

BCG, nuevas vacunas y la eliminación de la tuberculosis

La OMS estimó, para 2017, 1.3 millones de muertes debidas a la tuberculosis (TB). A estas se agregan otras 300 000 por TB/Sida¹. Diez millones de personas contrajeron TB ese año, entre ellos un millón de niños. Además, cerca de un cuarto de la población mundial está ya infectada por el bacilo de Koch. De ellos, el diez por ciento, unos 170 millones de personas, pueden desarrollar enfermedad TB durante su vida.

Dos tercios de los casos de TB ocurren en ocho países (India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica), y solo 3% en América, aunque dentro de ésta existen grandes diferencias. EE.UU. informó una incidencia de 3.1/100 000, mientras que en Haití fue de 181/100 000. La Argentina presenta una incidencia intermedia, de 26/100 000, con 11 500 casos diagnosticados en 2017, y una cobertura de tratamiento de 87%; pero, por variadas razones, solo un 54% de los casos alcanza la curación¹. En consecuencia, quedan potenciales fuentes de infección en la comunidad, que darán lugar a nuevos tratamientos y que pueden ya presentar resistencia adquirida a los fármacos anti TB. La resistencia a los dos más importantes, isoniacida y rifampicina, es denominada multirresistencia, e implica tratamientos especiales con fármacos más costosos, menos efectivos y con mayores efectos secundarios.

La endemia TB está ligada a la pobreza y al hacinamiento. La protección social de los grupos más vulnerables y un mejor acceso a los servicios de salud, con buena calidad de atención, contribuyen a reducir la incidencia. En cuanto a las intervenciones específicas de salud pública, los pilares del control de la TB en los países de alta y mediana prevalencia, entre los que se cuenta la Argentina, son: (i) el diagnóstico temprano y la determinación simultánea, con métodos rápidos, de los casos de TB multirresistente; (ii) el tratamiento adecuado y completo; (iii) el tratamiento preventivo de aquellas personas con alto riesgo de enfermar (en especial sujetos HIV positivos y niños en contacto con casos de TB bacilífera); y (iv) la vacunación anti TB (BCG) a los menores de un año¹. La OMS recomienda la vacunación BCG de recién nacidos e infantes, salvo en aquellos con signos o síntomas sugestivos de infección HIV, y cuyas madres sean HIV positivas².

La vacunación temprana, al llegar antes que el bacilo virulento, protege de la TB primaria, de sus formas meníngeas y miliares, que son causa de alta mortalidad o de secuelas graves. El grado de protección que el BCG brinda contra ellas, aplicado a recién nacidos e infantes, ha sido validado³. En Argentina se comprobó una protección contra la meningitis TB del 98% (70-100), y en Bahía (Brasil) del 91% (78-97)^{4,5}. Se estima que la protección dura unos 10 años. Para alcanzar esa eficacia, la cobertura debe superar el 80%. La vacunación BCG también ejerce protección no específica, contra la lepra, parasitosis, y otras enfermedades con mecanismos de inmunidad celular.

Sin embargo, su eficacia contra la TB pulmonar ha sido muy variable, desde una protección sustancial, de 78% (69-84) en Gran Bretaña, (*UK-MRC trial*), hasta ausencia de beneficio, en el estudio de Chingleput, India⁶. La protección fue mayor cuando se aplicó la vacuna a adolescentes, y solo a los tuberculino-negativos, que cuando se vacunó indiscriminadamente a la población adulta. También fue mayor en climas fríos-templados, que en los cercanos al Ecuador. En estos últimos la prevalencia de TB es más alta, y buena parte de la población adulta ya tiene la primo-infección tuberculosa que, si bien conlleva el riesgo de enfermar, también activa la inmunidad específica. A ésta se agrega la inmunidad cruzada debida a la sensibilización por micobacterias ambientales, común en esas zonas, que enmas-

cara la posible protección conferida por el BCG. También, en estudios de casos y controles, se halló relación entre la certeza diagnóstica de la TB (confirmación bacteriológica *versus* clínica) y la protección³⁻⁶. En ciertos modelos animales los linajes más virulentos de BCG parecen proteger mejor contra la TB⁷, pero no existe hasta ahora evidencia de que la protección en humanos varíe con las diferentes cepas de BCG.

En 2017, 158 países aplicaron la vacunación BCG a infantes, y de ellos 120 alcanzaron una cobertura de 90% o mayor². En América Latina y el Caribe, la cobertura media fue 94% (100% en varios países, entre ellos Brasil), y la menor 67% en Haití. En la Argentina ese año se vacunó al 97% de los menores de un año⁸.

El Programa Global de TB de la OMS (WHO-GTB)¹ ha propuesto una estrategia para terminar con la TB (*End TB Strategy*), avalada por la Asamblea General de las Naciones Unidas¹. Su objetivo es reducir, entre 2015 y 2035, las muertes por TB en un 95%, y los casos de TB en un 90%. Se requiere para ello una disminución anual global creciente de la incidencia (especialmente en los países con mayor población y mayor carga de TB), que pase del 2 al 10% para el 2025, y al 17% entre ese año y el 2035. Para alcanzar esos objetivos son necesarias vacunas que complementen los medicamentos disponibles o en desarrollo. No hay evidencias de que los mecanismos moleculares de resistencia a fármacos afecten el control inmunitario, por lo que la vacunación contra la TB puede proteger tanto contra la TB sensible como contra la resistente^{1,2}.

¿Qué tipos de vacuna se requieren, y a qué población se aplicarían? Las nuevas vacunas propuestas se pueden clasificar en preventivas, terapéuticas, pre- y pos-exposición⁹. Se proyecta emplearlas en adolescentes y adultos, en áreas de alta carga de TB, a fin de prevenir la progresión a enfermedad en los ya infectados, y su recurrencia en los ya curados, lo que contribuirá a disminuir las fuentes de infección en la comunidad. Además, se busca una vacuna que brinde mayor protección, sea más duradera que el BCG, suficientemente segura para aplicarla a inmunodeprimidos (HIV/Sida), y que refuerce la protección del BCG (*booster*)⁹⁻¹².

¿Cómo se mide la protección en humanos? Demostrada la seguridad y protección en modelos animales y la seguridad en voluntarios humanos, se pasa a la etapa clínica, en la que se aplica la vacuna a una muestra de individuos suficientemente numerosa, en poblaciones de alta incidencia (países de África) y se compara con un grupo control la cantidad de casos de TB pulmonar en un lapso de 2-4 años^{12, 13}. Estos ensayos, además de los problemas éticos, tienen un costo económico extremadamente alto, lo que promovió la búsqueda de correlatos de respuesta inmune protectora, que reemplacen a la enfermedad TB como punto final de medida. Por ahora, se emplea como tal la respuesta inmune celular medida por la producción de interferón gamma ante antígenos presentes en *M. tuberculosis* y ausentes en BCG, pero se buscan otros modelos moleculares^{14, 15}.

Actualmente se hallan en ensayos clínicos 16 vacunas, algunas en estudios de campo (Fase IIb), otras en desarrollo preclínico. Incluyen cinco vacunas compuestas por células de micobacterias, (BCG recombinante, *Mycobacterium vaccae*, *M. tuberculosis* ya sea atenuado o inactivado), que inducen un amplio espectro de respuestas más o menos similares a la infección natural. Otras consisten en subunidades proteicas en las que los antígenos de *M. tuberculosis* se expresan como proteínas recombinantes formuladas con adyuvantes. Entre estas, se destaca la M72/ASO1_E, con el adyuvante ASO1_E, que induce buena respuesta inmune tipo Th1^{12, 13}. También se desarrollan vacunas de subunidades con vectores virales, que tienen el potencial de activar la inmunidad innata y no necesitan adyuvantes adicionales. Los virus vivos, atenuados y no replicantes, han sido modificados genéticamente para transportar antígenos extraños. Algunos vectores virales pueden ser administrados por vía intranasal e inducir respuestas inmunes de tipo Th1 en el tejido pulmonar. También se experimenta con vacunas de ADN de plásmido y otras basadas en ARN^{2, 9-12}.

La vacuna BCG, una de las más antiguas, y la más empleada en el mundo, sigue siendo la indicada para prevenir las formas primarias graves de la TB en recién nacidos e infantes, en situaciones de alto o mediano riesgo de infección. Pero, para eliminar la TB en el mundo, como lo propone la OMS, se debe contar con un método que prevenga la infección, su recurrencia y la enfermedad TB en el adulto, para emplearlo en las zonas de alta prevalencia, que es donde se producen dos tercios del total mundial de casos de TB.

Históricamente, la vacunación ha sido la intervención más exitosa para reducir la mortalidad de las enfermedades infecciosas y aun erradicarlas. Además, la experiencia internacional ha mostrado que, junto con los nuevos medicamentos para tratar la tuberculosis, aparece inexorablemente la resistencia bacteriana. Por lo tanto, la vacunación se vislumbra como el instrumento apropiado para esta gran empresa.

Isabel N. Kantor

e-mail: isabel.kantor1@gmail.com

1. WHO. Global Tuberculosis Report, 2018. WHO/CDS/TB/2018.25. En: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>; consultado diciembre 2018.
2. WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. WHO Preferred Product Characteristics for New Tuberculosis Vaccines. WHO/IVB/18.06. En: https://www.who.int/immunization/documents/who_ivb_18.06/en/; consultado diciembre 2018.
3. Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a metaanalysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367: 1173-80.
4. Miceli I, de Kantor IN, Colaiácovo D, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case-control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 629-34.
5. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82 (3 Suppl): S45-54.
6. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 470-80.
7. Bottai D, Brosch R. The BCG strain pool: Diversity matters. *Mol Ther* 2016; 24: 201-3.
8. Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS). Inmunización en las Américas. Resumen 2018. En: www.paho.org/Inmunizacion/Datos; consultado diciembre 2018.
9. Kaufmann SHE, Weiner J, von Reyn CF. Novel approaches to tuberculosis vaccine development. *Int Journal Infect Dis* 2017; 56: 263-7.
10. Gengenbacher M, Nieuwenhuizen NE, Kaufmann SHE. BCG-old workhorse, new skills. *Curr Op Immunol* 2017, 47: 8-16.
11. Zhu B, Dockrell HM, Ottenhoff HM, Evans TG, Zhang Y. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges. *Respirology* 2018; 23: 359-68.
12. Bloom BR. New promise for vaccines against tuberculosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1672-4.
13. Q&A on the investigational vaccine candidate M72/AS01_E. En: <https://www.who.int/features/qa/tb-investigational-vaccine-candidate-qa/en/>; consultado diciembre 2018.
14. Fiore-Gartland A, Carpp LN, Naidoo K, et al. Considerations for biomarker-targeted intervention strategies for tuberculosis disease prevention. *Tuberculosis* 2018; 109: 61-8.
15. Zak DE, Penn Nicholson A, Scriba TJ, et al. A blood RNA signature for TB disease risk: a prospective cohort study. *The Lancet* 2016; 387: 2312-22.