necesario realizar un examen posterior mediante radiografía de tórax o tomografía computarizada. La tuberculosis es considerada una enfermedad que se puede curar y que se puede prevenir.



Figura 3. Medida de la induración en el test de Mantoux. (Obtenida de <https://www.hiv.uw.edu/go/co-occurring-conditions/latent-tuberculosis/core-concept/all>)

El primer antibiótico que fue eficaz para el tratamiento de la tuberculosis fue la estreptomina, que se introdujo en 1944 y que, actualmente, se utiliza como un fármaco de segunda línea. Existen 10 fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la TB, muchos considerados como tratamiento secundario [1,2].

El tratamiento debe ser prolongado debido al tipo de crecimiento del bacilo y su larga fase de latencia. El tratamiento actual, recomendado por la Organización Mundial de la Salud, tiene una duración de 6 meses: los dos primeros meses se trata al paciente con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol seguido de 4 meses en los que sólo se continúa el tratamiento con rifampicina e isoniazida.[1]

#### **2.4. Prevención.**

Aunque se han realizado numerosos esfuerzos en el campo de la investigación de vacunas para prevenir la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, a nivel mundial se sigue empleando la vacuna BCG (*Bacilo de Calmette-Guerin*) diseñada entre 1908 y 1921 en el instituto Pasteur por Albert Calmette y Camille Guèrin. La especie utilizada para esta vacuna es *Mycobacterium bovis* en una preparación de bacterias vivas atenuadas tras cultivos sucesivos en medios artificiales. La atenuación de esta vacuna se debe a la pérdida irreversible de más de 100 genes, estando algunos de ellos implicados en la virulencia. En España existe sólo una presentación de 1 ml correspondiente a 10 dosis para adultos y niños mayores de 1 año o a 20 dosis para niños menores de 1 año. La vacuna se administra estrictamente por vía intradérmica, ya sea en la cara externa superior del brazo o en la cara externa del muslo [1,2,3].

### **3. OBJETIVO DEL TRABAJO**

La tuberculosis continúa siendo uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. Desde el año 1921 se dispone de una vacuna para prevenirla, preparada con una cepa atenuada de *Mycobacterium tuberculosis*, (conocida como BCG o bacilo de Calmette y Guèrin), cuya eficacia ha resultado ser muy variable frente a las diferentes formas de la enfermedad así como en los diferentes países. En este trabajo se pretende analizar los inconvenientes y las limitaciones que presenta esta vacuna y el estado de desarrollo en el que se encuentran las nuevas vacunas que se están considerando como alternativas.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Inconvenientes de la BCG.**

La vacuna BCG es la más ampliamente administrada a escala mundial y la que tiene mayor cobertura en el programa de vacunación de la OMS, aunque parece haber tenido poco impacto desde el punto de vista epidemiológico por lo que es una vacuna muy controvertida. El objetivo de esta vacuna es limitar la multiplicación del bacilo tuberculoso y su diseminación tras la primoinfección. De esta manera, la vacunación no impide la infección, pero evita las formas clínicas de la diseminación de la tuberculosis con una estimación del 50%, aunque con una protección limitada en el tiempo (10-15 años) [ 5,6 ].

Existe una gran controversia sobre su eficacia. Los estudios demuestran unos resultados altamente dispares, variando la eficacia de la vacuna BCG entre un 0 y un 80% contra la tuberculosis pulmonar y entre un 46 y un 100% en la tuberculosis meníngea o miliar. Esto puede ser debido a la existencia de subcepas procedentes del primitivo bacilo BCG biológicamente distintas, a los cambios en el proceso de producción de la vacuna, a la virulencia del bacilo tuberculoso, a la edad, carencia nutricional y estado inmunitario del receptor, al hecho de que haya más reinfecciones que activaciones y al contacto con otras micobacterias [5,7].

En el año 2000 se publicaron los datos obtenidos en un metaanálisis en el que se ponía de manifiesto que la vacunación con BCG reducía significativamente el riesgo de TB con una media del 50%, disminuyendo la incidencia de la tuberculosis y de la enfermedad extrapulmonar. [8].

Existen, sin embargo, otros estudios en los que no se demuestra ninguna protección con la vacuna BCG. Además, la BCG ofrece protección sólo contra las formas severas de la enfermedad en la infancia y no así contra la forma pulmonar en la edad adulta, siendo esta última la más común y la vía más frecuente de transmisión de la enfermedad, lo que nos hace confirmar que se necesitan nuevas vacunas que mejoren este carácter inmunitario tan limitado [8].

La protección que otorga la vacuna BCG también varía entre los distintos países, ya que en unos la eficacia es positiva y en otros es negativa. Existen alrededor de 26 estudios con metodología aceptable sobre la eficacia protectora de la BCG. De esta

manera, se puede concluir que la eficacia de la vacuna depende también de la localización geográfica de la tuberculosis [7].

#### **4.2. Nuevas vacunas alternativas.**

El desarrollo de nuevas vacunas alternativas a la BCG es importante para salvar las limitaciones anteriormente indicadas y así, lograr una mejora en la prevención de la enfermedad. Las nuevas vacunas que puedan reemplazar a la BCG deberían, además, proteger contra la reactivación del bacilo durante periodos más largos de tiempo y poderse utilizar en individuos inmunodeprimidos [9].

A pesar de esas limitaciones de la BCG, en el primer foro global sobre las vacunas frente a la tuberculosis, realizado en 2001, aún no había ninguna vacuna en proceso de desarrollo para sustituirla. Por el contrario, en 2015, fecha donde tuvo lugar el cuarto foro global, ya existían hasta 15 vacunas y combinaciones de vacunas candidatas, que se encontraban en distintos ensayos clínicos de evaluación. Esto es debido a que los estudios de investigación de nuevas vacunas frente a la tuberculosis son de larga duración [4,5 ].

En la actualidad, los estudios se centran en el desarrollo de dos tipos principales: las vacunas denominadas de subunidades y las vacunas preparadas a partir de microorganismos vivos. Además, existe otra estrategia, conocida como vacunación terapéutica, que trata de estimular el sistema inmunitario de las personas infectadas de manera latente [5,8].

##### **4.2.1. Vacunas de subunidades**

En 1998 se hizo pública la secuencia completa del genoma de *M. tuberculosis*, haciendo posible la identificación de los genes del bacilo que codifican antígenos y los que son responsables de su virulencia. Las vacunas de subunidades se preparan utilizando como antígenos proteínas purificadas de *M. tuberculosis* que tengan alta actividad inmunogénica, junto a un adyuvante, o bien un virus atenuado en el que se han introducido los genes que codifican para las mismas (Figura 4). Con este tipo de vacunas se busca conseguir una mayor eficacia que la que tiene la BCG [10,12]

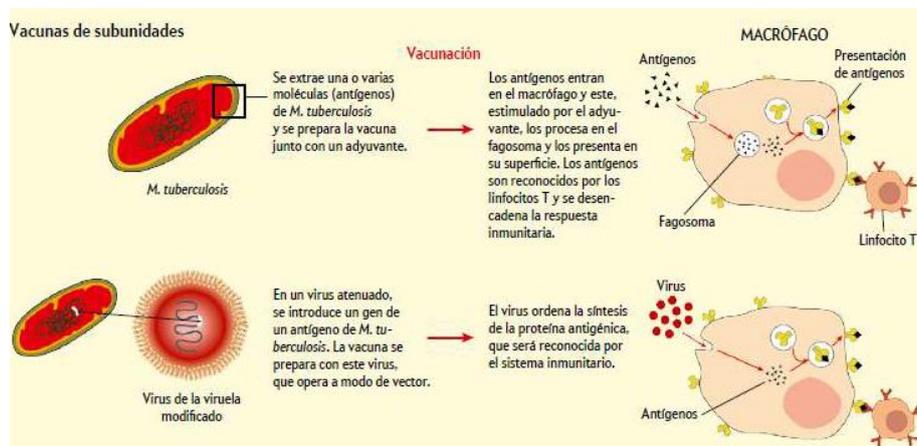


Figura 4. Esquema de los procedimientos utilizados para la elaboración de las vacunas de subunidades [11].

Algunas de las vacunas de subunidades que han sido o están siendo ensayadas en la actualidad son las siguientes:

**H56:IC31** : es una vacuna que contiene una proteína de fusión de tres antígenos de *M. tuberculosis* (Ag85B, ESAT-6 y Rv2660c) combinados con el adyuvante IC31. El antígeno ESAT-6 es un factor de virulencia y no lo produce la cepa BCG, ya que lo codifica un gen que esta cepa ha perdido. Esta vacuna fue desarrollada por un consorcio de investigadores del Statens Serum Institut (SSI) de Dinamarca junto con la asociación estadounidense Aeras. Esta vacuna va dirigida a adultos y adolescentes con tuberculosis latente en los que se pretende mejorar la respuesta inmune y controlar la infección para prevenir la reactivación de la enfermedad. En los ensayos preclínicos esta vacuna ha dado buenos resultados en primates y existen, actualmente, ensayos clínicos en la fase IIa. Tras el primer estudio en individuos infectados con *M. tuberculosis* se ha demostrado que la vacuna es segura, con un buen perfil de tolerabilidad [9,11,14].

**M72/AS01E** : esta vacuna contiene una proteína de fusión (M72) derivada de dos antígenos de *M. tuberculosis* (MTB32A y MTB39A) y el adyuvante AS01E. Esta vacuna está siendo desarrollada por la compañía farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) en asociación con la estadounidense Aeras. Ha sido evaluada en ensayos clínicos de fase I y IIa en adultos, incluyendo a personas infectadas con altas cargas de *M. tuberculosis*.

En los ensayos realizados en adultos mostró un perfil elevado de tolerabilidad e inmunogenicidad, con o sin exposición previa a la vacuna BCG o a *M. tuberculosis*, induciendo altos niveles de células T-CD4+ específicas para M72 [14,15,17].

MVA85A: es una vacuna que fue desarrollada en la universidad de Oxford [10]. Se utilizó el virus Ankara (virus vaccinia modificado), que induce tanto respuesta inmune celular como humoral, en el que se introdujo el gen que codifica para el antígeno mayor de tuberculosis 85A (Ag85A). La vacuna MVA85A se preparó con idea de que aumentara la inmunidad en niños previamente vacunados con BCG. Se llevó a cabo un estudio doble ciego con niños sanos entre 4 y 6 meses, previamente vacunados. Los resultados demostraron que los niños vacunados con MVA85A y los tratados con un placebo no mostraban diferencias significativas [11]. Se ideó, entonces, una nueva pauta de vacunación consistente en que a los niños previamente vacunados con BCG se les administró la MVA85A y una tercera vacunación con el Ag85A junto con un adyuvante. Se hicieron unos 20 ensayos clínicos en recién nacidos en Sudáfrica, que llegaron a la fase IIb. Desafortunadamente, los resultados siguieron manifestando que la vacuna no ofrecía una mejora con respecto a la vacuna BCG. [6,11,12,13].

TB/FLU-04L: es una vacuna de subunidades que utiliza el virus de la gripe atenuado como vector recombinante para introducir los genes que codifican para los antígenos AG85A y ESAT6 de *M. tuberculosis*. Esta vacuna se administra por vía mucosal [11].

En la Universidad de McMaster (Canadá) se están desarrollando otras vacunas que también utilizan virus como vectores de genes específicos. Una de ellas es la vacuna Ad5-Ag85A la cual utiliza como vector un adenovirus y se administra por vía intramuscular [11].

#### **4.2.2. Vacunas preparadas a partir de organismos vivos**

Se distinguen dos subtipos: las vacunas recombinantes vivas que utilizan el bacilo BCG al que se le incorporan genes de interés y vacunas preparadas con cepas vivas atenuadas de *M. tuberculosis* (Figura 5).

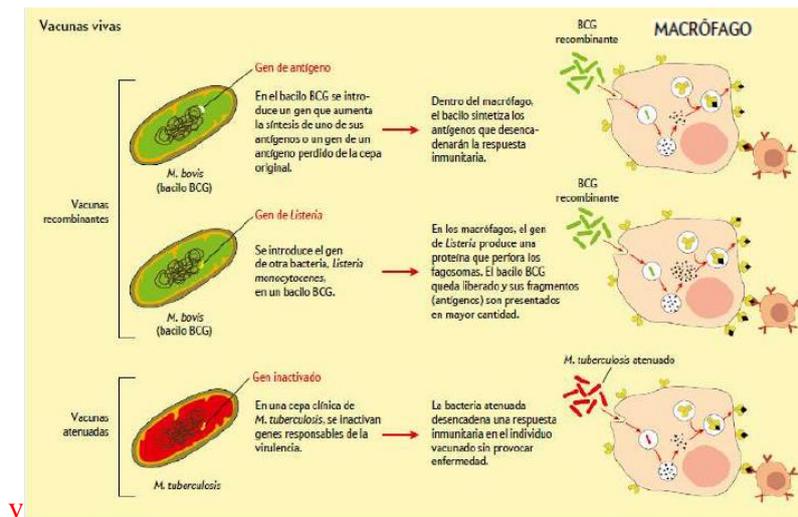


Figura 5. Representación esquemática de la preparación de vacunas a partir de organismos vivos [11].

La vacuna VPM1002 está siendo desarrollada en el instituto Max Planck de Berlín [17]. Esta es una vacuna recombinante preparada utilizando una cepa atenuada de *M. bovis*, modificada genéticamente (rBCG), en la que se ha deleccionado el gen de la ureasa C y se le ha introducido el gen de *Listeria monocytogenes* que codifica para la listeriolisina. La función de la ureasa C es favorecer la neutralización del interior de los fagosomas que contienen micobacterias, lo que provoca una inhibición de la maduración de los fagolisosomas y contribuye a la supervivencia de las micobacterias dentro del macrófago. La listeriolisina es una citolisina que forma poros en la membrana del fagolisosoma permitiendo la salida de las micobacterias al citoplasma de los macrófagos, provocando autofagia y apoptosis [9,16,17,18]. Esta vacuna ha superado los últimos estudios preclínicos y pasado con éxito los ensayos clínicos de fase I y II. [16,18]

Las vacunas del segundo subtipo se basan en la eliminación, mediante delección, de determinados genes en *M. tuberculosis*. A diferencia de la BCG, las cepas atenuadas obtenidas de esta forma no han perdido genes al azar, sino exclusivamente aquellos que se ha decidido eliminar. La única vacuna de esta clase, hasta ahora, es la MTB-VAC (*Mycobacterium tuberculosis vaccine*), una vacuna viva atenuada desarrollada por investigadores de la Universidad de Zaragoza y del Instituto Pasteur [11,16].

Esta vacuna se construyó a partir de un aislamiento clínico de *M. tuberculosis* mediante delección de los genes *phoP* y *fadD26*, implicados en la virulencia. Por lo tanto

MTB-VAC contiene todos los genes de *M. tuberculosis* (a excepción de los dos deletados), incluyendo los genes ausentes en *M. bovis* (BCG) [20]. Entre estos últimos se encuentran ESAT6 y CFP10, dos antígenos de gran importancia ya que los individuos que son capaces de reconocerlos están mejor protegidos frente a la infección [20].

Una diferencia importante entre la vacuna BCG y la MTBVAC es que MTBVAC posee un 50% más de epítomos que son reconocidos por las células T humanas que la BCG. Por esta razón, la MTBVAC genera una respuesta de células T más duradera y confiere una mejor protección en diversos animales que la BCG. Además, la MTBVAC secreta más proteínas del complejo Ag85 que la BCG [10,20].

El primer objetivo de la vacunación con MTBVAC son los recién nacidos, dado que no han estado previamente expuestos a micobacterias ni han sido vacunados con BCG. La fase Ib del ensayo clínico en bebés ya ha finalizado y no se han descubierto efectos adversos de importancia relacionados con la vacuna [19,21]. La unión europea ha aprobado la financiación de la fase IIa en bebés y en 2018 se ha iniciado un estudio, aprobado por el Congreso de los Estados Unidos y los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) y coordinado por AERAS, que consiste en estudiar la seguridad, inmunogenicidad y dosis en adultos con y sin infección latente de tuberculosis [11,14].

Las vacunas vivas son buenas candidatas para sustituir a la BCG una vez se haya demostrado que su eficacia es superior. La planificación de ensayos clínicos en zonas endémicas es de vital importancia para seguir progresando en el desarrollo de esta nueva vacuna.[15]

#### **4.2.3. Vacunas terapéuticas.**

Este tipo de vacunas va dirigido a pacientes ya infectados por el bacilo. Lo que se busca es reducir el tiempo de tratamiento en las personas infectadas con tuberculosis latente o bien disminuir la probabilidad de recurrencia cuando se finaliza el tratamiento. Entre las vacunas que se encuentran en fase de ensayos clínicos y que están siendo evaluadas se encuentra la vacuna RUTI, constituida por fragmentos liposomales de *M. tuberculosis* inactivado por calor. La vacuna RUTI ha sido evaluada en ensayos clínicos de fase I y IIa en adultos, incluyendo a personas infectadas con cargas altas de *M.*

*tuberculosis*. La vacuna ha sido bien tolerada produciendo tan solo una pequeña reacción local en el sitio de la inyección subcutánea [22].

Otra vacuna de esta clase es la denominada Vaccae, que ha sido obtenida por medio de la inactivación por calor de *Mycobacterium vaccae*. No se han apreciado reacciones adversas al ser administrada en varias dosis. Actualmente se encuentra en fase III y se ha demostrado su capacidad para prevenir la TB en pacientes coinfectados con VIH y que habían sido vacunados con BCG durante la infancia [22].

En la siguiente tabla se relacionan las diferentes vacunas que se encuentran actualmente en ensayos clínicos :

VACUNA	TIPO DE VACUNAS	FASE CLÍNICA	DESCRIPCION
MTB - VAC	Vacuna viva	Fase I	Cepa atenuada de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> inactivados los genes <i>phoP</i> y <i>fadD26</i>
Mtb ( $\Delta$ lysA, $\Delta$ panCD)	Vacuna viva	Estudios preclínicos	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> auxótrofa para lisina y pantotenato
rBCG 30	BCG recombinante	Fase I	rBCG cepa Tice expresando antígeno 85B de MTB
Ad5Ag85A	Vector viral	Fase I	Adenovirus recombinante serotipo 5
Hybrid (H1)	Adyuvante subunidad proteica	Fase I	Proteína recombinante con IC-31 o CAF01
Aeras 404	Adyuvante subunidad proteica	Fase I	Proteína recombinante con IC-31
Hybrid 56	Adyuvante subunidad proteica	Fase I	Proteína con IC -31 o CAF 01 ambos fusionados con Ag85B
ID93/GLA-SE	Adyuvante subunidad proteica	Fase I	ID93 (fusión de cuatro proteínas) con GLA-SE (lípidio glucopiranosil)
VMP 1002	Vector bacteriano	Fase Ib	rBCG $\Delta$ ureC Hly-listeriolisina O de <i>L. monocytogenes</i>

Mtb72F/AS01E	Adyuvante vacuna subunidad	Fase II	Proteína recombinante con sistema adyuvante AS01
MVA85A	Vector viral	Fase IIb	Virus vaccinia Ankara modificado (MVA)
RUTI	Fragmentos bacterianos	Fase II	Fragmentos de <i>M. tuberculosis</i> transportados en lisosomas
MIP	<i>Mycobacterium</i> inactivados por calor	Fase III	<i>Mycobacterium indicus pranii</i>
MOD-901	<i>Mycobacterium</i> inactivados por calor	Fase III	<i>Mycobacterium Vaccae</i>

Tabla I : Vacunas candidatas que se encuentran actualmente en ensayos clínicos [23]

## 5. CONCLUSIONES

1. La vacuna BCG presenta numerosas desventajas que confirman que se necesitan nuevas alternativas para la prevención de la tuberculosis. Esta vacuna sigue sin demostrar protección contra las formas pulmonares de la enfermedad en la edad adulta y demuestra una protección limitada en el tiempo contra las posibles diseminaciones de la tuberculosis. La BCG tiene, además, grandes variaciones en su capacidad de protección dependiendo del país en el que se emplea.

2. Las nuevas vacunas de subunidades, que utilizan como antígenos proteínas purificadas de *M. tuberculosis* altamente inmunogenas y que se administran junto a un adyuvante o bien utilizando un virus como vector, han dado buenos resultados en primates y se están actualmente ensayando en humanos. Hasta el momento se ha demostrado que estas vacunas son seguras y presentan un buen perfil de tolerabilidad, aunque, desafortunadamente, los resultados obtenidos demuestran que en protección no ofrecen ninguna mejora con respecto a la vacuna BCG.

3. Las vacunas preparadas a partir de organismos vivos, también actualmente en ensayos clínicos, tanto aquellas que utilizan una cepa atenuada de *M.bovis* modificada genéticamente, como las que utilizan *M. tuberculosis* a la que se le han delecionado algunos genes implicados en la virulencia, son hasta el momento las mejores candidatas

para sustituir a la BCG una vez se haya demostrado claramente que su eficacia es superior.

4. Por último, de las dos vacunas terapéuticas que se están ensayando actualmente, dirigidas a pacientes ya infectados por el bacilo, solo una (Vaccæ) ha demostrado su capacidad para prevenir la tuberculosis en pacientes coinfectados con VIH y que habían sido vacunados con BCG durante la infancia.

## 6. **BIBLIOGRAFIA**

1. Tortora, G.J., Funke, B.R., Case, C.L. “ *Introducción a la microbiología*” 9th Ed. Médica panamericana, 2007
2. Willey, J.M., Sherwood, L., Woolverton, C. J. “ *Microbiología de Prescott, Haley y Klein*”. Séptima edición. Mcgraw-Hill/ Interamericana de España, 2009
3. Murray P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A “ *Microbiología Médica*” 8th Ed. Elsevier España S.A, 2017
4. Ginsberg A, Ruhwald M, Meams H, McShane H.TB “ *Vaccines in clinical development*” S16-S20, 2016
5. Comité asesor de vacunas - “ *Manual de vacunas en línea de la AEP*” - <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>
6. Salleras Sanmartí Ll. “ *Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones*” Barcelona: Masson, 1997
7. Martínez Alsina N. y Sastre de la Fuente R. “ *Vacunas frente a la tuberculosis*” Atención primaria (6): 401-404 15 de Octubre 30; 2002
8. Brewer T.F., “ *Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literatura*” Clinical. Infectious. Diseases” 31 (Suppl 3): S64-S67, 2000
9. Bocanegra-García V, Valencia-Delgadillo J, Cruz-Pulido W, Cantú-Ramírez R, Rivera-Sánchez G, Palma-Nicolás J. “ *De la genética a la genómica en el diseño de nuevas vacunas contra la tuberculosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*”; 29(8):609-614, 2011
10. Asensio JG., Aguiló N., Martín C. “ *Nuevas vacunas contra la tuberculosis. Investigación y ciencia*”: 38-46, Mayo 2017

11. Martín, C., Aguilo, N., Gonzalo-Asencio, J. "Vacunación frente a la tuberculosis" Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2017
12. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, Scriba TJ, Snowden MA, Lockhart S, Shea JE, McClain JB, Hussey GD, Hanekom WA, Mahomed H, McShane H; MVA85A 020 Trial Study Team. "Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b". Lancet.;381(9871):1021-8, 23 Mar 2013
13. Llamas-González, Y.Y., Marino-Marmolejo, E. N., Flores-Valdez, M. A. "Vacunas en estudios clínicos para combatir la tuberculosis"/ Published online 19 Sept 2017 <http://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2016/sj163g.pdf>
14. "Aeras". Mayo 2017. <http://www.aeras.org/candidates>
15. Cáceres Bermejo, G. G. "La tuberculosis, un viejo problema aún sin resolver. ¿para cuándo una nueva vacuna?". Sanidad militar; 69 (2): 60-70, 2013
16. Iglesias, M. J. y Martín, C., Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza "Vacunación frente a la tuberculosis". Vacunas y otras medidas preventivas. An pediatr Contin 2011 [http://genmico.unizar.es/PDF/09\\_vacunas2\\_1.pdf](http://genmico.unizar.es/PDF/09_vacunas2_1.pdf)
17. Scriba, T.J., Kaufmann, S.H.E., Henri Lambert, P., Sanicas, M., Martin, C., Neyrolles, O. "Vaccination against tuberculosis with whole -cell Mycobacterial vaccines". J. Infect. Dis; 214: 659-64, 2016
18. Nieuwenhuizen, N.E., Kulkarni, P.S., Shaligram, U, Cotton, M.F., Rentsch, C.A., Eisele, B., Leander Grode, and Stefan H. E. Kaufmann . et al. "The recombinant bacille Calmette-Guérin vaccine VPM1002: ready for clinical efficacy testing". Front Immunol, 2017
19. Arbues, A, Aguilo JL, Gonzalo-Asencio J, Marinova D, Uranga S, Puentes E, Fernandez C, Parra A, Cardona PJ, Vilaplana C, Ausina V, Williams A, Clark S, Malaga W, Guillhot C, Gicquel B, Martin C. "Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated M. tuberculosis-based vaccine to enter clinical trials" Vaccine. 1 Oct 2013;31(42):4867-73. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.051. Epub 17 Aug 2013

20. Solans L1, Gonzalo-Asensio J2, Sala C3, Benjak A3, Uplekar S3, Rougemont J4, Guilhot C5, Malaga W5, Martín C6, Cole ST<sup>3</sup>. “*The PhoP-dependent ncRNA Mcr7 modulates the TAT secretion system in Mycobacterium tuberculosis.*” PLoS Pathog. 29 May 2014;10(5):e1004183. doi: 10.1371/journal.ppat.1004183. eCollection May 2014
21. Blaser N1, Zahnd C1, Hermans S2, Salazar-Vizcaya L1, Estill J1, Morrow C3, Egger M4, Keiser O5, Wood R<sup>6</sup>. “*Tuberculosis in Cape Town: An age-structured transmission model*”. Epidemics. Mar 2016;14:54-61. doi:10.1016/j.epidem.2015.10.001. Epub 20 Oct 2015
22. Cardona P, Amat I. “*Origen y desarrollo de RUTI, una nueva vacuna terapéutica contra la infección por Mycobacterium tuberculosis*”. Archivos de Bronconeumología. 42(1):25-32, 2006
23. Cordero Cruz A.N, Gil Prieto R, Gil De Miguel A, “*Actualización de las nuevas vacunas frente a la tuberculosis*” Medicina Respiratoria 2013 [http://genmico.unizar.es/PDF/09\\_vacunas2\\_1.pdf](http://genmico.unizar.es/PDF/09_vacunas2_1.pdf)

