

CIEN AÑOS DE VACUNA BCG

JUAN ANTONIO BARCAT*, ISABEL N. KANTOR*, VIVIANA RITACCO**

*Comité de Redacción, Medicina (B Aires)***Los autores figuran por orden alfabético**†La Dra. Viviana Ritacco falleció el 14 de noviembre de 2021*

Resumen La vacuna BCG fue administrada por primera vez en 1921, en París, a un recién nacido de madre tuberculosa. Entre 1924 y 1960, el Instituto Pasteur entregó cultivos de BCG a más de 50 laboratorios de todo el mundo. En 1925, el Dr. Andrés Arena lo introdujo en Argentina, donde se comenzó a producir y aplicar la vacuna a recién nacidos por vía oral. La cepa original sufrió múltiples cambios genéticos que no parecen haber afectado su eficacia protectora, establecida aun sin que se conociera el mecanismo de acción. En Argentina, un estudio (1978-1985) demostró que la BCG previene la TB primaria en general, y en un 100% la meningitis y otras localizaciones extrapulmonares. Su efecto es independiente de las medidas de control de la TB (detección de casos y tratamiento). Además, BCG provee protección inespecífica contra diversas enfermedades infecciosas y se la usa en el tratamiento del cáncer de vejiga. En 2020 ya se habían establecido por lo menos cinco tecnologías para el desarrollo de vacunas anti-TB: vacunas celulares, de subunidades proteicas, de ácidos nucleicos, con vector adenovirus, y con virus influenza recombinante como vector. Actualmente hay más de 20 vacunas candidatas anti-TB en evaluación. La historia enseña, y la pandemia de COVID-19 ha confirmado que la vacunación es un instrumento fundamental para el control de las enfermedades infecciosas. Y hasta que haya disponible otra más eficaz, BCG seguirá figurando en el Calendario de Vacunación Nacional, para ser aplicada al recién nacido.

Palabras clave: vacuna BCG, respuesta inmune inespecífica, inmunidad adaptativa, vacunas anti-tuberculosis, Argentina

Abstract *One hundred years of BCG vaccine.* The BCG vaccine was given for the first time in 1921, in Paris, to a newborn of a mother with tuberculosis. Between 1924 and 1960, the Pasteur Institute delivered BCG cultures to more than 50 laboratories around the world. In 1925, Dr Andrés Arena introduced the BCG seed to Argentina, where the vaccine began to be produced and applied orally to newborns. The original strain underwent diverse genetic changes in different parts of the world, which did not seem to affect its protective efficacy. In Argentina, a study (1978-1985) showed that BCG prevents primary TB in general, and has 100% efficacy in meningitis and other extra-pulmonary TB locations. BCG effect is independent of TB control measures (case detection and treatment). Furthermore, BCG provides nonspecific protection from various infections and is used in the treatment of bladder cancer. By 2020, at least five technologies had already been established for the future development of anti-TB vaccines: cellular vaccines, protein subunits, nucleic acids, with adenovirus vector, and with recombinant influenza virus as a vector. There are currently more than 20 TB vaccine candidates under evaluation. History teaches, and the COVID-19 pandemic has confirmed, that vaccination is a fundamental instrument for the control of infectious diseases. Until a more effective vaccine becomes available, BCG will continue to be included in the Argentine National Vaccination Calendar for application to newborns.

Key words: BCG vaccine, non-specific immunity, adaptive immunity, tuberculosis vaccines, Argentina

PUNTOS CLAVE

- La BCG, una cepa atenuada de *M. bovis*, lleva 100 años de uso en la vacunación contra la tuberculosis y ha sido aplicada a más de 4 mil millones de niños en más de 180 países. Se administran anualmente más de 120 millones de dosis, lo que la hacía –hasta 2021– la vacuna más empleada en el mundo.
- BCG protege contra la enfermedad que sigue a la infección primaria de tuberculosis; también se asocia con una protección inespecífica en varias otras enfermedades infecciosas y en el tratamiento del cáncer.
- La pandemia de COVID-19 confirmó que la vacunación es un instrumento fundamental para el control de las enfermedades infecciosas.
- Aunque existen más de 20 vacunas candidatas contra la tuberculosis, BCG seguirá figurando en el Calendario de Vacunación Nacional, para ser aplicada al recién nacido hasta que haya disponible una más eficaz.

La BCG cumple 100 años, y es la única vacuna antituberculosa en uso. El 18 de julio de 1921, en París, el pediatra Dr. Benjamin Weill-Hallé y el Dr. Raymond Turpin, en la guardería de la maternidad del *Hôpital de la Charité*, administraron a un recién nacido cuya madre, tuberculosa, había muerto después del parto y que iba a quedar a cargo de su abuela, también tuberculosa y en un medio contaminado, 6 mg de BCG, por boca, en tres dosis. Días antes, el 1 de julio, Weill-Hallé había consultado con Calmette (Fig. 1) el caso y la posibilidad de vacunar al recién nacido con BCG. Y, conscientes de sus “escrúpulos de experimentadores”, decidieron que era “su deber hacer la prueba”^{1,2}.

Albert Calmette (1863-1933) y Camille Guérin (1872-1961) habían comprobado que su bacilo era “inofensivo” para los bovinos y animales de laboratorio y aun para el hombre. En un artículo de un año antes dicen: “Por otras experiencias que no caen dentro del alcance de este trabajo, adquirimos la certeza de que nuestro bacilo bovino vivo es inofensivo para el hombre, incluso por inoculación endovenosa a la dosis de, al menos, 44 000 bacilos³. ¿Quién habrá sido el inoculado? No se menciona más en sus publicaciones.

A los seis meses el primer vacunado estaba bien, con desarrollo normal y por ello decidieron, Calmette, Guérin, Weill-Hallé, Turpin y Miss Coloni (mencionada solo en referencia 2) aplicar la BCG a otros niños. Esta vez a “[...] los niños pequeños cuyos padres han tenido la amabilidad de autorizarnos”. Lo hicieron desde 1922 hasta 1924. Los resultados los presentaron Calmette, Guérin, Weill-Hallé y sus colaboradores, en la sesión de la *Académie Nationale de Médecine* del 24 de junio de 1924¹.

Calmette y Guérin, después de 20 años de estudios, exponen allí los fundamentos y resultados de atenuar la tuberculogénesis del *Mycobacterium bovis*. Cultivaron el

Fig. 1.– *Le Docteur Albert Calmette*. Chanteclaire, 1906. B. Moloch (Alphonse H. Colomb, 1849-1909). Wellcome Collection. En: <https://wellcomecollection.org/works/zt2ka9gx;11/9/2021>



bacilo, en un medio con bilis de buey, para modificar hereditariamente la constitución físico-química del bacilo. Consiguieron atenuarla tras una serie ininterrumpida de 230 pasajes que les llevó 13 años. Estos bacilos atenuados, los Bacilos de Calmette Guérin, devinieron inofensivos pero capaces de inmunizar contra las formas virulentas de *M. bovis* y *M. tuberculosis*, en todas las especies que estudiaron, cobayos, conejos, bovinos y simios.

Relatan luego los resultados, entre 1921 y 1924, de inocular por vía oral, en tres dosis, a 217 recién nacidos de madres tuberculosas, pierden el seguimiento de 39. Son de familias de los arrabales, sin domicilio fijo. De los 178 restantes 9 murieron en los 18 meses siguientes a la inoculación, solo en tres establecieron la causa de la muerte, dos bronconeumonías y uno por trastornos digestivos. Controlaron con la reacción tuberculínica cutánea tres meses después de la inoculación a 53; negativa en 47, cinco en contacto con enfermos bacilíferos; positiva en seis, tres en contacto con bacilíferos. Para comparar

resultados los autores anuncian una segunda serie de inoculaciones limitadas a un distrito central y elegante de París (VI^o).

Dicen que no pretenden que su BCG, bacilo modificado, avirulento y no tuberculígeno, aunque “aún tóxico y productor de tuberculina”, resuelva el problema, sino que creen que solamente mostraron las pruebas experimentales y que su utilización racional puede reducir la mortalidad y morbilidad de los infantes y de los sujetos nunca expuestos, en una vieja civilización que convive por siglos con el bacilo. Están convencidos que la inmensa mayoría de las tuberculosis de adolescentes son manifestaciones tardías de una infección adquirida en la cuna. Añadimos, la BCG es una primoinfección controlada.

En 1931 en la *Royal Society of Medicine*, Calmette presenta una revisión histórica y técnica del tema, llega al centro de las controversias: la posibilidad de que la BCG pierda su fijeza, mute su virulencia, y sea patógeno. Calmette sostiene lo contrario con la experiencia propia y ajena, y rebate en un análisis puntilloso, cada una de las objeciones. Con Guérin siempre supieron y tuvieron en cuenta ese riesgo que ocurrió con otras vacunas. Se menciona el llamado “desastre de Lübeck” y la posibilidad de mutación de la BCG: “¿Esto nos da el derecho a concluir que ningún artificio de laboratorio nunca tendrá éxito en conseguir la transformación del BCG en un bacilo virulento, de la misma manera que Guérin y yo conseguimos transformar un bacilo virulento en el BCG ¡Sería el último en sostenerlo!”. No había ocurrido hasta entonces. Termina diciendo: “¿Qué médico, qué autoridad sanitaria que conozca estos hechos y con toda la información ahora disponible rechazaría deliberadamente aplicar este método simple contra la más virulenta de las enfermedades humanas?”². Veremos más adelante que el BCG evoluciona y cambia su genética, pero no se convierte en tuberculígeno y mantiene su capacidad inmunógena.

El desastre de Lübeck ocurrió en los años 1929-33, 251 recién nacidos inoculados por vía oral, 173 enfermaron de tuberculosis, 72 de ellos murieron. Causa: contaminación de la BCG con una cepa de *M. tuberculosis*; contaminación: un error humano; consecuencia: una desconfianza que persistió por muchos años⁴. Pese a la desconfianza la BCG se usó en casi todos los países de Europa y ciudades de EE.UU., Canadá y el resto de América⁵.

La BCG llegó a la Argentina en 1925. La trajo el Dr. Andrés R. Arena (1887-1971), Director del Laboratorio antirrábico del Instituto Bacteriológico de La Plata, a quien el gobierno provincial, en 1924, le otorgó un accidentado subsidio para viajar a Barcelona y estudiar una vacuna producida por el Dr. J. Ferrán. Arena, después de unos meses de infructuosos ensayos con esa vacuna, se trasladó al Instituto Pasteur de París, donde apenas estuvo ocho días antes de embarcarse de vuelta al país. El mismo Calmette le entregó cultivos de BCG con la condición “que la vacuna debía otorgarse gratuitamente y los cultivos

debían facilitarse para quienes los solicitaran para realizar experiencias o investigaciones”. Arena colocó los cultivos en la sala de máquinas del barco para mantenerlos a la temperatura adecuada. Y en 1925, el Instituto Bacteriológico de La Plata preparó la BCG y entregó las primeras dosis al doctor Antonio Igartua, quien inoculó a treinta niños en la Maternidad de la Escuela de Parteras de la Plata. No nos detendremos en las vicisitudes burocráticas y políticas por las que pasó Arena en su carrera⁵. No nos sorprenden. Ahora la BCG figura entre las vacunas del Calendario de Vacunación Nacional, puede leerse en los envases de leche.

El análisis genético de la vacuna BCG y su capacidad inmunizante

Desde 1924 hasta los años 60, el Instituto Pasteur entregó cultivos de BCG a más de 50 laboratorios de todo el mundo⁶⁻⁸. Hay evidencias de que durante ese período la cepa original (desaparecida) sufrió múltiples cambios genéticos que dieron origen a varias subcepas. El desarrollo en medio con glicerol (DG+) sumado a la resistencia a cicloserina (RC+) y pirazinamida (RPZ+) son caracteres fenotípicos comunes a todas las subcepas de BCG y permiten una sencilla diferenciación con *M. tuberculosis* (DG+, RC-, RPZ-) y *M. bovis* (DG-, RC-, RPZ+). Además, BCG es siempre sensible a fluoroquinolonas, claritromicina, doxiciclina y gentamicina.

Las variaciones genómicas que se observaron en ciertas subcepas de BCG consisten en supresiones (deleciones), duplicaciones y mutaciones puntuales. Se han detectado variaciones de posición en las secuencias de ADN, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por *single nucleotide polymorphism*) y también duplicaciones y deleciones ocurridas antes de 1960, en que se introdujo la liofilización y se estandarizó la producción de la vacuna. La disponibilidad de las secuencias completas de los genomas de *M. tuberculosis* H37Rv, *M. bovis* y BCG ha permitido su análisis comparativo⁹. Se identificó una serie de deleciones cromosómicas comunes a especies virulentas y avirulentas, pero un solo locus, RD1 (Región Cromosómica de Diferencia 1), está suprimido en todas las subcepas de BCG. Este evento genético sin duda contribuyó a su atenuación y explicaría por qué se ha mantenido esa condición. Tras la reintroducción experimental de RD1 en el cromosoma de BCG se observaron cambios en la morfología de las colonias que las asemejaron al bacilo virulento y un aumento, aunque parcial, en la virulencia para el ratón. Esto indicaría que la atenuación de la virulencia en el BCG es un proceso poli-mutacional¹⁰.

BCG-Moreau (Brasil), BCG-Rusia y BCG-Japón, obtenidas del Instituto Pasteur antes de 1926, tienen dos copias de la región de inserción *IS6110*, mientras que

las obtenidas después de 1931, como BCG-Denmark, BCG-Tice y BCG-Glaxo, tienen una sola copia de *IS6110* y también han perdido la región RD2. Además, solo las cepas “tempranas” poseen ácidos metoximicólicos en la pared celular, considerados factores de virulencia, pero no está claro que su pérdida reduzca la eficacia protectora de las cepas “tardías” de BCG¹¹.

En definitiva, la BCG no es una sola vacuna, hay diferentes subcepas, con diferentes propiedades, y aun distintos genotipos dentro de cada subcepa, que podrían ser en parte responsables de variaciones en la inmunogenicidad y en la virulencia residual¹². Se han publicado metaanálisis sobre la protección conferida por BCG en diversos países y regiones, así como ensayos clínicos comparativos entre distintas subcepas¹³⁻¹⁶. Sin embargo, estas diferencias no se han podido relacionar fehacientemente con la capacidad protectora. Si bien los expertos de la OMS recomiendan realizar nuevos estudios de efectividad comparativa de las diferentes subcepas, afirman que, entre los productos BCG validados, no existe uno preferido para su uso, en ninguna edad o grupo de riesgo¹³. La demanda global de BCG se estima en ~350 millones de dosis. De las 19 instituciones productoras de BCG en el mundo, solo 4 tenían en 2017, suficiente capacidad de producción y contaban con los controles de calidad internacional (con calificación de OMS) requeridos para proveer a más de 169 países, a través de UNICEF y OMS. Las cepas BCG más empleadas actualmente son BCG-Denmark, BCG-Japan y BCG-Bulgaria (genéticamente idéntica a BCG-Russia)^{13, 14}.

Mecanismo de acción y predictores de inmunidad

En BCG, como en muchas otras vacunas, la eficacia se demostró sin que se comprendiera el mecanismo de acción. Más tarde se observó la relación entre conversión tuberculínica post-vacunal y protección. Y por lo tanto se dedujo el rol protagónico de la inmunidad mediada por células en la protección conferida.

Tanto la clásica prueba tuberculínica intradérmica con PPD como las más modernas pruebas de liberación de interferón-gamma en sangre, son una medida indirecta de infección porque detectan la respuesta de células T de memoria a antígenos de *M. tuberculosis*. Estas pruebas no distinguen entre infección latente y TB activa. Además, pierden capacidad diagnóstica en sujetos con baja población de células T CD4+. Aunque de modo imperfecto, la prueba tuberculínica puede servir como medida de la respuesta a la vacunación, porque el PPD contiene antígenos comunes a los miembros del Complejo *M. tuberculosis*. Ha sido y es extensamente empleada para medir no solo los índices de infección en una población sino también la cobertura de vacunación BCG. Las pruebas de interferón-gamma de última generación usan antígenos purificados presentes en RD1

(ESAT-6 y CFP-10) y no son útiles para medir respuesta a la vacunación porque BCG carece de esos antígenos¹⁷.

En la mayoría de las enfermedades infecciosas, la detección de anticuerpos en sangre es un buen monitor de respuesta a las vacunas, pero en la TB los anticuerpos no han demostrado proveer información válida de protección. Falta aún un indicador validado de la protección contra TB conferida por BCG.

La eficacia de la vacunación BCG en la Argentina

En un estudio retrospectivo de casos y controles en menores de 6 años (n: 1050), realizado en tres hospitales del conurbano bonaerense entre 1978 y 1985, se mostró que la vacuna BCG ejerce efectiva prevención de las formas primarias y diseminadas en niños [73% (62-82%)]¹⁸. La protección comprobada fue 100% para meningitis y otras localizaciones extrapulmonares, 88% para TB miliar y 65% para TB pulmonar. Pero cuando el análisis se limitó a casos con confirmación bacteriológica, es decir con certeza diagnóstica, el porcentaje de protección ascendía a 96%. En estudios realizados en Bahía y Sao Paulo (Brasil) con BCG allí producida (cepa Moreau), se comprobó una protección del orden de 98 y 92%, respectivamente, contra la meningitis TB^{15, 16}. En esos años, la cobertura de vacunación al nacer era, en la Argentina, aproximadamente 77%, y se empleaba BCG liofilizado de diferentes orígenes y subcepas (Paris 1978, Glaxo 1979-81, Japón 1984, y Laboratorio Central de Salud Pública de La Plata, cepa Paris 1984-88). La cobertura de vacunación BCG en menores de 4 años continuó aumentando, y alcanzó 97% en 2017¹⁹⁻²¹.

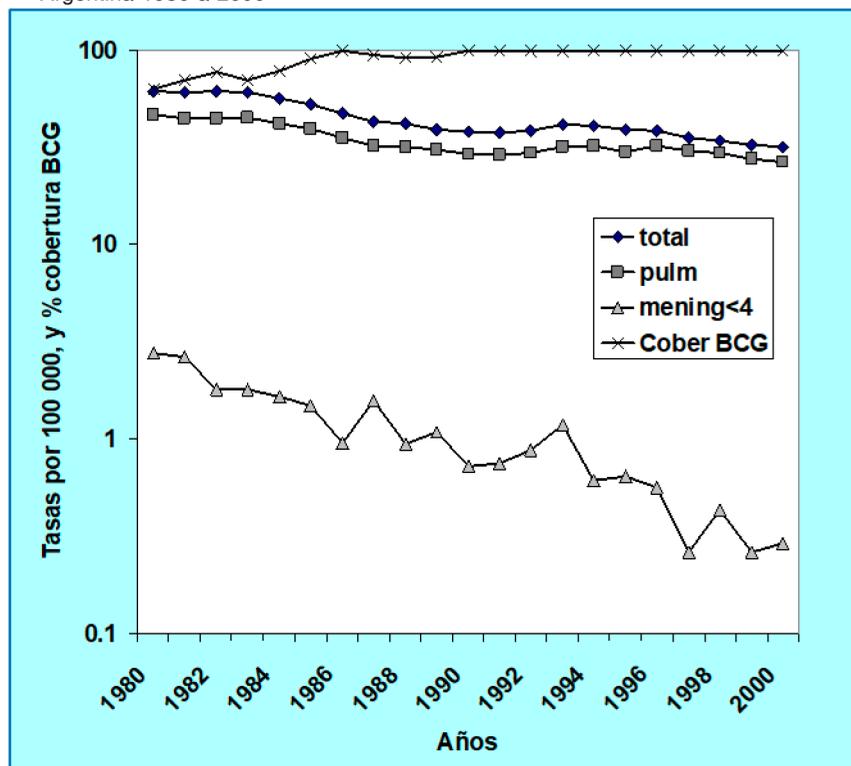
La Figura 2 compara la cobertura de vacunación BCG y la notificación de TB (total, casos pulmonares y meningitis en menores de 4 años) entre 1980 y 2000. La disminución de la meningitis en niños fue marcadamente mayor que la de TB total. En la Tabla 1 se compara la disminución de incidencia de casos de TB entre 2004 y 2019, que fue 19%, con la de meningitis TB en menores de 4 años, que alcanzó 65%. En conjunto, estos datos coinciden en mostrar que la vacunación en los primeros años de vida ejerce un efecto independiente de otras medidas de control de la TB (detección de casos y tratamiento).

BCG, infección, enfermedad y tratamiento anti-TB

El valor fundamental de la vacunación BCG consiste en impedir la diseminación hematogena una vez establecida la infección por *M. tuberculosis*. Eso fundamenta la recomendación de aplicarla al recién nacido, que es seguida en 141 de los 194 países que la emplean¹³.

La vacuna BCG no previene la TB pulmonar del adulto, que puede ser debida a reinfección (en zonas de alta en-

Fig. 2.– Comparación en escala semilogarítmica de tasas anuales por 100 000 habitantes de TB total, TB pulmonar, meningitis TB en menores de 4 años y cobertura de BCG; Argentina 1980 a 2000



Fuente: Miceli I. Reunión Confederal Tuberculosis, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), Dirección de Epidemiología, INER Coni, ANLIS Malbrán, 2006

TABLA 1.– Incidencia total de casos de TB por 100 000 habitantes y de meningitis TB en niños menores de 4 años, República Argentina, 2004 vs. 2019, y porcentaje de disminución de ambas tasas en ese período^{19, 21}

Casos de TB	2004 (n/100 000)	2019 (n/100 000)	Disminución (%)
Todas las formas	32.0	26.0	19
Meningitis en menores de 4 años	1.7	0.6	65

TB: tuberculosis

demicidad), a reactivación y, muy raramente, a infección primaria, pero sí es capaz de prevenir tanto la TB sensible como la resistente o multiresistente a los fármacos anti-TB.

¿La vacuna BCG protegería también contra la infección por *M. tuberculosis*?

La escasez de elementos para responder a esta pregunta se debe a que la prueba tuberculínica cutánea no distin-

que si una respuesta positiva se debe a infección por *M. tuberculosis*, a vacunación con BCG o a infección por micobacterias no tuberculosas, aunque las reacciones por vacunación o sensibilización a otras micobacterias son, en general, más pequeñas que las debidas a infección TB reciente y progresiva. Si la vacunación BCG fue recibida 15 o más años antes, puede ser ignorada como causa de respuesta positiva al PPD, especialmente ante induraciones de 15 mm o más²².

En cambio, las pruebas de liberación de interferón gamma, basadas en células T (IGRA) sí podrían diferenciar la infección tuberculosa (IGRA+) de la vacunación previa con BCG y de la mayoría de las infecciones por micobacterias no tuberculosas (IGRA-)^{17, 22}. Esto permite investigar si la BCG protege no solo contra la enfermedad sino también contra la infección tuberculosa. En un metaanálisis publicado en 2014, con información sobre la progresión a TB activa en niños contactos de casos TB, en que se incluyeron 14 estudios realizados en 9 países, se pudo establecer, en 6 de ellos, la relación entre niños vacunados IGRA+ o IGRA-, y casos de TB. Se asoció así la vacunación BCG con la reducción de la infección latente por *M. tuberculosis*, en un 27% (RR 0.73), y con la enfermedad TB, en un 71% (RR 0.29)²³. Los autores señalaban algunas limitaciones del estudio, entre ellas: que no se pudo determinar el grado de exposición al caso índice TB, y que el uso de IGRA como indicador específico de infección TB todavía estaría sujeto a debate.

Inmunidad inespecífica o heteróloga. Otros empleos de la vacuna BCG

El sistema inmune innato tiene capacidad para desarrollar memoria inmune y proporcionar protección duradera contra invasores extraños. Se ha asociado la vacunación BCG con protección contra lepra, úlcera de Buruli, varias parasitosis, y menor mortalidad por cualquier causa en la infancia^{24, 25}. La inmunoterapia con BCG concentrado *in situ* es eficaz en el cáncer de vejiga. También se la emplea en otros tipos de cáncer, esclerosis múltiple y diabetes tipo 1, entre otras²⁶. La vacuna BCG podría reforzar la inmunidad natural frente al SARS-CoV-2 y otros patógenos²⁷. En particular, se asocia a protección contra infecciones respiratorias y sepsis²⁸. Estos efectos heterólogos del BCG serían debidos a su capacidad para alterar los puntos de ajuste inmune a través de las células T, así como a cambios epigenéticos en las células de la inmunidad innata, un proceso conocido como "inmunidad entrenada".

La pandemia de COVID-19 y la vacunación BCG

La pandemia de COVID-19 ha afectado drásticamente la atención de la salud. Se modificaron las prioridades, bajó tanto la demanda como la oferta de la consulta médica, y también se afectó, por razones operativas, la cobertura de vacunación infantil, incluida la de BCG, que bajó, en las Américas, de 97% en 2017, a 85% en 2020¹⁹⁻²¹. Pero, por otra parte, la pandemia de COVID-19 ha contribuido a valorizar la vacunación como estrategia básica de control de infecciones. Entre 2020 y 2021 se han desarrollado, probado y aplicado más vacunas que nunca antes en la

historia. Y esto también tiene un efecto positivo sobre el desarrollo de nuevas vacunas contra la TB y otras enfermedades endémicas.

¿Nuevas vacunas anti-TB?

El objetivo general de cualquier vacunación no es prevenir la infección sino lograr una protección duradera contra ella, y también reducir la morbilidad y mortalidad asociada al desarrollo de la enfermedad. La vacuna BCG protege especialmente de la enfermedad que sigue a la infección tuberculosa primaria. La duración media de esa protección se estima en 10 a 15 años. Además, es una de las vacunas más seguras que existen, en cuanto a accidentes post-vacunales o efectos secundarios¹³.

¿Qué se espera entonces de una nueva vacuna anti-TB? Hay varias demandas, entre ellas: que pueda prevenir la TB por reinfección, y por ello ser empleada en adolescentes y adultos jóvenes, que son las fuentes más frecuentes de transmisión de la TB; que pueda reemplazar a la BCG en la vacunación del recién nacido, y/o ser administrada como *booster*, que actúe como adyuvante en el tratamiento de la TB multirresistente y en la prevención de recurrencia después de finalizado el tratamiento anti-TB, y como vacuna post-exposición en contactos de casos²⁹.

En 2012 se establecieron algunos criterios básicos para el desarrollo de vacunas anti-TB y en 2021 se completaron con una guía, que comprende desde ensayos clínicos tempranos de seguridad e inmunogenicidad, hasta implementación y ensayos de eficacia^{13, 29, 30}. A inicios de 2020 ya se establecieron varias tecnologías para el futuro desarrollo de vacunas anti-TB: vacunas celulares inactivadas y atenuadas, de subunidades proteicas, de ácidos nucleicos, con vector adenovirus, y con virus influenza recombinante como vector³⁰⁻³².

Actualmente hay más de 20 vacunas anti-TB propuestas. Dos de ellas, VPM1002, y MTBVAC, en desarrollo avanzado, son vacunas celulares. Existen varios ejemplos de vacunas celulares, inactivadas o atenuadas, contra enfermedades virales: MMR (*measles, mumps, rubella*, sarampión, paperas y rubéola, atenuadas), IPV (vacuna antipolio inactivada), y las anti-COVID-19 Sinopharm y Sinovac (inactivadas), pero hay menos entre las destinadas a prevención de patógenos bacterianos (*Bordetella pertussis*, en DPT).

VPM1002 es un BCG recombinante vivo atenuado, originado en Max Planck *Institute for Infection Biology*. Los resultados de ensayos pre-clínicos confirmaron que es por lo menos tan seguro e inmunogénico como BCG. MTBVAC, desarrollada por la Universidad de Zaragoza, el Instituto Pasteur y Biofabri, es una cepa de *M. tuberculosis* viva atenuada. Los ensayos de seguridad e inmunogenicidad en infantes y en recién nacidos han sido exitosos.

MIP es otra vacuna celular basada en el potencial inmunoterapéutico del *M. indicus pranii* inactivado, que se propone como adyuvante del tratamiento. Por otro lado, ChAdOx1.PPE15 es una vacuna recombinante en un adenovirus de replicación deficiente, que expresa la proteína micobacteriana PPE15. Es parte del Programa UOXF TB (Universidad de Oxford) para una vacunación *booster* de BCG en adolescentes. Se ensaya la vía inhalatoria de aplicación.

Las vacunas recombinantes expresan antígenos y no pueden replicarse, por lo que se las considera totalmente seguras. Las vacunas de ácido nucleico utilizan material genético (ADN o ARN) para inducir la fabricación de proteínas específicas antigénicas. En nuestras células el código de ADN se traduce en ARN mensajero (ARNm) que se utiliza como plantilla para fabricar proteínas antigénicas específicas. Las vacunas de ARNm pueden producirse con rapidez en grandes volúmenes. En el caso de COVID-19, este tipo de vacunas se ha desarrollado, ha pasado ya pruebas de fase III, y se ha aplicado a millones de personas en todo el mundo. También constituyen un campo promisorio de aplicación contra variadas enfermedades endémicas, incluida la TB. Las vacunas de ADN ya se emplean en veterinaria, son de sencilla producción y más estables que las de ARNm, pero deben penetrar en el núcleo celular, inconveniente que se resuelve con el empleo de adyuvantes apropiados. En cambio, las de ARNm solo necesitan llegar al citoplasma³¹⁻³³.

Una de las barreras principales para el desarrollo de vacunas contra la TB es la complejidad de la respuesta inmune a la infección, y la consiguiente falta de pruebas que correlacionen con la protección alcanzada.

A partir de modelos animales, existe evidencia de que la aplicación directa de una vacuna en la mucosa respiratoria, donde existen diferentes subtipos de células T, podría mejorar la respuesta inmune protectora^{13, 34, 35}.

Se ha mostrado que las micobacterias liberan vesículas extracelulares, que contienen lipoglicanos y lipoproteínas de importante rol en la inmunidad anti-TB, y que podrían ser aplicadas en la tecnología de producción de vacunas y métodos diagnósticos^{36, 37}. También se ha hallado que los exosomas de macrófagos infectados por *M. tuberculosis* contienen proteínas, tales como antígeno 85-C y ESAT-6, de importancia en la activación de células T contra la infección TB³⁸⁻⁴⁰.

Conclusiones

La BCG, una cepa atenuada de *M. bovis*, lleva 100 años de uso en la vacunación anti-TB y ha sido aplicada a más de 4 mil millones de niños en más de 180 países. Se administran anualmente más de 120 millones de dosis, lo que la hacía –hasta 2021– la vacuna más empleada en el mundo.

También este año en que la BCG cumple 100, la TB matará más de un millón de personas que, además, es lo que hace todos los años. Sin embargo, la historia nos enseña, y los avances logrados frente al COVID lo confirman, que la vacunación es el instrumento fundamental para el control y la erradicación de las enfermedades infecciosas, incluida una que lleva más de 3 millones de años entre nosotros, la TB.

Hasta que haya otra vacuna más eficaz, ampliamente disponible y económica, la BCG debe seguir figurando en el Calendario de Vacunación Nacional, para ser aplicada al recién nacido, como figura en el Calendario, antes del egreso de la maternidad⁴¹.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Calmette A, Guérin C, Weill-Hallé B, et al. Essais d'immunisation contre l'infection tuberculeuse. *Bull Acad Méd* 1924; 91: 787-96.
2. Calmette A. Preventive vaccination against tuberculosis with BCG. *Proc R Soc Med* 1931; 24:1481-90.
3. Calmette A, Guerin C. Nouvelles recherches expérimentales sur la vaccination des bovidés contre la tuberculose. *Ann Inst Pasteur* 1920; 34: 553-60.
4. Fox GJ, Orlova M, Schurr E. Tuberculosis in newborns: The lessons of the "Lübeck Disaster" (1929-1933). *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005271.
5. Baudou AC. A cincuenta años de la primera aplicación de la primera vacuna antituberculosa en el hombre. Homenaje a la memoria del ex-académico de número Doctor Andrés R. Arena. *Anales de la ANAV 1970-71*; Tomo XXIV. En: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/33037>; consultado septiembre 2021.
6. Oettinger T, Jørgensen M, Ladefoged A, Hasløv K, Andersen P. Development of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber Lung Dis* 1999; 79: 243-50.
7. Abdallah MA, Behr MA. Evolution and strain variation in BCG. *Adv Exp Med Biol* 2017; 1019: 155-69.
8. Ritz N, Hanekom WA, Robins-Browne R, et al. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32: 821-41.
9. Brosch R, Gordon SV, Garnier T, et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 5596-601.
10. Pym AS, Brodin P, Brosch R, Huerre M, Cole ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium microti*. *Molecular Microb* 2002; 46: 709-17.
11. Belley A, Alexander D, Di Pietrantonio T, et al. Impact of methoxymycolic acid production by *Mycobacterium bovis* BCG vaccines. *Infect Immun* 2004; 72: 2803-9.
12. Shann F. Editorial Commentary: Different strains of Bacillus Calmette-Guérin vaccine have very different effects on tuberculosis and on unrelated infections. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 960-2.
13. WHO. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacteria (NTM) infections. En: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1; consultado septiembre 2021.

14. Lange C, Aaby P, Behr MA, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin *Lancet Infect Dis* 2021; Published online Sept 7, 2021. En: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00403-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00403-5); consultado septiembre 2021.
15. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
16. Trunz BB, Fine P, 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.
17. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 245-52.
18. Miceli I, 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.
19. Ministerio de Salud. Dirección de Estadísticas e Información de la Salud. Indicadores Básicos. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/deis/indicadores>; consultada septiembre 2021.
20. OPS/OMS. Inmunización en las Américas. En: www.paho.org/inmunizacion/boletin; consultada septiembre 2021.
21. Ministerio de Salud. Dirección de Estadísticas e Información de la Salud. Indicadores Básicos. En: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/indicadores_basicos_2020.pdf; consultada septiembre 2021.
22. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess* 2007; 11: 121-7.
23. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349: g4643.
24. Schaltz-Buchholzer F, Berendsen M, Roth A, et al. BCG skin reactions by 2 months of age are associated with better survival in infancy: a prospective observational study from Guinea-Bissau. *BMJ Glob Health* 2020; 5: e002993.
25. Benn CS, Roth A, Garly ML, et al. BCG scarring and improved child survival: a combined analysis of studies of BCG scarring. *J Intern Med* 2020; 288: 614-24.
26. Singh AK, Netea MG, Bishai WR. BCG turns 100: its non-traditional uses against viruses, cancer, and immunologic diseases. *J Clin Invest* 2021; 131: e148291.
27. Kantor IN. ¿BCG versus COVID-19? *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 292-4.
28. Brook B, Harbeson DJ, Shannon CP, et al. BCG vaccination-induced emergency granulopoiesis provides rapid protection from neonatal sepsis. *Sci Transl Med* 2020; 12: eaax4517.
29. Kantor IN. BCG, nuevas vacunas y la eliminación de la tuberculosis. *Medicina (B Aires)* 2019; 79: 71-3.
30. The Global TB Vaccine Partnership (GTBVP). TB Vaccine Development Pathway 2021. En: <https://www.tbvi.eu/wp-content/uploads/2021/06/Updated-TB-Development-Pathway-2021.pdf>; consultada septiembre 2021.
31. Rookink D, Williams A, Fritzell B. The TB vaccine development pathway - An innovative approach to accelerating global TB vaccine development. *Tuberculosis (Edinb)* 2021; 126: 102040.
32. Brazier B, McShane H. Towards new TB vaccines. *Semin Immunopathol* 2020; 42: 315-31.
33. Fan XY, Lowrie DW. Where are the RNA vaccines for TB? *Emerg Microbes Infect* 2021; 10: 1217-8.
34. Ahmed M, Jiao H, Domingo-Gonzalez R, et al. Rationalized design of a mucosal vaccine protects against *Mycobacterium tuberculosis* challenge in mice. *J Leukoc Biol* 2017; 101: 1373-81.
35. Dijkman K, Aguilo N, Boot C, et al. Pulmonary MTBVAC vaccination induces immune signatures previously correlated with prevention of tuberculosis infection. *Cell Rep Med* 2021; 2: 100187.
36. Khurana A, Allawadhie P, Khurana I, et al. Role of nanotechnology behind the success of mRNA vaccines for COVID-19. *Nano Today* 2021; 38: 101142.
37. Penn-Nicholson A, Hraha T, Thompson EG, et al. Discovery and validation of a prognostic proteomic signature for tuberculosis progression: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2019; 16: e1002781.
38. Sun Y-F, Pi J, Xu JF. Emerging role of exosomes in tuberculosis: from immunity regulations to vaccine and immunotherapy. *Front Immunol* 2021; 12: 628973.
39. Mohammadzadeh R, Ghazvini K, Farsiani H, Soleimanpour S. *Mycobacterium tuberculosis* extracellular vesicles: exploitation for vaccine technology and diagnostic methods. *Crit Rev Microbiol* 2021; 47: 13-33.
40. Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. *Nat Rev Drug Discov* (2021). Online ahead of print. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>
41. Calendario Nacional de Vacunación. República Argentina. En: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-10/calendario-nacional-vacunacion-2020.pdf>; consultado septiembre 2021.