



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“100 AÑOS DESPUÉS DE LA BCG, VACUNAS VIVAS ATENUADAS FRENTE A
LA TUBERCULOSIS”**

Requisito previo para optar por Título de Médico.

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Freire-Bravo, Milena Thais

Tutora: Lcda. Mg. Ph.D Echeverría-Valencia, Gabriela

Ambato – Ecuador

Septiembre 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

“100 AÑOS DESPUÉS DE LA BCG, VACUNAS VIVAS ATENUADAS FRENTE A LA TUBERCULOSIS” desarrollado por Freire Bravo Milena Thais, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Septiembre 2024

LA TUTORA

.....

Echeverría Valencia, Gabriela

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión: **“100 AÑOS DESPUÉS DE LA BCG, VACUNAS VIVAS ATENUADAS FRENTE A LA TUBERCULOSIS”** como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, Septiembre 2024

LA AUTORA

.....

Freire Bravo, Milena Thais

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Echeverría Valencia Gabriela Fernanda con CC: 1803320512 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“100 AÑOS DESPUÉS DE LA BCG, VACUNAS VIVAS ATENUADAS FRENTE A LA TUBERCULOSIS”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento..

Ambato, Septiembre 2024

.....
Echeverría Valencia, Gabriela Fernanda
CC: 1803320512

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Freire Bravo Milena Thais con CC: 0503553984 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“100 AÑOS DESPUÉS DE LA BCG, VACUNAS VIVAS ATENUADAS FRENTE A LA TUBERCULOSIS”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento..

Ambato, Septiembre 2024

.....

Freire Bravo, Milena Thais

CC: 0503553984

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban el informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“100 AÑOS DESPUÉS DE LA BCG, VACUNAS VIVAS ATENUADAS FRENTE A LA TUBERCULOSIS”** de Freire Bravo, Milena Thais, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Septiembre 2024

Para su Constancia firman

Presidente/a

1er Vocal

2do Vocal

Certificado de aceptación

La que suscribe, M. Sc. Miriam Gladys Vega Marín, directora académica de Opuntia Brava, acredita que el artículo:

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

Cuya autoría es de:

Milena Thais Freire Bravo y
Gabriela Echeverría Valencia

Ha sido evaluado por pares académicos a doble ciego y aceptado para publicar en el vol **16** no **4 (octubre-diciembre)** año **2024**

Sirvan estos criterios a los efectos de cualquier evaluación que resulte pertinente.

Dado en la ciudad de Las Tunas, a los 08 días de agosto de 2024

Dr. C. Ana de la Luz Tirado Benítez
Jefe Grupo Editorial, ULT, Cuba
anatl@ult.edu.cu



M. Sc. Miriam Gladys Vega Marín
Directora académica, ULT, Cuba
miriamvm@ult.edu.cu/revistaopuntiofravaga@gmail.com

Opuntia Brava se encuentra indizada o referenciada en las siguientes bases de datos:



DEDICATORIA

A quien nunca se fue porque se quedó en el olor de las flores, en las caricias, en cada gesto de ternura, a mi maestra y mi guía, mi abuelita, ella siempre supo que no iba a estar para verlo, pero sé que desde el cielo toca la guitarra y canta de alegría por mí; hay conexiones que van más allá de lo físico y lo que está en el alma nunca muere, aunque la vida se lo lleve.

A mi adorado abuelito, la piedra angular de mi vida, el que nunca me deja caer, el que siempre sostiene mi mano, quien me enseñó a escribir y a forjar mi futuro. Cada momento que compartimos juntos es un regalo que atesoro en el corazón.

A mi madre, por ser incondicional, por cada consejo, porque desde pequeña hizo de mi una persona que da todo de si en lo que hace y por enseñarme que cada esfuerzo tiene su recompensa.

Milena Thais Freire Bravo.

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme la perseverancia y el valor en cada paso del camino, a la vida por ser una fuente de aprendizaje constante y por cerrar etapas para llevarnos a nuevas aventuras; al tiempo, que nos enseña el valor de cada instante. A mi familia y a las personas que siempre tuvieron una palabra o un gesto de apoyo, su amor y respaldo ha sido crucial.

A mi leal compañera, ese pequeño ser que es el amor y la fidelidad sin condiciones, la desveló conmigo innumerables noches, gracias querida Perlita.

A los que siempre están, gratitud eterna.

Milena Thais Freire Bravo.

“100 AÑOS DESPUÉS DE LA BCG, VACUNAS VIVAS ATENUADAS EXPERIMENTALES ATENUADAS FRENTE A LA TUBERCULOSIS”

RESUMEN

Antecedentes: 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 (TB). A pesar de su uso extendido, la eficacia de la vacuna BCG es variable, y su protección es transitoria.

Objetivo: Recopilar información sobre la viabilidad y eficacia de nuevas vacunas vivas atenuadas como alternativas a la vacuna BCG en la prevención de la tuberculosis.

Métodos: 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.

Resultados: 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.

Conclusiones: La invasión de *M. tuberculosis* puede culminar en la diseminación bacilar hacia otros órganos vitales, es crucial desarrollar vacunas más eficaces para adultos y optimizar combinaciones vacunales, abordando la variabilidad genética de las cepas y diferencias inmunológicas entre poblaciones. Actualmente la investigación en vacunas contra la tuberculosis refleja un progreso notable y una comprensión cada vez más profunda de las interacciones inmunológicas.

PALABRAS CLAVES: BACILO CALMETTE-GUÉRIN, BCG, TUBERCULOSIS, *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, VACUNAS ATENUADAS, VACUNAS EXPERIMENTALES.

ABSTRACT

Background: 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 (TB). Despite its widespread use, the effectiveness of the BCG vaccine is variable, and its protection is transitory.

Objective: To compile information on the feasibility and effectiveness of new live attenuated vaccines as alternatives to the BCG vaccine in the prevention of tuberculosis.

Methods: A bibliographic 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 carried out autonomously in various databases.

Results: In clinical trials and preclinical studies, various live attenuated, inactivated and subunit/adjuvant vaccines have shown potential to improve immunogenicity and protection against tuberculosis. Vaccines such as MTBVAC and RUTI are in different phases of clinical development, while others, such as M72/AS01E and H56, are in advanced phases of testing.

Conclusions: The invasion of *M. tuberculosis* can culminate in bacillary dissemination to other vital organs; it is crucial to develop more effective vaccines for adults and optimize vaccine combinations, addressing the genetic variability of the strains and immunological differences between populations. Currently, research into vaccines against tuberculosis reflects notable progress and an increasingly deep understanding of immunological interactions.

KEYWORDS: BACILO CALMETTE-GUÉRIN, BCG, TUBERCULOSIS, *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, ATTENUATED VACCINES, EXPERIMENTAL VACCINES

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa y una de las principales causas de mortalidad global(1). Antes de la pandemia de COVID-19, la TB era reconocida como la patología más letal provocada por un único agente infeccioso, superando incluso al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)(2). 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(3)

Al respecto, la OMS 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(4). 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(5) 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. En el 2020, se estima que hubo 291 000 casos de todas las formas de la enfermedad(6)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(7)

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(8). 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 (5). Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) 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% (5).

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 (8). 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(9).

Cho et al. (10) 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(11,12).

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(13) 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(14,15).

En respuesta a los desafíos planteados por la tuberculosis, es imperativo desarrollar estrategias de vacunación que no solo aborden la inmunidad humoral, sino también la celular, con el objetivo de generar respuesta inmunitaria de memoria más firme y equilibrada. 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(9). 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 (10).

Patogenia de la Tuberculosis

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 (11,12). 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(16). 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(17). No obstante, 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+ (8).

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 hematógena hacia los segmentos apicales pulmonares, riñones, hígado y huesos(18,19)

Epidemiología de la tuberculosis

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 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%) (1). Algunos países, como Corea del Norte, Mozambique, Filipinas y Sudáfrica, tuvieron incidencia por encima de 500/100.000(20).

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(21). Durante la pandemia de COVID-19 en 2020, hubo una disminución del 20% respecto de la tasa de 2019 (22). 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(23) 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 (24). 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(4,8).

Vacunación y tuberculosis

Las modificaciones genómicas observadas en ciertas subcepas de BCG incluyen supresiones, duplicaciones y mutaciones puntuales El estudio realizado por Cho et al. (10) documentan duplicaciones y deleciones que ocurrieron antes de 1960, cuando se implementó la

lioofilización y se estandarizó el proceso de producción de la vacuna BCG. Aunque la vacunación masiva con BCG ha sido extensamente 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(16,17).

En pacientes infectados por el VIH, la tuberculosis (TB) puede manifestarse de manera subclínica o con pocos síntomas. No obstante, en aquellos gravemente inmunodeprimidos, la TB puede presentarse como un cuadro séptico, con un curso grave y rápidamente progresivo(18). Por tanto, en estos pacientes, la sensibilidad de los síntomas y signos radiológicos clásicos sugestivos de TB (como tos, fiebre, infiltrados pulmonares cavitados en los lóbulos superiores, sudoración nocturna y pérdida de peso) es menor y disminuye a medida que la inmunodepresión avanza. Es crucial considerar estas particularidades clínicas de la TB en pacientes con VIH para establecer el diagnóstico de sospecha de manera oportuna y no retrasar el tratamiento precoz (23).

Setiabudiawan et al. (25) 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(26).

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(27). 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 (Asin)(28). 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(29,30).

La liberación de citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma (IFN- γ), orquesta una respuesta inflamatoria que limita la propagación bacteriana. En la respuesta adaptativa, los linfocitos T CD4⁺ desempeñan un papel crucial al liberar IFN- γ , activando macrófagos y limitando la replicación bacteriana, mientras que los linfocitos T CD8⁺ participan en la eliminación de células infectadas. Aunque las células B contribuyen mediante la producción de anticuerpos, su efectividad puede ser limitada, de igual forma, la formación de granulomas, estructuras organizadas, es típica en la infección por *M. tuberculosis* y, aunque limitan la propagación bacteriana, pueden ser sitios de persistencia, esto afirma que la respuesta inmunológica deja una memoria que facilita una respuesta eficiente en encuentros subsiguientes(31).

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(32). 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 (33) Otras vacunas subunitarias 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 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(34). Esta vacuna induce respuesta inmunitaria, destacando las células T CD4+ específicas de ID93 polifuncionales y elevada respuesta de anticuerpos IgG1 e IgG3 a Rv1813(35,36). 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 (37)

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(38). 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(39).

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(38,39). Pero, el estudio de Scholl et al. (40) 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(41).

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) (15,16). 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* (25,26). 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 (40).

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 (39,40).

Vacunas de subunidades proteicas adyuvantes

Las vacunas de subunidades proteicas con adyuvantes son una categoría de vacunas que utilizan fragmentos seleccionados de proteínas del patógeno subunidades junto con adyuvantes para estimular una respuesta inmunitaria específica. Un estudio enfocado en las vacunas de subunidades proteicas adyuvantes, realizado por Wang et al. (42) resalta la relevancia de Sulysin (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(43).

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* (44). Las vacunas de subunidades proteicas se centran en antígenos inmunodominantes, lo que puede generar respuesta más concreta contra la tuberculosis(45,46). 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 respuesta inmunitaria protectora contra la tuberculosis. Las vacunas de vectores virales funcionan introduciendo un fragmento del ADN de *M. tuberculosis* 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 *M. tuberculosis*, desencadenando así una respuesta inmunitaria. Esta respuesta incluye tanto la activación de células T, que son cruciales para combatir *M. tuberculosis*, como la producción de anticuerpos(46,47).

Las vacunas de vectores virales representan una estrategia innovadora y prometedora en la lucha contra patologías infecciosas como la tuberculosis. Utilizando virus modificados genéticamente que son incapaces de causar enfermedad, estas vacunas transportan y expresan antígenos específicos de *M. tuberculosis* (42). El objetivo es estimular una respuesta inmunitaria que incluya tanto la activación de células T como la producción de anticuerpos, sin provocar la enfermedad en sí. En el caso 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 (39).

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 *M. tuberculosis*. Inmunogenicidad y Respuesta Inmunitaria. 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(47,48).

Vacunas vivas atenuadas frente a la *M. tuberculosis*

Las vacunas vivas atenuadas son una forma importante de inmunización contra la 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(49). 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 (38). 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 (37,38).

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 (39). Un estudio en ratones infectados con *M. tuberculosis* y tratados con antibióticos durante 40 días, hasta que no se detectó *M. tuberculosis* 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 (16). 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(43,44).

En el estudio de Kaufmann et al. (50) la VPM1002 ha completado exitosamente los ensayos clínicos de fase I y fase IIa, demostrando su seguridad e inmunogenicidad tanto en adultos como en recién nacidos. Estos ensayos proporcionan una base sólida para la siguiente fase de evaluación clínica de la vacuna. Además, un ensayo clínico de fase II en recién nacidos expuestos y no expuestos al VIH ha sido completado y sus resultados están a la espera de ser revelados (NCT02391415) (51).

Desde la perspectiva de Bharati (52) la VPM1002 es una vacuna recombinante viva de BCG que ha sido modificada genéticamente para mejorar su inmunogenicidad. En esta vacuna, el gen que codifica la ureasa C se reemplaza por el gen que codifica la listeriolisina de *Listeria monocytogenes*. Esta modificación tiene como objetivo aumentar la respuesta inmune generada por la vacuna, haciéndola más eficaz en la protección contra la tuberculosis. VPM1002 está actualmente en un ensayo clínico de fase III en India, que comenzó a principios de 2018 y se espera que se complete en 2020. Este ensayo involucra a aproximadamente 2,000 pacientes que han tenido tuberculosis recurrente y han sido tratados con éxito. Algunos de estos pacientes están siendo inmunizados con VPM1002 pocas semanas después de completar su tratamiento farmacológico. Este diseño busca evaluar la capacidad de la vacuna para prevenir la recurrencia de la tuberculosis, un problema significativo en áreas con alta incidencia de la enfermedad(41,42).

MTBVAC

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 (3). MTBVAC ha sido diseñada mediante la modificación genética de *M. tuberculosis* para que sea segura y menos virulenta que las cepas salvajes de *M. tuberculosis*. 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"(19,20). Esto significa que no solo estimula una respuesta inmune específica contra *M. tuberculosis*, 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.

Esta vacuna, mejora la producción de citoquinas y la inmunidad entrenada en monocitos humanos (42). El estudio de Levillain et al. (13) se centra en MTBVAC, una cepa viva atenuada de *M. 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 estable en encuentros posteriores con patógenos.

Díaz et al. (53) en su estudio hablan sobre la metabolómica comparativa entre *M. tuberculosis* y la vacuna candidata MTBVAC, siendo la metabolómica un enfoque de arriba hacia abajo

para estudiar sistemas complejos, el cual puede vincular el fenotipo de una célula con alteraciones genéticas o cambios ambientales. Este enfoque complementa las técnicas tradicionales de -ómica, como la transcriptómica, proteómica y genómica. En este contexto, la integración de la transcriptómica y la metabolómica ha permitido dilucidar la red metabólica de *M. tuberculosis* durante la infección. Los estudios metabolómicos sobre *M. tuberculosis* se centraron en la detección a partir de cultivos y la identificación de especies/cepas mediante el análisis de metabolitos intracelulares. Por otro lado, la falta de ticoerol dimicoserosato (PDIM) hace que *M. tuberculosis* sea más susceptible al ataque de la respuesta inmune innata temprana y menos capaz de detener la maduración fagosómica, lo que lleva a la acumulación en fagosomas acidificados y a la consiguiente muerte bacteriana.

Según White et al. (54) MTBVAC fue diseñado para estimular respuesta inmune específica del huésped que imiten la infección natural de tuberculosis sin causar enfermedad. Esto es logrado mediante la atenuación a través de la eliminación de los genes de virulencia *phoP* y *fadD26*. A diferencia de la vacuna BCG, MTBVAC contiene antígenos presentes en *M. tuberculosis*, incluidos los de la región RD1, que se asocian con una mejor protección. Para Barba (29), desde 2012, MTBVAC ha sido la única vacuna candidata basada en *M. tuberculosis* viva atenuada en ensayos clínicos. La seguridad y la inmunogenicidad de MTBVAC se demostraron en adultos en un ensayo de Fase Ia y en recién nacidos en un ensayo de Fase Ib realizado en un país endémico, mostrando que MTBVAC es tan seguro como la BCG y más inmunogénico.

Desde la perspectiva de Pérez et al. (51) MTBVAC es actualmente la única vacuna candidata en desarrollo clínico que se basa en una cepa atenuada del patógeno humano *M. tuberculosis*. Debido a que MTBVAC se deriva de un aislado clínico de *M. tuberculosis*, conserva todo el repertorio de epítomos de células T descrito para los patógenos del complejo *M. tuberculosis* (MTBC), incluidos los principales antígenos inmunodominantes ESAT-6, CFP-10 y PPE68. Estos antígenos están ausentes en la vacuna BCG como consecuencia de la eliminación de la región RD1. Aunque estas tres proteínas son pequeñas, son inusualmente inmunogénicas y contienen 285 de los 1,603 epítomos descritos en *M. tuberculosis*.

rBCG30

rBCG30 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 *M. tuberculosis* llamada Ag85B, que es un antígeno importante para el sistema inmunológico en la lucha contra la tuberculosis (50). 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 (23).

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*(42)

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 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 rBCG30 como una alternativa prometedora a la vacuna BCG tradicional, especialmente en regiones donde la coinfección con tuberculosis y lepra es prevalente (45).

La proteína hsp30 es conocida por ser un antígeno inmunodominante, lo que significa que es una de las proteínas que el sistema inmunológico reconoce más fácilmente y contra la cual genera una respuesta más fuerte. Al incluir hsp30 en la vacuna, rBCG30 pretende estimular una respuesta de células T más efectiva, que es crucial para la protección contra la tuberculosis. Las células T juegan un papel vital en la defensa contra infecciones intracelulares como las causadas por *M. tuberculosis* (55).

En estudios preclínicos realizados en modelos animales, rBCG30 ha demostrado una mayor eficacia en comparación con la vacuna BCG tradicional. Estos estudios han mostrado que la inclusión de hsp30 aumenta la producción de citoquinas y la activación de células T específicas, lo que se traduce en una mejor protección contra la infección por *M. tuberculosis* (37,38)La vacuna rBCG30 tiene el potencial de convertirse en una opción de vacunación más efectiva contra la tuberculosis, especialmente en áreas donde la BCG tradicional ha mostrado limitaciones en términos de eficacia. Dado que la tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo, una vacuna mejorada como rBCG30 sugiere tener un impacto significativo en la reducción de la incidencia y la mortalidad de esta enfermedad (41).

Métodos

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.

Estrategia de Búsqueda

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* ", "Tuberculosis", "Bacillus Calmette-Guérin", "BCG".

Criterios de inclusión

- Se incluyeron estudios de los últimos cinco años, desde el 2018 al 2023
- Se incluyeron estudios que abordaron vacunas vivas atenuadas experimentales para la tuberculosis.
- Estudios en inglés y español

Criterios de Exclusión:

- Se excluyeron estudios que no estén relacionados con las vacunas vivas atenuadas para la tuberculosis.
- Investigaciones que no están actualizadas.
- Estudios que no proporcionen datos relevantes sobre la eficacia o seguridad de las vacunas.

Consideraciones Éticas:

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**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 <i>M. vaccae</i>	Inactivado	Dos ensayos de fase 3
<i>M. indicus pranii</i> (MIP)	Inactivado	Dos ensayos de fase 3
<i>M. smegmatis</i>	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
<i>GamTBvac</i>	Subunidad/adyuvante	Fase 2a
AEC/BCO2	Subunidad/adyuvante	Reclutamiento de la fase 1 completado; Fase 2b
Mtb72F/AS02	Subunidad/adyuvante	Fase 2b

Tomado de (49)

Tabla 2*Vacunas actuales en estudios preclínicos*

Vacuna	Tipo de vacuna	Descripción
<i>Cepa tuberculosis H37Rv</i> Δ leuD Δ panCD	<i>M.</i> Vivir	Cepa utilizada como modelo de infección de tuberculosis en <i>G. mellonella</i>
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 <i>zmp1</i>
FnBPA+ (pValac: ESAT-6)	recombinante	vacuna de refuerzo BCG

M. <i>smegmatis</i> 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

Tomado de (14)

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 Martin et al. (15) 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.

Para Keley et al. (56) 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.

El estudio de Bouzeyen et al. (57) evaluó una de las vacunas vivas atenuadas, la RUTI, la cual es una vacuna basada en fragmentos de *M. tuberculosis* inactivados, diseñada para ser utilizada como una vacuna terapéutica en combinación con tratamientos farmacológicos tradicionales para la tuberculosis. La vacuna RUTI tiene como objetivo inducir una respuesta inmune celular que ayude a eliminar los bacilos persistentes que pueden permanecer después del tratamiento antibiótico. Aunque la fase 2a de los ensayos clínicos aún no ha comenzado a reclutar participantes, los estudios iniciales han mostrado resultados prometedores en términos de seguridad e inmunogenicidad.

Por otro lado, la vacuna basada en *M. vaccae* es una vacuna inactivada que ha mostrado potencial como una herramienta adicional en la prevención de la tuberculosis. Esta vacuna ha sido objeto de dos ensayos clínicos de fase 3 que evalúan su eficacia y seguridad en diferentes poblaciones. La hipótesis es que la vacuna puede ayudar a reducir la incidencia de tuberculosis al estimular el sistema inmunológico para combatir la infección. Los resultados de estos ensayos proporcionarán datos importantes sobre su uso potencial en la práctica clínica(58).

Zhuang et al. (59) en su investigación destaco a la vacuna *Mycobacterium indicus pranii* (MIP), siendo esta una vacuna basada en un bacilo de micobacterias no tuberculosas inactivado, que ha sido utilizada tanto como vacuna profiláctica como terapéutica. *M. indicus pranii* ha mostrado eficacia en la modulación del sistema inmunológico, y se está evaluando en dos ensayos clínicos de fase 3. Estos estudios se centran en su capacidad para prevenir la tuberculosis en poblaciones en riesgo y mejorar los resultados de los tratamientos existentes. Los resultados ayudarán a determinar su papel en la lucha global contra la tuberculosis.

Benedicto et al. (60) asegura que las vacunas vivas atenuadas contra la TB son una de las estrategias más prometedoras para la prevención de esta . Estas vacunas contienen cepas de *M. tuberculosis* que han sido modificadas para reducir su virulencia, manteniendo su capacidad de inducir una respuesta inmune óptima sin causar enfermedad. La idea es que estas cepas atenuadas mimetizan de manera más cercana la infección natural, proporcionando una inmunidad más efectiva y prolongada en comparación con otros tipos de vacunas. MTBVAC es una de las vacunas vivas atenuadas más avanzadas en desarrollo. Derivada de una cepa clínica de *M. tuberculosis*, MTBVAC ha sido atenuada mediante la eliminación de dos genes de virulencia clave, *phoP* y *fadD26*(58,59).

Los ensayos clínicos en curso han mostrado resultados prometedores. En los estudios preclínicos, MTBVAC ha demostrado inducir una fuerte respuesta inmune, similar a la observada con la infección natural, lo que sugiere que podría proporcionar una protección más efectiva contra la tuberculosis en comparación con la BCG. Además, los ensayos clínicos en recién nacidos y adultos han indicado que MTBVAC es segura y bien tolerada, con una inmunogenicidad superior a la de BCG. Una estrategia emergente en el desarrollo de vacunas vivas atenuadas contra la tuberculosis es su uso en combinación con otras vacunas o como parte de un régimen de vacunación en varias etapas. Por ejemplo, se están explorando esquemas donde una vacuna viva atenuada se administra inicialmente para establecer una base inmunológica sólida, seguida de refuerzos con vacunas de subunidad o vectores virales para mantener y potenciar la inmunidad(57).

Los estudios sobre vacunas vivas atenuadas han demostrado que estas pueden inducir una respuesta inmune celular más fuerte y duradera, que es crucial para la protección contra la tuberculosis. Las vacunas vivas atenuadas tienden a estimular tanto la inmunidad innata como la adaptativa, activando una amplia gama de células inmunitarias, incluyendo macrófagos, células dendríticas y linfocitos T. Esta activación amplia y sostenida es esencial para controlar y eliminar *M. tuberculosis* en los tejidos infectados(52,55).

En términos generales, las vacunas vivas atenuadas contra la tuberculosis representan una estrategia prometedora para mejorar la prevención de esta enfermedad. Aunque hay desafíos significativos, los avances en la investigación y los ensayos clínicos están proporcionando evidencia alentadora sobre su potencial eficacia(60) Vacunas como MTBVAC están liderando el camino, mostrando que es posible desarrollar nuevas vacunas que superen las limitaciones de la BCG y ofrezcan una protección más completa contra la tuberculosis. La combinación de enfoques innovadores y la colaboración internacional será crucial para el éxito futuro en la lucha contra esta enfermedad global(59,60).

Discusión

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 presentadas por diferentes autores refleja 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 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 (18,19,20). Al respecto, Pedersen, et al

(21), 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 et al. (46) 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. (14) en 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(49) 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 respuesta inmunitaria específica y elevadas respuestas de anticuerpos, superando ciertos aspectos de la BCG al emplear fragmentos determinados de antígenos de *M. tuberculosis* (11,15). 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 (24,26,28).

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 (47). 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 (50). 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. (61) evaluó la eficacia de la cepa Δ LprG, una variante de *M. 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. (62) sobre las vacunas vivas atenuadas, halló que la mayoría de las nuevas vacunas candidatas contra la tuberculosis se han probado contra la cepa de laboratorio *M. 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 *M. 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 respuesta inmunológica 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

1. Dhamnetiya D, Patel P, Jha RP, Shri N, Singh M, Bhattacharyya K. Trends in incidence and mortality of tuberculosis in India over past three decades: a joinpoint and age–period–cohort analysis. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 6];21(1). Available from: <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-021-01740-y>
2. OMS. Tuberculosis. [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 6]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
3. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. 2020 [cited 2024 Jun 6]; Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55047>
4. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-Ul-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 6];21(1). Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05749-2>
5. OPS. Tuberculosis [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 6]. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis>
6. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A, Petersen E, Chakaya JM, Wejse C, et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Jun 6];92:S15–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32032752/>
7. Ministerio de Salud Pública. Boletín Anual Tuberculosis [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 6]. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf
8. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV [Internet]. Vol. 6, *The Lancet HIV*. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2024 Jun 6]. p. e463–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272663/>
9. Orozco Andrade I, Aguilar Morales K, Reyes Gómez U, Reyes Hernández K, Vargas Mosso M, Merlo Palomera M, et al. Vacuna BCG, protección contra tuberculosis y otros beneficios. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 6];40(2):38–43. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2023/bis232f.pdf>
10. Cho T, Khatchadourian C, Nguyen H, Dara Y, Jung S, Venketaraman V. A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication [Internet]. Vol. 17, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. Taylor and Francis Ltd.; 2021 [cited 2024 Jun 6]. p. 2454–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33769193/>
11. OMS. Informe mundial sobre la tuberculosis 2022 [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 8]. Available from: https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2022?psafe_param=1&gad_source=1&gclid=CjwKCAiAx_GqBhBQEiwAIDNAZhwyET9QxWVxUvWj__hvgq-zFOUt6fOZKramtK6eb8AKl7NhYjvv6hoCfc4QAvD_BwE
12. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. . 2021.
13. Levillain F, Kim H, Kwon KW, Clark S, Cia F, Malaga W, et al. Preclinical assessment of a new live attenuated Mycobacterium tuberculosis Beijing-based vaccine for

- tuberculosis. Vaccine [Internet]. 2020;38(6). Available from: <https://hal.science/hal-03014488>
14. Moradi M, Vahedi F, Abbassioun A, Ramezanpour Shahi A, Sholeh M, Taheri-Anganeh M, et al. Liposomal delivery system/adjuvant for tuberculosis vaccine. Vol. 11, Immunity, inflammation and disease. NLM (Medline); 2023. p. e867.
 15. Martín C, Marinova D, Aguiló N, Gonzalo-Asensio J. MTBVAC, a live TB vaccine poised to initiate efficacy trials 100 years after BCG. Vaccine. 2021 Dec 8;39(50):7277–85.
 16. Baquero-Artigao F, del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, et al. Update on the diagnosis and treatment of tuberculosis. An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Jun 8];98(6):460–9. Available from: <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2023/04/actualizacion-del-dx-y-tto-de-la-TB-ped-Anales-2023.pdf>
 17. Alarcón Velásquez LN, Mogollón Torres F de M. 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 [Internet]. 2021 Dec 17 [cited 2024 Jun 8];8(2):45–57. Available from: <https://revistas.usat.edu.pe/index.php/cietna/article/view/696>
 18. Ticona E. Caminando junto a la tuberculosis. Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 8];80(1):98–103. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v80n1/a18v80n1.pdf>
 19. Taye H, Alemu K, Mihret A, Wood JLN, Shkedy Z, Berg S, et al. Global prevalence of Mycobacterium bovis infections among human tuberculosis cases: Systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 68, Zoonoses and Public Health. John Wiley and Sons Inc; 2021 [cited 2024 Jun 8]. p. 704–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8487997/pdf/nihms-1737556.pdf>
 20. Campins Martí M, Moraga Llop F, Alemany Vilches L, Undergraf S. Vacunas 2020 [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 8]. Available from: https://vacunas.org/wp-content/uploads/2024/02/Vacunas_2020_compressed.pdf
 21. Martínez F. 18. GGT. Se inicia un estudio de fase 3 para probar una candidata a vacuna frente a la tuberculosis. 2023 [cited 2024 Jun 8]; Available from: <https://www.gtt-vih.org/publicaciones-categoria/la-noticia-del-dia/17-07-23/>
 22. Asociación Española de Vacunología. 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. [cited 2024 Jun 8]; Available from: <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>.
 23. Martín C, Aguiló N, Gonzalo-Asensio J. Vaccination against tuberculosis. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Jun 8];36(10):648–56. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X18300557>
 24. Pedersen OS, Holmgaard FB, Mikkelsen MKD, Lange C, Sotgiu G, Lillebaek T, et al. Global treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in adults: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 87, Journal of Infection. W.B. Saunders Ltd; 2023 [cited 2024 Jun 8]. p. 177–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37356629/>

25. Setiabudiawan TP, Reurink RK, Hill PC, Netea MG, van Crevel R, Koeken VACM. Protection against tuberculosis by Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination: A historical perspective [Internet]. Vol. 3, Med. Cell Press; 2022 [cited 2024 Jun 8]. p. 6–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666634021003809>
26. Khandelvia P, Yadav S, Singh P. An overview of the BCG vaccine and its future scope [Internet]. Vol. 70, Indian Journal of Tuberculosis. Tuberculosis Association of India; 2023 [cited 2024 Jun 8]. p. S14–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019570723000987>
27. Morales P, Balcells ME. The importance of the BCG vaccine in the prevention of childhood tuberculosis [Internet]. Vol. 90, Revista Chilena de Pediatría. Sociedad Chilena de Pediatría; 2019 [cited 2024 Jun 8]. p. 579–80. Available from: https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v90n6/0370-4106-rcp-rchped_v90i6_1379.pdf
28. Srivastava S, Dey S, Mukhopadhyay S. Vaccines against Tuberculosis: Where Are We Now? [Internet]. Vol. 11, Vaccines. MDPI; 2023 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/11/5/1013>
29. Barba Evia JR. Tuberculosis. ¿Es la pandemia ignorada? Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 8];67(2):93–112. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2020/pt202g.pdf>
30. Betrán A, Lavilla MJ, Roselló R, Torres L. Infección tuberculosa de localización infrecuente. Revista Española de Quimioterapia [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jun 8];33(3):214–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32274907/>
31. Cardona Iglesias P. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya [Internet]. 2018 [cited 2024 Jun 8];36(1):38–46. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6424320>
32. Romano M, Squeglia F, Kramarska E, Barra G, Choi HG, Kim HJ, et al. A Structural View at Vaccine Development against M. tuberculosis [Internet]. Vol. 12, Cells. MDPI; 2023 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36672252/>
33. Reshetnikov V, Terenin I, Shepelkova G, Yermeev V, Kolmykov S, Nagornyykh M, et al. Untranslated Region Sequences and the Efficacy of mRNA Vaccines against Tuberculosis. Int J Mol Sci [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jun 8];25(2). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/2/888>
34. Cao H, Yang S, Wang Y, Luan N, Yin X, Lin K, et al. 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) [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Jun 8];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34835192/>
35. Junqueira-Kipnis AP, de Castro Souza C, de Oliveira Carvalho AC, de Oliveira FM, Almeida VP, de Paula AR, et al. Protease-Based Subunit Vaccine in Mice Boosts BCG Protection against Mycobacterium tuberculosis. Vaccines (Basel) [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Jun 8];10(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35214766/>
36. Lin K, Cao H, Luan N, Wang Y, Hu J, Liu C. Comparison of the Immune Effects of an mRNA Vaccine and a Subunit Vaccine against Herpes Zoster Administered by Different Injection Methods. Vaccines (Basel) [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jun 8];11(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37243107/>

37. Kiong J, Nahar UJ, Jin S, Shalash AO, Zhang J, Koirala P, et al. Development of Multilayer Nanoparticles for the Delivery of Peptide-Based Subunit Vaccine against Group A Streptococcus. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Jun 8];14(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9610843/pdf/pharmaceutics-14-02151.pdf>
38. Wilkie M, Satti I, Minhinnick A, Harris S, Riste M, Ramon RL, et al. 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* [Internet]. 2020 Jan 22 [cited 2024 Jun 8];38(4):779–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6985898/>
39. Gupta S, Pellett S. Recent Developments in Vaccine Design: From Live Vaccines to Recombinant Toxin Vaccines [Internet]. Vol. 15, Toxins. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37755989/>
40. Scholl NR, Silva MT de O, Barbosa TN, de Pinho RB, Alves MSD, Portela RW, et al. Evaluation of the Association of Recombinant Proteins NanH and PknG from *Corynebacterium pseudotuberculosis* Using Different Adjuvants as a Recombinant Vaccine in Mice. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jun 8];11(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10051533/pdf/vaccines-11-00519.pdf>
41. Schwarz Chavarri G, Sánchez Hernández C, Moreno Millán N, Morató Agustí ML, Martín Martín S, Javierre Miranda AP, et al. Infectious Disease Prevention Group. Update on vaccines, 2020. *Aten Primaria* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jun 8];52:70–92. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-pdf-S021265672030278X>
42. Wang H, Wang S, Fang R, Li X, Xing J, Li Z, et al. Enhancing TB Vaccine Efficacy: Current Progress on Vaccines, Adjuvants and Immunization Strategies [Internet]. Vol. 12, Vaccines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38250851/>
43. Chugh S, Bahal RK, Dhiman R, Singh R. Antigen identification strategies and preclinical evaluation models for advancing tuberculosis vaccine development [Internet]. Vol. 9, npj Vaccines. Nature Research; 2024 [cited 2024 Jun 8]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10924964/pdf/41541_2024_Article_834.pdf
44. Stewart EL, Counoupas C, Quan DH, Wang T, Petrovsky N, Britton WJ, et al. Lung IL-17A-Producing CD4⁺ T Cells Correlate with Protection after Intrapulmonary Vaccination with Differentially Adjuvanted Tuberculosis Vaccines. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Jun 8];12(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/12/2/128>
45. Cobelens F, Suri RK, Helinski M, Makanga M, Weinberg AL, Schaffmeister B, et al. Accelerating research and development of new vaccines against tuberculosis: a global roadmap [Internet]. Vol. 22, The Lancet Infectious Diseases. Elsevier Ltd; 2022 [cited 2024 Jun 8]. p. e108–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8884775/>

46. Ullah I, Bibi S, Ul Haq I, Safia, Ullah K, Ge L, et al. The Systematic Review and Meta-Analysis on the Immunogenicity and Safety of the Tuberculosis Subunit Vaccines M72/AS01E and MVA85A [Internet]. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020 [cited 2024 Jun 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578575/pdf/fimmu-11-01806.pdf>
47. Mustafa AS. Adjuvants and Antigen-Delivery Systems for Subunit Vaccines against Tuberculosis. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/vaccines>
48. Prendergast KA, Nagalingam G, West NP, Triccas JA. Mycobacterium tuberculosis Deficient in PtdaS Cytosolic Histidine Kinase Displays Attenuated Growth and Affords Protective Efficacy against Aerosol M. tuberculosis Infection in Mice. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jun 8];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38250863/>
49. Tarancón R, Domínguez-Andrés J, Uranga S, Ferreira A V., Groh LA, Domenech M, et al. New live attenuated tuberculosis vaccine MTBVAC induces trained immunity and confers protection against experimental lethal pneumonia. *PLoS Pathog*. 2020 Apr 1;16(4).
50. Kaufmann SHE. Vaccination Against Tuberculosis: Revamping BCG by Molecular Genetics Guided by Immunology. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
51. Pérez I, Uranga S, Sayes F, Frigui W, Samper S, Arbués A, et al. Live attenuated TB vaccines representing the three modern Mycobacterium tuberculosis lineages reveal that the Euro–American genetic background confers optimal vaccine potential. *EBioMedicine*. 2020 May 1;55.
52. Bharati K. Tuberculosis Vaccine Development: Current Status and Future Directions. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2019;
53. Díaz C, Pérez Del Palacio J, Valero-Guillén PL, Mena García P, Pérez I, Vicente F, et al. Comparative Metabolomics between Mycobacterium tuberculosis and the MTBVAC Vaccine Candidate. *ACS Infect Dis*. 2019 Aug 9;5(8):1317–26.
54. White AD, Sibley L, Sarfas C, Morrison A, Gullick J, Clark S, et al. MTBVAC vaccination protects rhesus macaques against aerosol challenge with M. tuberculosis and induces immune signatures analogous to those observed in clinical studies. *NPJ Vaccines*. 2021 Dec 1;6(1).
55. Ahmad F, Umar MS, Khan N, Jamal F, Gupta P, Zubair S, et al. Immunotherapy With 5, 15-DPP Mediates Macrophage M1 Polarization and Modulates Subsequent Mycobacterium tuberculosis Infectivity in rBCG30 Immunized Mice. *Front Immunol*. 2021 Oct 29;12.
56. Keeley AJ, Groves D, Armitage EP, Senghore E, Jagne YJ, Sallah HJ, et al. 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*. 2023 Oct 1;228(7):957–65.
57. Bouzeyen R, Javid B. Therapeutic Vaccines for Tuberculosis: An Overview. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
58. Veerapandian R, Gadad SS, Jagannath C, Dhandayuthapani S. Live Attenuated Vaccines against Tuberculosis: Targeting the Disruption of Genes Encoding the Secretory Proteins of Mycobacteria. *Vaccines (Basel)*. 2024 May 12;12(5):530.

59. Zhuang L, Ye Z, Li L, Yang L, Gong W. Next-Generation TB Vaccines: Progress, Challenges, and Prospects. Vol. 11, Vaccines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
60. Benedicto-Matambo P, Bines JE, Malamba-Banda C, Shawa IT, Barnes K, Kamng'ona AW, et al. Leveraging Beneficial Off-Target Effects of Live-Attenuated Rotavirus Vaccines. Vol. 10, Vaccines. MDPI; 2022.
61. Vidal SJ, Sellers D, Yu J, Wakabayashi S, Sixsmith J, Aid M, et al. Attenuated Mycobacterium tuberculosis vaccine protection in a low-dose murine challenge model. iScience. 2023 Jun 16;26(6).
62. Flores-Valdez MA, Kupz A, Subbian S. Recent Developments in Mycobacteria-Based Live Attenuated Vaccine Candidates for Tuberculosis. Vol. 10, Biomedicines. MDPI; 2022.