



## Editorial

## ¿Trataremos la tuberculosis con vacunas en el siglo XXI?



## Will We Be Treating Tuberculosis with Vaccines in the XXI Century?

Juan Ruiz Manzano<sup>a,\*</sup> y Cristina Vilaplana<sup>b</sup><sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario Germans Trias y Pujol, Badalona, Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona(UAB), CIBER de respiratorio (CIBERes), España<sup>b</sup> Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Los pilares para el control de la tuberculosis se basan en el diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado y la prevención. A partir del descubrimiento de las bases bacteriológicas para el tratamiento de la tuberculosis que tuvo lugar a mitad del siglo pasado, se establecieron los distintos esquemas terapéuticos que nos han permitido obtener la curación de la gran mayoría de los enfermos, pero hemos de reconocer que se ha avanzado muy poco en este terreno en las últimas décadas. Por lo que se refiere a la prevención de la tuberculosis, esta asienta en las medidas para evitar el contagio, la quimioprofilaxis y la vacunación con BCG. Al contrario de lo que ha sucedido con otras enfermedades; viruela, poliomielitis, etc., en que las vacunas han permitido controlar e incluso erradicar algunas de ellas, el papel la vacuna BCG ha estado en permanente discusión desde su introducción, ya que no ha logrado modificar sustancialmente la epidemiología de la tuberculosis además de interferir con el valor predictivo de la prueba de la tuberculina. Esta vacuna tiene una eficacia muy variable (0-80%), no evita la infección tuberculosa ni protege al infectado. La protección que confiere consiste básicamente en evitar las complicaciones graves que pueden seguir a la primoinfección tuberculosa, como son la meningitis y la tuberculosis miliar. En España no se aconseja su empleo de forma sistemática.

A pesar de todo, conceptualmente pensamos que, como ya ha sucedido con otras enfermedades, una vacuna eficaz podría ser la herramienta adecuada para alcanzar la tan ansiada erradicación de la tuberculosis en el mundo. En este sentido, sobre la base del descubrimiento del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* y del mejor conocimiento de la inmunopatología del bacilo, se ha abierto una ventana hacia la investigación de nuevas vacunas para la prevención y el tratamiento de la tuberculosis.

En los últimos 20 años se han destinado enormes esfuerzos y recursos económicos de origen público y privado a la búsqueda y desarrollo de nuevas vacunas, con la pretensión de mejorar o sustituir a la BCG. Desde hace 15 años, se ha alcanzado un enorme progreso que se traduce en un buen número de vacunas en fase de desarrollo clínico. Por otra parte, diferentes centros,

algunos de ellos de nuestro país, se han especializado en la evaluación de candidatas tanto en modelos experimentales animales como en humanos en el contexto de ensayos clínicos<sup>1</sup>.

Las candidatas de vacunas existentes se engloban clásicamente entre vacunas profilácticas y terapéuticas. Las profilácticas son mayoría y tienen por fin evitar la infección, bien siendo de «priming» (que aspiran a remplazar la BCG) o de «boosting» (para mejorar la eficacia de la BCG cuando ambos son administrados en una misma pauta<sup>2</sup>). Las terapéuticas son minoritarias y están diseñadas para evitar la infección latente, la evolución de infección a enfermedad o para reducir la quimioterapia. Probablemente, el poco interés en ellos puede deberse al miedo heredado de la época de la utilización masiva en Europa de la tuberculina como terapia para la tuberculosis que produjo graves efectos adversos, lo cual hizo abandonar la idea de vacuna terapéutica frente a la enfermedad<sup>3</sup>. Sin embargo, existen casos de éxito, como el de la vacuna RUTI, la cual ha obtenido resultados positivos en un ensayo clínico de fase 1 y otro de fase 2 (en individuos con y sin infección por HIV<sup>4</sup>), que han contribuido a que recientemente la comunidad científica empiece a mirar con menos recelo a estas estrategias e incluso hayan sido incluidas en las prioridades en un futuro próximo<sup>1</sup>.

En cuanto al origen de su diseño, las candidatas a vacuna hoy en día en desarrollo clínico, se dividen: en vectorizadas por virus (MVA85A, AERAS-402, AdAg85A), basadas en proteínas con adyuvantes (M72, Hybrid-1, Hyvac-4, H56), BCG recombinantes (VPM 1002, AERAS-422) o extractos de bacilos muertos (Mw, RUTI)<sup>5</sup>.

Hacer vacunas no es tarea fácil, al menos en lo que atañe al campo de tuberculosis. No existen biomarcadores que se relacionen con protección y habría que consensuar el diseño de ensayos clínicos y la capacitación de los centros que los conducen<sup>6</sup>, así como la racionalización de la selección y evaluación de nuevas candidatas<sup>1,5,7</sup>. Los requisitos éticos y regulativos que acompañan al desarrollo de las vacunas tampoco es tarea fácil. Como todo medicamento, entre su diseño y su llegada al mercado pueden pasar 15 años, y el proceso es extremadamente costoso. Además, la experiencia con la BCG en individuos con infección por el HIV, por un lado, y las vacunas de construcción basada en modificaciones genéticas exigen un esfuerzo extra para asegurar la seguridad de las candidatas, algo que las normas de regulación ya han empezado a incluir<sup>6</sup> y los grupos de investigación a aplicar con éxito<sup>8</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jruiz@separ.es (J. Ruiz Manzano).

Iniciativas como los proyectos TBVAC y NEWTBVAC (financiados por el 7.º Programa Marco de la Unión Europea), como el GC12 de la Bill and Melinda Gates Foundation, han propiciado el trabajo conjunto de los principales actores en el desarrollo de vacunas antituberculosas, pero todavía falta mejorar la armonización de metodologías y, lamentablemente, a día de hoy, todavía no se ha encontrado vacuna capaz de prevenir la infección<sup>1,9</sup>.

Las grandes esperanzas puestas en las vacunas antituberculosas se desvanecieron cuando la candidata más aventajada y prometedora, la MVA85A, demostró no proteger ni contra la infección ni contra la enfermedad tuberculosa en un ensayo clínico conducido en Sudáfrica llevado a cabo en 2.794 niños<sup>10</sup>.

En cualquier caso, el enorme esfuerzo de los últimos años no ha sido en vano. Se ha alcanzado un gran conocimiento de la enfermedad y del diseño y el desarrollo de vacunas, y se ha alcanzado un grado altísimo de colaboración a nivel internacional con un único fin común. Sin embargo, de ahora en adelante, se habrán de rediseñar estrategias vacunales y estar dispuestos a incluir nuevas propuestas menos ortodoxas, como las vacunas terapéuticas o a recuperar propuestas desechadas hace ya mucho tiempo, como las que inciden en la inmunidad humoral.

En definitiva, todavía no hemos alcanzado el sueño de obtener una vacuna verdaderamente eficaz contra la tuberculosis, pero a tenor de los avances que se están sucediendo de forma acelerada, es razonable pensar que en un futuro no muy lejano podremos conseguirla.

## Bibliografía

1. Brennan MJ, Thole J. Tuberculosis vaccines: A strategic blueprint for the next decade. *Tuberculosis*. 2012;92 Suppl 1:S6-13.
2. StopTB Partnership Global TB Pipeline 2011. 2012 [consultado 2 Feb 2014]. Disponible en: [http://www.tbvi.eu/uploads/media/Global\\_TB\\_Vaccine\\_Pipeline\\_2011.pdf](http://www.tbvi.eu/uploads/media/Global_TB_Vaccine_Pipeline_2011.pdf).
3. Vilaplana C, Cardona PJ. Tuberculin immunotherapy: Its history and lessons to be learned. *Microbes and Infection/Institut Pasteur*. 2010;12:99-105.
4. Vilaplana C, Montane E, Pinto S, Barriocanal AM, Domenech G, Torres F, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled Phase I Clinical Trial of the therapeutical antituberculous vaccine RUTI. *Vaccine*. 2010;28:1106-16.
5. Global TB Vaccine Pipeline, from the Working Group on new TB Vaccines of the StopTB Partnership [consultado 2 Feb 2014]. Disponible en: [http://www.stpotb.org/wg/new\\_vaccines/documents.asp](http://www.stpotb.org/wg/new_vaccines/documents.asp)
6. Walker KB, Brennan MJ, Ho MM, Eskola J, Thiry G, Sadoff J, et al. The second Geneva Consensus: Recommendations for novel live TB vaccines. *Vaccine*. 2010;28:2259-70.
7. Barker L, Hessel L, Walker B. Rational approach to selection and clinical development of TB vaccine candidates. *Tuberculosis*. 2012;92 Suppl 1: S25-9.
8. Arbues A, Aguilo JI, Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Uranga S, Puentes E, et al. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated M. tuberculosis-based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*. 2013;31:4867-73, doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.051. Epub 2013 Aug 17.
9. Young D, Verreck FA. Creativity in tuberculosis research and discovery. *Tuberculosis*. 2012;92 Suppl 1:S14-6.
10. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, Scriba TJ, Snowden MA, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomised, placebo-controlled phase 2 b trial. *Lancet*. 2013;381:1021-8.