



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Nuevas estrategias en el diseño de vacunas frente
a *Mycobacterium tuberculosis***

Autor: López López, Beatriz

Tutor: Alonso Monge, Rebeca

Convocatoria: Junio

Nuevas estrategias en el diseño de vacunas frente a *Mycobacterium tuberculosis*

Resumen

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que afecta fundamentalmente a los pulmones y es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Existen algunos factores asociados al individuo que facilitan el desarrollo de esta enfermedad, como es el caso de personas inmunodeprimidas por el virus del VIH.

Según datos de la OMS, se estima que en torno a 1/3 muertes de individuos con VIH, se debe a la tuberculosis.

El tratamiento actual consiste en una terapia que combina múltiples fármacos.

Numerosos estudios demuestran que la bacteria responsable de la infección ha desarrollado numerosos mecanismos de evasión frente a estos fármacos antituberculosos, y aunque existe una prevención mediante la vacuna de la BCG, es cierto que la eficacia y durabilidad de la misma no son suficientes para un efectivo control de la enfermedad.

Por tanto, es de vital importancia la búsqueda de nuevas estrategias para el control y prevención de dicha enfermedad; búsqueda que ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años desde que la OMS en 1993 la declarase como enfermedad de emergencia mundial. Todo ello sumado a los descubrimientos entorno a los mecanismos de virulencia de la bacteria causal gracias a las nuevas tecnologías, han abierto un amplio abanico en el campo de la investigación de vacunas frente a tuberculosis.

Introducción y antecedentes

La tuberculosis es una infección bacteriana causada por *Mycobacterium tuberculosis*, Esta bacteria fue descubierta por Robert Koch en 1882. Fue capaz de aislar el bacilo, descubrir una tinción especial capaz de teñir dicha micobacteria, cultivarla en medios especiales e inocularla en animales de experimentación, dando así a conocer el agente etiológico de la tuberculosis.^(V. Farga et al, 2004)

Otras bacterias relacionadas son *M. bovis*, *M. africanum* y *M. Ulcerans*.

Mycobacterium tuberculosis (MTb) ataca principalmente a los pulmones pero pueden verse comprometidas zonas extrapulmonares. Se trata de una enfermedad curable y prevenible.^(I. Dorronsoro et al, 2007)

- Generalidades y estructura de *M.Tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo Gram positivo que no se tiñe con tinción Gram y sí por tinción de Ziehl Neelsen. Es un microorganismo ácido alcohol resistente (AAR), inmóvil, no esporulado, aerobio estricto y con una tasa de crecimiento lenta tanto en suelo como en agua.^(III)

Es resistente al ácido, al álcalis y a la mayoría de desinfectantes. Sin embargo se inactiva con formaldehído, glutaraldehído, fenol y etanol al 70%. También resisten a la desecación y son sensibles a la luz solar.^(IV)

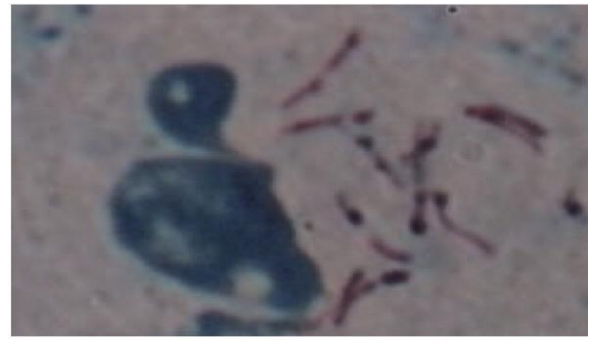


Figura 1 y Figura 2. *Mycobacterium tuberculosis* (BK), bacilos rojos cerca al núcleo de un leucocito, en frotis de esputo con la tinción de Ziehl-Neelsen. (Z.R. Larrauri)

La estructura de la pared de estas micobacterias es similar al del resto de bacterias Gram positivas. Aunque en este caso, el contenido lipídico de la misma es muy elevado, en torno al 60% y es por esto que no se tiñen con tinción Gram.

Los componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* tienen un papel importante en la inmunopatogénesis de la tuberculosis. Permiten la adhesión, penetración y persistencia de la micobacteria en el macrófago; de igual manera, participan en los mecanismos de activación de los mismos y en la producción de citokinas durante la respuesta inmune. Por ello vamos a ver más en detalle su estructura: La envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* es una estructura compleja, constituida por pared celular y membrana plasmática, ambas protegidas por una estructura lipídica a modo de coraza. (P. Gorocica et al, 2005)

- La envoltura presenta un alto contenido lipídico que sirve de protección frente a agentes externos. Entre los principales componentes de ésta se encuentran el ácido micólico y glicolípidos.. (P. Gorocica et al, 2005)

- La **pared** micobacteriana se localiza por debajo de separada por un espacio periplásmico. Posee un elevado contenido en lípidos (50–60%), la mayoría son ácidos micólicos de entre 70-80 carbonos que le confieren un carácter hidrofóbico y hace a la bacteria resistente al ataque por hidrólisis enzimática, resultando ser una efectiva barrera frente a muchos de los agentes antimicrobianos convencionales. En esta pared se encuentra un complejo macromolecular formado por ácidos micólicos–arabinogalactano–peptidoglicano llamado mAGP. (P. Gorocica et al, 2005))

- La **membrana celular** está formada por derivados de fosfolípidos altamente glicosilados, dando lugar a moléculas como la lipoarabinomano (LAM), que tienen un papel fundamental en la patogénesis de la tuberculosis. (P. Gorocica et al, 2005))

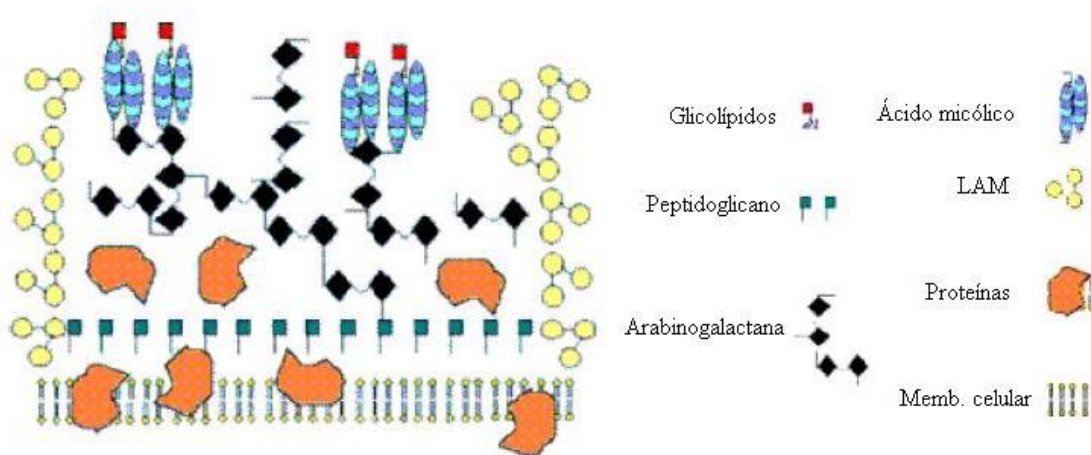


Figura 3. Representación esquemática de la pared celular de *M.tuberculosis* ^(VI)

Por tanto, la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* está constituida por una gran cantidad de estructuras lipídicas, que participan en la respuesta inmune y constituyen un factor de virulencia del microorganismo. Entre ellas destacan los ácidos micólicos, muchos de ellos unidos a moléculas de trehalosa (disacárido de α -D-glucosa formado por residuos de α -D-glucopiranosil (1-1)- α -glucopiranosil, que actúa como antígeno). Se distinguen así dos tipos de ácidos micólicos presentes en *M.tuberculosis*:

1. Micolatos de trehalosa. Son ácidos micólicos acetilados unidos a una trehalosa. Se encuentran formando parte de la trehalosa dimicolato (TDM) o factor cuerda, o parte del ftihocerol dimicocerosato (DIM). (P. Gorocica et al, 2005))

1.1 Factor cuerda o TDM, es una molécula mixta que se encuentra en la capa periférica de la envoltura. El factor cuerda está formado por un complejo de tres macromoléculas: peptidoglicano (PG), arabinogalactano (AG) y micolatos.

su naturaleza química favorece la inflamación crónica y ocasiona la formación de granulomas en el pulmón mediante la activación y diferenciación de macrófagos, mediada principalmente por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), conteniendo la diseminación de la bacteria.

El factor cuerda también se ha asociado a la inhibición de la fusión de los lisosomas con los fagosomas en los macrófagos, factor clave para la supervivencia de *M. tuberculosis* en estas células. (P. Gorocica et al, 2005))

1.2 DIM, es un AG de 35 carbonos que contiene trehalosa y está sustituido por grupos metilos. Esta molécula es característica de las cepas patógenas y forma una barrera que impide la permeabilidad de la envoltura de la micobacteria. (P. Gorocica et al, 2005))

2. Sulfolípidos de trehalosa (SL) o sulfátidos, son ácidos micólicos unidos a trehalosa, pero sustituidos por grupos sulfatos. Se localizan en la periferia de la pared celular y son indicadores de cepas virulentas, ya que funcionan como evasinas al inhibir la fusión del fagosoma con el lisosoma. Favorecen la entrada de la bacteria a la célula hospedera y además, evitan la maduración del fagosoma del macrófago infectado por la micobacteria al inhibir la proteína C cinasa (PKT), como consecuencia de esto, también se ve inhibida la producción de óxido nítrico y de citocinas proinflamatorias. (P. Gorocica et al, 2005)

En la membrana bacteriana, la estructura antigénica principal es la LAM, la cual consta de varias partes: un núcleo sacarídico (NS) central compuesto por unidades repetitivas de D-manana y D-arabinana; este núcleo está anclado a una molécula de fosfatidil-mioinositol. Algunos residuos de carbohidratos del núcleo sacarídico están ramificados, formando dominios terminales conocidos como "capping motif".

Estos dominios terminales se asocian a las características de crecimiento y virulencia.

Cuando LAM presenta en los dominios terminales residuos de manosa (ManLAM), se asocia a cepas patógenas. Si la estructura carece de residuos de manosa terminal y en su lugar contienen una molécula de PI (PIMLAM) o una arabinosa (AraLAM), se asocia principalmente a cepas no patógenas, con crecimiento rápido en cultivo. (P. Gorocica et al, 2005)

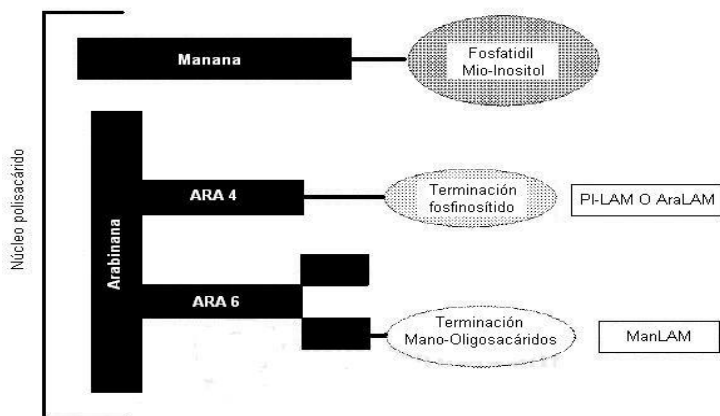


Figura 4. Estructura general de LAM (P. Gorocica et al, 2005)

Todas estas características hacen a *M.tuberculosis* una bacteria cuya virulencia es muy variable según qué cepa.

- Transmisibilidad de la infección y mecanismos moleculares.

La tuberculosis se transmite directamente de persona a persona por medio del aire, cuando un enfermo de tuberculosis pulmonar tose, estornuda o escupe, disemina por medio del aire estas bacterias y otra persona al inhalarlas queda infectada.

La tasa de infección es baja, en torno a 10 micobacterias son suficientes para producir infección. Sin embargo, la infección no supone el desarrollo de la enfermedad; en muchos casos el individuo infectado por *M.tuberculosis* permanece asintomático. Dicha latencia clínica puede durar toda la vida y su reactivación puede ocurrir en respuesta a alteraciones de la respuesta inmunitaria, produciendo enfermedad activa. Así, la infección por VIH, la diabetes mellitus, el tratamiento con corticosteroides, el envejecimiento y el abuso de drogas u alcohol, aumentan el riesgo potencial de reactivación de enfermedad latente. (Z. Araujo et al, 2008)

La infección por *M. tuberculosis* es un proceso complejo. Como ya se ha explicado, la infección resulta de la inhalación de los bacilos tuberculosos, que van a dirigirse hacia

los alveolos pulmonares, donde serán reconocidos por los receptores tipo Toll de los macrófagos, así como por células dendríticas, para ser finalmente fagocitados.

Una vez en el interior de los macrófagos, *M.tuberculosis* se replica hasta desencadenar una respuesta inmune en el hospedador, pues los componentes antigénicos de la micobacteria son presentados por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) ante linfocitos T CD4+ y CD8+, con la consecuente liberación de IL-12, IFN- γ , TNF- α y demás mediadores de la respuesta inmune. (M^aT. Herrera Barrios et al, 2005)

Todo ello lleva a la formación del granuloma; tejido constituido por macrófagos y linfocitos, que se caracteriza por crear un ambiente hipóxico, con un cambio drástico del pH por liberación de NO que impide en gran medida la replicación de la micobacteria. (M^aT. Herrera Barrios et al, 2005)

Sin embargo, *M.tuberculosis* presenta numerosos componentes estructurales, como ya hemos mencionado anteriormente que son capaces de evadir la respuesta inmune del hospedador, inhibiendo la maduración del fagosoma y su fusión con el lisosoma, de esta manera, la bacteria permanece en el interior de estas estructuras en un estado de latencia y no infección pero de posible reactivación.

La infección primaria ocurre en personas que no habían estado anteriormente expuestos a *M. Tuberculosis*.

Esta infección primaria puede evolucionar hacia:

- 1) la curación, cuando la respuesta inmunitaria es satisfactoria.
- 2) la estabilización o infección latente, cuando la bacteria resiste a la respuesta inmunitaria y permanece latente en el interior de los granulomas durante meses, años, incluso durante toda la vida del individuo.
- 3) Periodo secundario, cuando por distintas circunstancias, se da una reactivación de los bacilos tuberculosos enquistados, estos se diseminan y se desarrolla la enfermedad. (Z.

Araujo et al, 2008)

- Datos epidemiológicos

Se trata de una enfermedad crónica, con una elevada prevalencia y cuya distribución no resulta homogénea. Según datos de la OMS:

“En 2015 el número mundial estimado de nuevos casos de tuberculosis (TB) fue 10,4 millones, de los cuales 5,9 millones (56%) fueron hombres, 3,5 millones (34%) fueron mujeres y 1,0 millón (10%) eran niños.

Las personas VIH-positivas representaron 1,2 millones (11%) del total de casos nuevos.” (OMS 2016)

Además del total de pacientes con VIH, en torno al 60% muere a causa de TB.

Se calcula que una tercera parte de la población mundial tiene tuberculosis latente, y el riesgo de que estas personas la desarrollen es del 10%.

Una vez que se desarrolla tuberculosis activa, los síntomas (tos, dolor en el pecho, sudores, fiebre, pérdida de peso, etc.) pueden ser leves durante meses, lo cual conduce a que la persona afectada, tarde en buscar atención médica. Esto supone un riesgo de transmisión de la enfermedad, pues se ha estimado que a lo largo de un año, una persona puede infectar a entre 10 y 15 personas. Si no se proporciona un tratamiento adecuado y a tiempo, en torno al 45% de las personas VIH-negativas con tuberculosis morirían y prácticamente la totalidad de personas con coinfección tuberculosis/VIH. (OMS 2016)

▪ Diagnóstico

El diagnóstico clínico básico de la TB se basa en los signos y síntomas característicos, junto con la auscultación y una radiografía simple de tórax.

En el diagnóstico de la tuberculosis es fundamental la detección precoz. Para ello existen distintos métodos cuya sensibilidad y especificidad es variable. (J. González Martín et al, 2010)

De forma general encontramos:

-El examen microscópico directo de las las muestras clínicas mediante técnicas de tinción, llamada baciloscopia. Es poco sensible pero muy rápida. (X)

-Pruebas inmunológicas, entre las cuales destaca la de “la tuberculina” o “prueba de Mantoux” que pone de manifiesto la respuesta específica del huésped frente al agente infeccioso aunque no permite diferenciar la infección de la enfermedad. Se trata de inocular por vía intradérmica y en la cara anterior del antebrazo, una pequeña cantidad del antígeno, obtenido mediante técnicas de purificación, con el fin de estudiar la respuesta inflamatoria local que desarrolla el individuo en las 48-72 horas posteriores. (J.

Martin González et al, 2010)

Como ya hemos comentado, es poco específica pues da lugar a falsos positivos para aquellas personas que han sido vacunadas previamente por BCG o han sido infectadas por otra micobacteria; así como falsos negativos en personas inmunocomprometidas.

-Por ello se han desarrollado una serie de pruebas in vitro, denominadas pruebas de determinación de la producción de interferón gamma (interferon gamma release assay, IGRA) que miden la producción de esta citokina frente a antígenos específicos de *M.tuberculosis*, siendo capaz de discriminar a los individuos infectados de los vacunados por BCG y de los infectados por otras micobacterias. Además, incorporan controles para detectar anergia y excluir los falsos negativos. (Z. Araujo et al, 2007)

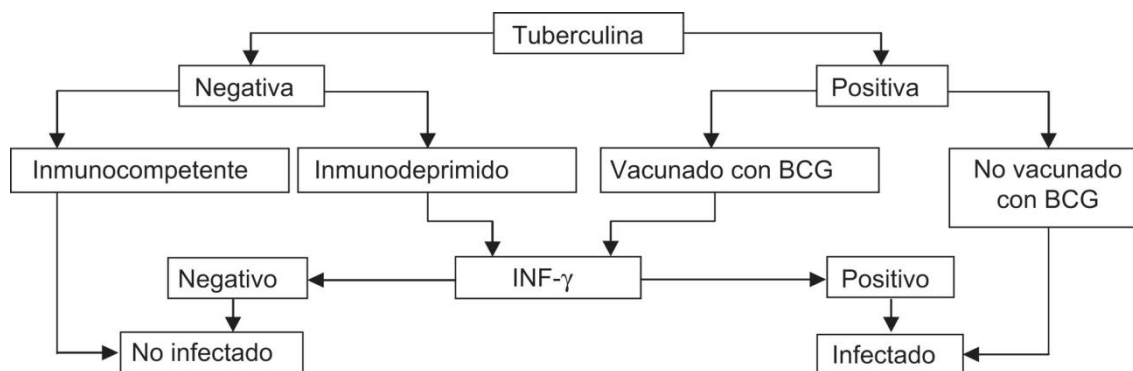


Figura 5. Algoritmo de utilización conjunta de la prueba de tuberculina (PT) y las técnicas de determinación del interferón gamma (IGRA) para el diagnóstico de la infección tuberculosa. (J. Martín González et al; 2010)

Una vez diagnosticada la enfermedad, se procede al tratamiento farmacológico que en este caso dura en torno a seis meses, dos meses de fase inicial y los cuatros posteriores de continuación.. Los fármacos que se emplean son Rifampicina, Isoniacida, Etambutol, Estreptomina y Piracinamida.

Al tratarse de un tratamiento de larga duración, se han desarrollado preparados farmacológicos que combinan estos fármacos y mejoran la adhesión al tratamiento.^(R)

García Ramos et al, 2003)

En la siguiente tabla se describe la posología de los preparados en combinación fija en el tratamiento de la tuberculosis:

Fase inicial: 2 meses				
	Rifater®		Rimcure®	Rimstar®
Peso (kg)	(R 120+H 50+Z 300)	Peso (kg)	(R 150+H 75+Z 400)	(R 150+H 75+Z 400+E 275)
	Envase de 100 comprimidos		Envase de 100 comprimidos	Envase de 60 comprimidos
<40	3	30-50	3	3
40-50	4	50-70	4	4
50-70	5	>70	5	5
>70	6			
Fase de continuación: 4 meses				
	Rifinah®	Rimactazid®	Tisobrif®	
Peso (kg)	(R 300+H 150)	(R 300+H 150)	(R 600+H 300)	
	Envase de 60 comprimidos	Envase de 60 comprimidos	Envase de 30 sobres	
40-90	2	2	1	

E: etambutol; H: isoniacida; R: rifampicina; Z: piracinamida.

Tabla 1. Posología de los preparados combinados de fármacos antituberculosos (J. Martín González et al, 2010)

A pesar de los numerosos fármacos antituberculosos que existen, *M.tuberculosis* ha desarrollado mecanismos de resistencia frente a los mismos, lo cual dificulta el control de la enfermedad (Z. Araujo et al, 2008). Por tanto es fundamental la prevención mediante vacunas. En la actualidad, tenemos la BCG o bacilo de Calmette Guerin (BCG). Es una vacuna viva, no patógena preparada a partir de una cepa atenuada de *M. Bovis*. La cepa original ha sufrido una pérdida numerosa de genes. Además su elaboración sigue distintos procedimientos según en qué país y por tanto su virulencia residual e inmunogenicidad es distinta. Genera una gran controversia y es que se han publicado numerosos estudios en los que BCG refleja una inmunidad muy dispar de entre el 0 y el 80%. (M^aJ. Iglesias Gozalo et al, 2007)

Objetivo

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de las distintas innovaciones entorno a la construcción de una nueva vacuna frente a la tuberculosis,

para un mejor control de la enfermedad y cuya existencia permitiría plantearse el ambicioso objetivo de su erradicación. Estas investigaciones han experimentando un gran crecimiento en los últimos años, pues se trata de una enfermedad de emergencia mundial y la vacuna de la que se dispone actualmente resulta tener una eficacia variable.

Metodología

Para realizar este estudio se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de numerosos artículos publicados en bases de datos avalados por importantes instituciones científicas como PubMed, Medlineplus, BotPlus, etc.

Dos son las principales estrategias utilizadas para el desarrollo de vacunas frente a M.tuberculosis: mejorar la inmunidad conferida por la actual BCG y construir nuevas vacunas más eficaces y capaces de reemplazar a la actual vacuna BCG.

Todo candidato a vacuna es evaluado para conocer su atenuación, es decir, se valora su seguridad y eficacia, así como el grado de protección frente a la infección por M. tuberculosis. . (M^ªJ. Iglesias Gozalo et al, 2007)

En esta evaluación de nuevas vacunas, BCG continúa siendo el “gold-standard”. Los estudios se llevan a cabo en modelos animales con ratones, cobayas y primates no humanos. Una vez demostrado que la vacuna es segura y eficaz, es propuesto para su estudio en ensayos clínicos en humanos. . (M^ªJ. Iglesias Gozalo et al, 2007)

Discusión y resultados

Una vez descritas las estrategias a seguir para el desarrollo de nuevas vacunas frente a tuberculosis (reforzar la propia BCG o reemplazarla), podemos enumerar las principales vacunas que se encuentran en estudio: por un lado las vacunas subunidades y por otro las vacunas vivas. (N. Álvarez et al, 2009))

-Las vacunas subunidades, utilizan antígenos proteicos del bacilo de la tuberculosis, los cuales son reconocidos por el sistema inmune tras la infección en humanos. Estas vacunas son administradas junto con adyuvantes que potencian la acción del sistema inmunitario; o bien son administradas como vacunas ADN introduciendo los genes que producen estas proteínas en un virus genéticamente modificado para no producir la enfermedad. Tienen como objetivo reemplazar a la propia BCG, pero actualmente no

han demostrado tener una mayor eficacia que BCG. Sin embargo, recientes estudios demuestran que su uso en pacientes previamente inoculados con BCG, se refuerza su inmunidad y la duración de ésta. Algunos ejemplos de este tipo de vacunas son:

- El antígeno Ag85A inoculado por medio del virus MVA (virus de la viruela) modificado genéticamente para no generar virulencia ha demostrado reforzar las inmunidad en animales previamente inoculados con BCG. No tiene ensayos en humanos.
- El antígeno Ag85A inoculado junto con un adyuvante, también ha mostrado buenos resultados en ensayos con animales. No se conocen resultados en humanos.
- Vacuna ESAT-6/Ag85A, se trata de una vacuna de subunidades obtenida de la fusión de ambos antígenos proteicos presentes en *M.tuberculosis*, y que ha resultado potenciar la respuesta inmunitaria en ensayos con humanos en estado II (A. Blanco Quirós et al, 2006). Para el uso parenteral (ID o IM) se prepara con un adyuvante complejo estimulante de la respuesta Th1 que incluye aminoácidos policatiónicos y oligonucleótidos. Para su utilización intranasal se acompaña de una enterotoxina sensible al calor. (N. Álvarez et al, 2009)
- *M. tuberculosis* 72F. Es una nueva proteína producto de la fusión de la Mtb32 y de la Mtb39 que está incluida en una emulsión de aceite y agua y contiene como adyuvante, a un lipopolisacárido. (N. Álvarez et al, 2009). Estimula la respuesta inmune no sólo en animales de experimentación sino también en individuos sanos con TB latente.

-Las vacunas vivas, utilizan cepas de *M. tuberculosis* en las que se han eliminado los genes responsables de virulencia. Se distinguen entre vacunas recombinantes y vacunas atenuadas.

-Vacunas vivas BCG recombinantes, son aquellas que parten de la BCG original y añaden o eliminan genes que no estaban presentes en la BCG original, con el fin de aumentar la respuesta inmune y ofrecer una mayor inmunidad. Algunos ejemplos son:

- rBCG30. Esta vacuna de BCG, desarrollada por Horwitz y col. está reforzada con la inclusión de un gen que provoca la sobreexpresión de Ag85B, proteína que está presente tanto en la BCG como en la micobacteria.
- Vacuna rBCG delta-ure-Hly. Es una vacuna BCG recombinante en la que se delecionó el gen de la ureasa y se introdujo un gen que expresa la listeriolisina.

Estos cambios ocasionan modificaciones del pH y de la pared de los lisosomas de las células que fagocitan los bacilos de BCG, facilitando su salida al citosol. Este hecho, estimula la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+ por parte del complejo de histocompatibilidad y exacerbando así la respuesta inmune. Esta vacuna también acelera la apoptosis de las células que fagocitan el bacilo vacunal.

- rBCG:RD1. Es una vacuna recombinante con la introducción del segmento genético RD1, perdido a principios del s. XX, que incluye los genes codificantes de las proteínas ESAT-6 y Ag85A entre otras, dando una sobreexpresión de las mismas y una protección frente a la infección. (A. Blanco Quirós et al, 2006)

-Las vacunas atenuadas de BCG, basadas en la atenuación de *M. tuberculosis*, donde se ha demostrado, entre otros resultados, que la no expresión de genes como *Mce* de *M. tuberculosis*, disminuye los niveles de virulencia e incrementa la inmunogenicidad. Entre las diferentes vacunas atenuadas experimentadas, se han probado vacunas con micobacterias atípicas de baja patogenicidad que comparten alta antigenicidad con *M.tuberculosis* como son la *M. microti*, *M. vaccae* o la *M. smegmatis*, pero hay poca información sobre los resultados. (A. Blanco Quirós et al, 2006)

Por último, cabe remarcar una última estrategia en el desarrollo de vacunas frente a tuberculosis, en este caso, dirigida a pacientes con enfermedad latente. Es la denominada RUTI, preparado terapéutico que se elabora a partir de fragmentos de células de *M.tuberculosis* detoxificados y liberados en liposomas. Se administra en combinación con la quimioterapia antituberculosa, como parte del tratamiento de la infección latente. (N. Álvarez et al, 2009)

El diseño de la terapia combinada se basa en las propiedades bactericidas de la quimioterapia para matar los bacilos en crecimiento activo, eliminar la capa más externa de los macrófagos esponjosos característicos de lesiones de los pacientes con TB y reducir la respuesta inflamatoria local. Por otro lado, RUTI tiene como objetivo reducir la probabilidad de reactivación del crecimiento de los bacilos tuberculosos latentes. Esta vacuna demuestra su eficacia en el control de la infección latente en los modelos experimentales de ratón tras un corto periodo de tratamiento farmacológico, mostrando la inducción mixta de respuesta Th1, Th2 y Th3, sin toxicidad local o sistémica. Los modelos experimentales utilizados en ratones infectados por aerosoles, con pequeñas

dosis de M. tuberculosis, demuestran una reducción de la carga bacilar y una disminución del porcentaje de infiltración granulomatosa pulmonar después del tratamiento con esa vacuna. Al estudiar la respuesta inmune celular, se señala que el efecto terapéutico de RUTI, está ligado no sólo a la inducción de la respuesta Th1, sino también a la estimulación de una rápida y fuerte respuesta inmune frente a los antígenos estructurales y relacionados con el crecimiento, que reduce tanto la carga bacilar como la patología. (N. Álvarez et al, 2009)

A pesar de los numerosos ensayos que se están realizando, ninguna de estas estrategias vacunales han demostrado tener una mayor eficacia que la propia BCG. Uno de los principales problemas que se plantean los investigadores es el poco conocimiento que se tiene acerca del mecanismo de latencia de la micobacteria, así como los mecanismos de interacción microorganismo-hospedador.

Conclusión

La infección latente de M. tuberculosis representa uno de los mayores obstáculos que dificultan el control y erradicación de la tuberculosis en el mundo.

La necesidad de desarrollar nuevas vacunas frente a Mycobacterium tuberculosis es un hecho a remarcar, pues actualmente la vacuna de la que se dispone, la BCG, tiene unos resultados muy variables. Los distintos laboratorios tratan de conseguir una protección más duradera y un mayor porcentaje de eficacia. Estas características deben alcanzarse sin perder otras que la BCG posee, de seguridad, bajo coste, aplicabilidad a cualquier población o compatibilidad con el resto del calendario vacunal.

Bibliografía

-(^I) Farga C. Vitorino. La conquista de la tuberculosis. Rev. chil. enferm. respir. [Internet]. 2004 Abr [citado 2017 Abril] ; 20(2): 101-108. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482004000200009

-(^{II}) Dorronsoro I., Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. Anale. Sist. Sani. Navar [Internet] 2007, Pamplona [citado 2017 Abril]; 230 (Supl.2): 70-79. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v30s2/original5.pdf>

-(IV) Larrauri ZR. Imágenes especiales de microorganismos obtenidas con microscopia convencional. Medigraphic [Internet]. Octubre - Diciembre, 2010 [citado 2017 Abril]; Vol 57 (4): 170-174. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2010/pt104c.pdf>

- (V) Gorocica Patricia, Jiménez-Martínez María del Carmen, Garfias Yonathan, Sada Isabel, Lascurain Ricardo. Componentes glicosilados de la envoltura de Mycobacterium tuberculosis que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. Rev del Inst.Nac de Enferm. Respir [Internet] Abril-Junio 2005 [citado 2017 Abril]; 18(2): 142-153.

Disponible en:

<http://www.scielo.org.mx/pdf/iner/v18n2/v18n2a10.pdf>

-(VI) Araujo Zaida, Acosta Mariana, Escobar Hemir, Baños Ricardo, de Larrea Fernández Carlos y Santiago Rivas Bruno. Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de Mycobacterium tuberculosis en la protección, patología y diagnóstico. Revision. Invest Clin [Internet] .Septiembre 2008 [citado 2017 Mayo]. Vol 49 (3): 417-432. Disponible en:

<http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v49n3/art12.pdf>

-(VII) Herrera Barrios María Teresa, Torres Rojas Martha, Juárez Carvajal Esmeralda, Sada Díaz Eduardo. Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en la tuberculosis pulmonar humana. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.[Internet]. 2005 Dic [citado 2017 Mayo] ; 18(4): 327-336. Disponible en:

<http://www.scielo.org.mx/pdf/iner/v18n4/v18n4a12.pdf>

-(VIII) Nadine Álvarez, Reinier Borrero, Fátima Reyes, Frank Camacho, Norazmi Mohd, María Elena Sarmiento, Armando Acosta. Mecanismos de evasión y persistencia de Mycobacterium tuberculosis durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente. Vaccimonitor [Internet]. 2009. [citado 2017 Abril] Vol 18: 18-26. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v18n3/vac04309.pdf>

- (IX) Martín González Julia, García García J.M, Anibarro Luis, Vida Rafael, Esteban Jaime, Blanquer Rafael et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Rev de Enf infec y microb clin [Internet]. Mayo 2010. [citado 2017 Mayo] Vol 28 (5): 297e1-297e20. Disponible en:
<http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf?idApp=UINPBA00004N&pii=S0213005X10001126&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>
- (X) OMS (2016). Informe mundial sobre tuberculosis [Abstract]. Ginebra. Organización Mundial de la Salud.
- (XI) Araujo Zaida, Acosta Mariana, Escobar Hemir, Baños Ricardo, de Larrea Fernández Carlos y Santiago Rivas Bruno. Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de Mycobacterium tuberculosis en la protección, patología y diagnóstico. Revision. Invest Clin [Internet] .Septiembre 2008 [citado 2017 Mayo]. Vol 49 (3): 417-432. Disponible en:
<http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v49n3/art12.pdf>
- (XII) R. García Ramos, F.L. Lado Lado, V. Túnez Bastida, M.L. Pérez del Molino Bernal, A. Cabarcos Ortiz de Barrón. Tratamiento actual de la tuberculosis. An. Med. Interna [Internet] (Madrid) 2003 [citado 2017 Mayo]; 20 (2): 91-100. Disponible en:
<http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v20n2/revision.pdf>
- (XIII) Iglesias Gózal M^aJosé. Presente y futuro de la tuberculosis. Asoc Esp de Vacunología [Internet] abril 2007 [citado 2017 Mayo]; pp 1-11. Disponible en:
<http://www.vacunas.org/presente-y-futuro-de-la-vacuna-de-la-tuberculosis-2/>
- (XIV) A. Blanco Quirós. Nuevas vacunas contra la tuberculosis obtenidas a partir de los avances inmunitarios y genéticos. BolPediatr [Internet], 2006 [citado 2017 Abril]; Vol 46: 7-22. Disponible en:
http://www.sccalp.org/documents/0000/0719/BolPediatr2006_46_007-022.pdf

-(XV) Ian M. Orme. Current progress in tuberculosis vaccine development. PubMed [Internet]. Enero 2005. [citado Mayo 2017]; Vol 23: 2106-2107. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0264410X0500068X/1-s2.0-S0264410X0500068X-main.pdf?_tid=263e748a-4528-11e7-9f1d-00000aab0f6c&acdnat=1496142620_cac59c4aa067e729a7efcf4a2a2317db