

Vacunación frente a la tuberculosis: presente y futuro

Dr. José Uberos Fernández
Profesor Titular de Universidad acreditado.
Universidad de Granada

Ultima revisión: 25 de Agosto de 2012

El artículo de I. M. Orme (1), revisa los diferentes tipos de vacunas frente a M. tuberculosis ensayados hasta la actualidad, la inconstante y variable protección brindada por el bacilo de Calmette-Guerin a llevado a múltiples ensayos con subunidades proteicas del bacilo de la tuberculosis junto a diferentes adyuvantes, vacunas de DNA de la bacteria, poliproteinas y BCG recombinante, los resultados han sido dispares e igual de cambiantes que con la BCG original. Sin duda, el concepto mas novedoso en el que se ha trabajado en los último años son las "vacunas terapéuticas", término bajo mi punto de vista incorrecto; se trata en realidad de vacunas de DNA ensayadas inicialmente en sujetos enfermos de lepra, por tanto su indicación no es profiláctica sino terapéutica. Las primeras referencias de la aplicación de este tipo de vacunas a la tuberculosis fueron publicadas por DB Lowrie en la revista Nature en 1999. La inoculación de estas sustancias en sujetos enfermos origina activación importante de linfocitos T CD4 y CD8 con importante liberación de factor de necrosis tumoral e importante reacción inflamatoria. El problema de este tipo de terapéutica es que la inflamación que origina es generalmente mas lesiva que la propia infección en si.



Figura 1. Lesión de bechegeitis

La vacunación con el bacilo de Calmette-Guerin (cepa atenuada de Mycobacterium bovis) se viene utilizando desde 1921 y por el momento se continua utilizando para intentar prevenir la tuberculosis en aquellos países donde la enfermedad permanece con altas tasas de endemia. La vacuna que fue originariamente administrada por vía oral, se administra en la actualidad por vía intradérmica, si bien la administración subcutánea es también posible. La

dosis recomendada es de 0.05 ml en niños de menos de 12 meses y 0.1 ml en adultos y niños. Tras 3-4 semanas después de la vacunación es visible una pápula eritematosa que evoluciona en los meses siguientes hacia una costra y escara central. Estas lesiones difieren de la tuberculosis y tuberculides cutáneas debidas a M. tuberculosis.

La vacunación con BCG puede originar en el paciente inmunocompetente una serie de manifestaciones locales que generalmente se resuelven espontáneamente, estas incluyen ulceraciones, abscesos o úlceras. Estas complicaciones son más comunes en los recién nacidos y dependen fundamentalmente de factores como la cepa utilizada, el exceso en la dosis, la edad del niño, la técnica de aplicación, la destreza del vacunador y en algunos casos a alteraciones de la inmunidad. La conocida como "bechegeitis" (reacción local ulcerada con secreción seropurulenta y con hipertrofia ganglionar regional), se presenta entre 0 y 5 casos cada 1.000 vacunados, no necesita tratamiento.

El artículo de los Dres. Jane S. Bellet y Neil S. Prose (2), revisa las complicaciones cutáneas descritas tras la vacunación con BCG.

Otras complicaciones descritas en los últimos años incluyen:

- Granulomas por BCG, descritos en el curso de enfermedad de Kawasaki.
- Erupción medicamentosa.
- Sarcoidosis juvenil.
- Queloides. Presentes en hasta el 5% de los pacientes vacunados.
- Osteitis. Aparece entre 1 a 12 meses postvacunación en 1 cada 700.000 a 1 millón de dosis aplicadas. Está relacionado con nuevas cepas y/o pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias

En pacientes inmunodeprimidos, en especial sujetos portadores de inmunodeficiencia familiar combinada se ha descrito un eritema nodular diseminado con aislamiento de *M. bovis* en las lesiones. En pacientes vacunados con BCG después de trasplante de médula ósea se ha descrito esclerodermia y múltiples abscesos cutáneos.

Las complicaciones cutáneas tras revacunación son mas frecuentes que tras la primovacunación.

El tratamiento recomendado en los casos de granuloma secundario a BCG incluye curetaje, para los queloides se recomienda la radioterapia o la infiltración con corticoides intralesionales. Las ulceraciones que se presentan durante el curso de una enfermedad de Kawasaki han mostrado buenos resultados con la infusión de gentamicina al 1% en unguento.

La OMS declaró como "situación de emergencia global" la actual epidemia de tuberculosis y mas recientemente, en Agosto de 2005 vuelve a hacer incapié como situación de emergencia la realidad que viven muchos países de África. La prevalencia mundial de tuberculosis latente se estima en un 32% de la población, lo que supone 1.86 billones de personas. Frente a esta situación el desarrollo de una vacuna frente a la tuberculosis eficaz, parece la medida mas útil.

La variable eficacia de la vacunación con BCG para proteger frente a la tuberculosis pulmonar ha sido atribuida a diferentes factores como la edad de vacunación (mayor protección a edades mas tempranas), variabilidad en las cepas de BCG, factores genéticos del huésped y nutricionales del huésped, variaciones genéticas en las cepas de *M. tuberculosis*. La hipótesis mas aceptada en la utilidad es que el entorno de las micobacterias interfiere o inhibe la inmunidad inducida por la BCG; así la vacunación con BCG es menos efectiva en áreas tropicales, donde el entorno de las micobacterias es mas prevalente.

La OMS recomienda administrar BCG intradérmica, después del nacimiento, tan precozmente como sea posible en todos los países donde la tuberculosis sea endémica, lo que supone se administración en la mayoría de los países desarrollados. No se ha comprobado que la revacunación con BCG incremente su eficacia, por lo que no se recomienda. La vacunación con BCG se contraindica en todas las personas con alteraciones de la inmunidad.

La producción de interferón- γ ha sido utilizada como marcador de la respuesta inducida por la vacuna frente a la tuberculosis, de forma que el aumento de la eficacia de la vacuna esta ligado al aumento de la producción específica de interferón; otros autores han querido ver en el aumento de interferón un reflejo de la respuesta inflamatoria mas que la protección inducida por la BCG en si misma. Los pacientes sensibilizados frente a *M. tuberculosis* pueden desarrollar necrosis tisulares intensas como respuesta a la inoculación de alguno de los

componentes de la bacteria incluidos en la vacuna (Reacción de Koch). Para minimizar este riesgo se realiza un test de ELISA (Eliospot) frente a BCG, ESAT6 y CFP10; el Eliospot frente a estos dos últimos componentes es uno de las pruebas mas sensibles para detectar tuberculosis. Estos aspectos son abordados en H. B. Ibanga y cols. (3).

En los últimos 15 años se han desarrollado gran número de posibles vacunas frente a *M. tuberculosis*; en la actualidad tan sólo 5 continúan los ensayos clínicos necesarios antes de su utilización a gran escala: MVA85A, rBCG30, Mtb72f en ASO (ASO2A o ASO1B), Aeras-402 y *Mycobacterium vaccae*. Cualquiera de estos candidatos ha demostrado en los ensayos animales ser superior a la BCG:

- Vacuna MVA85A (Oxford University). Durante su crecimiento, *M. tuberculosis* segrega proteínas antigénicas, como el complejo Ag85, relacionado con la unión de la fibronectina a la pared celular. MVA o virus de Ankara es una cepa de virus de vacuna que se replica en células de aves, que no puede replicarse en células de mamíferos. El genoma de MVA es estable, se le ha incorporado el Ag85, y no se ha relacionado con el desarrollo de enfermedad en humanos. Los primeros ensayos de Fase I con este virus se realizaron en el Reino Unido en 2002. La vacunación induce elevada respuesta T-específica una semana después de la vacunación, manteniendo altos niveles 24 semanas después. Dos ensayos clínicos en fase I se han realizado en la actualidad con esta vacuna; el primero de ellos incluía pacientes con tuberculosis latente que tras ser vacunados eran seguidos durante 12 meses, comprobándose que en ninguno de los pacientes vacunados se desarrollaba reacción de Koch. El otro ensayo clínico en fase I se ha realizado en pacientes VIH de Reino Unido. En enero de 2007 se ha iniciado un ensayo clínico en fase II en voluntarios sudafricanos, se incluyen sujetos sanos, con tuberculosis y VIH.
- rBCG30, Foundation Rockville, USA. Se trata de una vacuna similar a la BCG obtenida por recombinación genética que contiene el gen para el Ag85. El primer ensayo clínico en fase I se realizó en USA en 2004, comprobándose mayor inmunogenicidad que con la BCG.
- Mtb72f (Glaxo-Smith-Kline). Se trata de una combinación de dos antígenos inmunogénicos de *M. tuberculosis*: Mtb39a y Mtb32a con el adyuvante ASO2a o ASO1b. Se inició su ensayo en fase I en USA y Bélgica en el año 2005 en voluntarios adultos con mantoux negativo, comprobándose que es muy inmunógena y que no induce efectos secundarios. A finales de 2007 esta previsto que comience un ensayo clínico en fase II en sudafrica.
- AERAS-402 Foundation Rockville, USA). Esta vacuna contiene un adenovirus serotipo 35, manipulado genéticamente de forma que es incapaz de replicarse y contiene DNA que expresa una proteína de fusión de 3 antígenos de *M. tuberculosis*: 85A, 85b y TB10.4.

A pesar de la urgencia del desarrollo de una vacuna frente a *M. tuberculosis* efectiva, sobre todo en los países de África subsahariana y del sudeste asiático, donde la tuberculosis coexiste con el VIH, el desarrollo de una vacuna frente la tuberculosis aún debe pasar ciertos pasos obligados. En el artículo de G. Hussey y cols. (4); se expone que con los datos actuales podemos concluir que los primeros ensayos clínicos en fase III con las vacunas comentadas frente a *M. tuberculosis* podrían iniciarse para 2009-2010; de no existir ningún inconveniente las primeras licencias para una nueva vacuna frente a la tuberculosis podrían registrarse próximas a 2015.

Dr. José Uberos Fernández

Hospital Clínico San Cecilio. Granada

REFERENCIAS

- (1) Orme IM. Current progress in tuberculosis vaccine development. *Vaccine* 2005 Mar 18;23(17-18):2105-8.
- (2) Bellet JS, Prose NS. Skin complications of Bacillus Calmette-Gue´rin immunization. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:97-100.
- (3) Ibanga HB, Brookes RH, Hill PC, Owiafe PK, Fletcher HA, Lienhardt C, et al. Early clinical trials with a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in tuberculosis-endemic countries: issues in study design. *Lancet Infect Dis* 2006 Aug;6(8):522-8.
- (4) Hussey G, Hawkrige T, Hanekom W. Childhood tuberculosis: old and new vaccines. *Paediatr Respir Rev* 2007 Jun;8(2):148-54.