

A 140 años del descubrimiento de mycobacterium tuberculosis

Olga Nohemí Hernández de la Cruz¹, Mauricio Castañón Arreola¹.

1) Universidad Autónoma de la Ciudad de México Campus del Valle.

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que ha afectado significativamente a la humanidad por miles de años. A pesar de los esfuerzos hechos por diversas culturas para descubrir el origen del padecimiento, no fue hasta finales del siglo XIX que se empezó a entender su etiología. El 24 de marzo de 1882, el médico alemán Robert Koch presentó ante la Sociedad de Fisiología de Berlín sus avances en el desarrollo de nuevas técnicas de laboratorio que permitían estudiar al mundo microscópico como nunca antes se había hecho. Dichas técnicas le ayudaron a hacer uno de los descubrimientos científicos más importantes de su época, que la tuberculosis es causada por bacterias. En ese entonces, fueron nombradas por Koch como bacterium tuberculosis, y en 1896 fueron renombradas por Lehmann y Neumann como mycobacterium tuberculosis.

Han pasado 140 años desde que R. Koch dio a conocer al agente etiológico de la tuberculosis humana, a pesar de que se intensificaron los esfuerzos por disminuir y erradicar la enfermedad, actualmente sigue siendo una de las principales causas de muerte por un solo agente infeccioso, solo por detrás de la infección por SARS-CoV-2 en el periodo 2020-2022. Se estima que una cuarta parte de la población mundial podría estar infectada con M. tuberculosis. Cada año ocurren alrededor de 10 millones de nuevas infecciones y aproximadamente 1.5 millones de muertes por complicaciones asociadas a dicha enfermedad. Debido a esto, en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis como emergencia mundial y, en 2014, junto con las Naciones Unidas, se comprometió a implementar estrategias que condujeran a poner fin a la epidemia de tuberculosis en el año 2030.

A pesar de los esfuerzos realizados en las últimas décadas para el desarrollo de nuevas vacunas, la mayoría de los candidatos vacunales se han descartado en fases preclínicas de evaluación, y las que han avanzado han mostrado eficacias protectoras menores (o en algunos casos similares) a las obtenidas con la vacuna BCG, desarrollada hace 101 años. Actualmente, la BCG es la única alternativa para la prevención de formas severas de tuberculosis.

A pesar de la alta prevalencia y mortalidad causada por la tuberculosis, y las consecuencias negativas en las estrategias de control que ha provocado la pandemia por SARS-CoV-2, la búsqueda de nuevas vacunas, métodos de diagnóstico y tratamientos sigue siendo un área no prioritaria para los países en donde la enfermedad es endémica.

Palabras clave: Mycobacterium tuberculosis, tuberculosis, Robert Koch, inmunología, diagnóstico.

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease that has significantly affected humanity for thousands of years. Despite the efforts made by various cultures to discover the origin of the condition, it was not until the end of the 19th century that its etiology began to be understood. On March 24, 1882, the German physician Robert Koch presented to the Physiology Society of Berlin his advances in the development of new laboratory techniques that allowed the microscopic world to be studied as never before. These techniques helped him make one of the most important scientific discoveries of his time, that tuberculosis is caused by bacteria. At that time, they were named by Koch as Bacterium tuberculosis, and in 1896 they were renamed by Lehmann and Neumann as Mycobacterium tuberculosis.

140 years have passed since R. Koch unveiled the etiologic agent of human tuberculosis, despite intensified efforts to reduce and eradicate the disease, it currently remains one of the leading causes of death from a single infectious agent, only behind SARS-CoV-2 infection in the period 2020-2022. It is estimated that a quarter of the world's population could be infected with M. tuberculosis. Each year there are around 10 million new infections and approximately 1.5 million deaths from complications associated with this disease. Because of this, in 1993 the World Health Organization (WHO) declared tuberculosis a global emergency and, in 2014, together with the United Nations, committed to implement strategies that would lead to ending the tuberculosis epidemic in the world. year 2030.



Mauricio Castañón Arreola.
Universidad Autónoma de la Ciudad de México Campus del Valle. Calle San Lorenzo 290, col. del Valle Sur, Alcaldía Benito Juárez, C. P. 03100, Ciudad de México, Méx.
Correo electrónico: castanon.mauricio@gmail.com
Citar como: Hernández CO, Castañón AM. A 140 años del descubrimiento de mycobacterium tuberculosis. Invest Clin Mexiq; 2023; 2 (5) : 34-35

Despite the efforts made in recent decades to develop new vaccines, most of the vaccine candidates have been discarded in preclinical evaluation phases, and those that have advanced have shown lower (or in some cases similar) protective efficacies than those obtained with the BCG vaccine, developed 101 years ago. Currently, BCG is the only alternative for the prevention of severe forms of tuberculosis.

Despite the high prevalence and mortality caused by tuberculosis, and the negative consequences on control strategies caused by the SARS-CoV2 pandemic, the search for new vaccines, diagnostic methods, and treatments continues to be a non-priority area for countries where the disease is endemic.

Key words: Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis, Robert Koch, immunology, diagnosis.

Introducción

En la actualidad, se sabe que la tuberculosis (TB) puede producirse por un grupo de bacterias ácido resistentes altamente relacionadas, conocidas en su conjunto como el complejo *mycobacterium tuberculosis* (CMtb). CMtb comprende diversas especies micobacterianas que infectan al humano y a varios mamíferos domésticos y silvestres. Por ejemplo, *M. tuberculosis* (Mtb), *M. bovis* y *M. caprae* fueron aislados inicialmente en humanos, bovinos y cabras, respectivamente, sin embargo, todas tienen la capacidad de infectar al humano y otros mamíferos¹. Los miembros de CMtb son bacilos aerobios, capaces de infectar y multiplicarse dentro de los macrófagos de mamíferos, y suelen presentar un crecimiento lento. Tienen una pared celular altamente resistente, hidrofóbica, serosa, rica en lípidos y ácidos micólicos que las hace resistentes al efecto de muchos detergentes y colorantes.

Se han planteado diversos orígenes de la TB humana. Se ha propuesto que Mtb es una especie relativamente joven, la cual pudo haber surgido a partir de una micobacteria ambiental que gradualmente pasó de ser un microorganismo oportunista a un patógeno intracelular. También se ha propuesto que posiblemente surgió hace aproximadamente 15,300-20,400 años por zoonosis a partir del patógeno bovino *M. bovis*. Tras la domesticación de los bovinos por el humano, *M. bovis* tuvo una interacción más estrecha con la especie humana y, posteriormente, evolucionó a una nueva especie debido a su necesidad de adaptarse al nuevo hospedero². La primera evidencia indiscutible de la presencia de Mtb en restos antiguos se obtuvo mediante secuenciación del ADN, a partir de lesiones óseas de un bisonte de 17.000 años de antigüedad encontrado en Wyoming, USA, mientras que la evidencia más antigua de TB humana se consiguió de un asentamiento de 9.000 años de antigüedad en el Mediterráneo oriental a partir de restos de un niño y una mujer del Neolítico³. Debido a esto se pensó que los humanos habían adquirido la enfermedad durante

el Neolítico, un periodo que se caracterizó por la aparición y generalización de la agricultura y ganadería, así como la aparición de los primeros poblados que con el tiempo se hicieron más grandes y densos, lo que promovió un contacto estrecho entre animales y humanos, contribuyendo así con la transmisión. Sin embargo, a partir de evidencia molecular más reciente, se ha propuesto que la TB humana podría tener un origen humano, y posteriormente se extendió, diversificó y adaptó a diferentes poblaciones durante el Neolítico como consecuencia de las migraciones humanas⁴.

Los enfermos de TB pueden presentar diferentes manifestaciones clínicas y anatomopatológicas, durante muchos siglos se ha hecho referencia a la enfermedad con diferentes nombres: tisis, tabes, plaga blanca, consunción, escrófula, entre otras. Fue el médico francés Rene Theophile Hyacinthe Laennec quien determinó en 1819 que en realidad se trataba de la misma enfermedad, y en 1839 Johann Lukas Schönlein propuso el nombre de tuberculosis para todas aquellas afecciones que se caracterizaban por la presencia de lesiones similares a tubérculos^{3,5}.

Desde los antiguos griegos y hasta mediados del siglo XIX, la mayoría de los europeos consideraban a la TB como una enfermedad hereditaria, solo algunos llegaron a sospechar de su naturaleza infecciosa⁵. Sin embargo, después de siglos de especulación, el médico militar francés Jean-Antoine Villemin realizó una serie de experimentos con animales que demostraron por primera vez, en 1869, que la TB era una enfermedad transmisible. Además, sus estudios epidemiológicos mostraron que la TB era más frecuente en sitios aglomerados, por lo que estas observaciones le permitieron plantear la hipótesis de que la TB era una enfermedad que se podía transmitir de persona en persona, con una mayor frecuencia cuando vivían en condiciones de hacinamiento⁶. En concordancia, los brotes de TB humana se han asociado históricamente con el desarrollo urbano,

que confina a un gran número de personas en espacios reducidos, y donde los contactos entre las personas son más frecuentes⁵.

Con la idea de que la TB era una enfermedad transmisible, entre 1881-1882, Robert Koch se abocó a la tarea de cazar al agente causal. Koch innovó los métodos de tinción tradicionales que se empleaban en esa época para el estudio de bacterias, lo que le permitió observar al microscopio los bacilos que causaban la TB como nadie antes lo había hecho. Describió que eran organismos en forma de bastón que vivían intracelularmente o extracelularmente en las lesiones de tejidos tuberculosos⁷. Dichos métodos de tinción fueron mejorados con el tiempo por él y otros investigadores como Paul Ehrlich, Franz Ziehl y Friedrich Neelsen. Para demostrar que los bacilos eran los agentes causales de la enfermedad Koch decidió aislarlos, y para ello desarrolló también un método de cultivo sólido rico en suero bovino que favorecía el crecimiento del microorganismo en su laboratorio. Dichas innovaciones le permitieron aislar a Mtb a partir de pacientes y animales infectados, y posteriormente reproducir la enfermedad en animales de experimentación. Por sus investigaciones y descubrimientos relacionados con la TB, Robert Koch fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina en 1905³.

Ciclo de vida de M. tuberculosis

La principal forma de transmisión de la TB humana es a través de aerosoles. Cuando una persona con TB activa tose o estornuda, los bacilos pueden viajar en las gotas de saliva expulsadas y llegar al tracto respiratorio y alvéolos pulmonares de una persona sana, iniciándose el proceso de infección. Mtb invade y se desarrolla principalmente en los pulmones (TB pulmonar). Sin embargo, aproximadamente en un 15-20% de las personas infectadas las bacterias pueden viajar a través del sistema linfático o circulatorio hacia diferentes regiones del cuerpo (sistema nervioso, urogenital, músculo-esquelético, entre otros) y ahí desarrollar una tuberculosis extrapulmonar (Figura 1)^{8,9}.

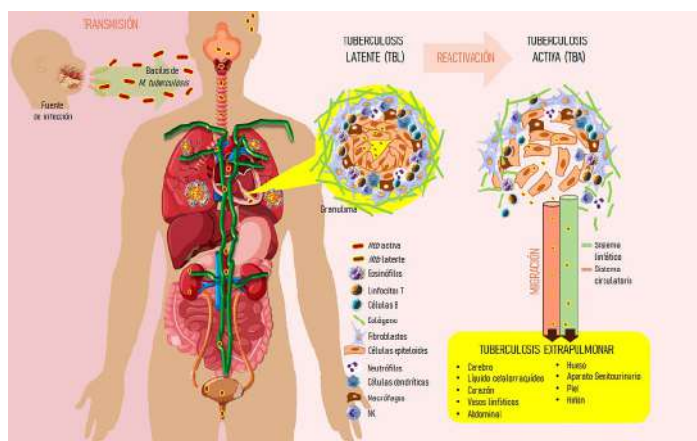


Figura 1. Infección por Mtb. Un individuo se infecta con Mtb al respirar microgotas de saliva con bacilos que son expulsadas al toser o estornudar por una persona con TB pulmonar activa. Las bacterias pueden alcanzar los alvéolos pulmonares donde son fagocitados por los macrófagos alveolares, mientras que otras pueden infectar los neumocitos y alcanzar el parénquima pulmonar. Ahí, Mtb pueden replicarse e infectar diferentes tipos celulares y ser fagocitado por macrófagos tisulares y células dendríticas, lo que a su vez promueve una respuesta inflamatoria y el reclutamiento de diferentes células del sistema inmune, tales como neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, linfocitos T, células B, NK, etc. En los sitios de infección, se comienzan a formar los granulomas que ayudan a contener la infección y evitan la diseminación del bacilo. En los granulomas, los macrófagos infectados que contienen a los bacilos se distribuyen en la parte central de la estructura, y en la periferia se encuentran otras células del sistema inmune cuya frecuencia varía de granuloma a granuloma. En algunos granulomas los macrófagos comienzan a fusionarse y se convierten en células con características epitelioides, pierden movilidad y presentan una mayor capacidad de agregación, lo que permite dar mayor soporte estructural al granuloma. Asimismo, las vasculaturas formadas en la vecindad de los granulomas pueden funcionar como rutas de escape y redistribución de los bacilos, contribuyendo al desarrollo de TB extrapulmonar. Si bien el granuloma se forma como una respuesta inmunológica del hospedero para contener la infección, también sirve de nicho para los bacilos, los cuáles pueden permanecer en el organismo por largos periodos de tiempo, manteniendo una infección latente o una infección subclínica. Por factores y mecanismos que aún desconocemos a detalle, en algunos individuos los bacilos pueden reactivarse y desarrollar una infección activa

(Modificado de [10-12]).

En un intento por eliminarlas, las bacterias son engullidas por células fagocíticas del sistema inmune del hospedero (macrófagos alveolares, macrófagos tisulares, células dendríticas y neutrófilos) y englobadas en estructuras llamadas fagosomas. Posteriormente, los fagosomas comienzan a madurar, acidificarse y se fusionan con los lisosomas. La acción de las enzimas lisosomales, los péptidos antimicrobianos y de las especies reactivas de oxígeno sobre los bacilos promueven su muerte, contribuyendo así con el aclaramiento de la infección. Sin embargo, Mtb ha adquirido evolutivamente una serie de mecanismos de evasión de la respuesta inmune que le permiten evitar su degradación. Los bacilos de Mtb pueden adaptarse al medio intracelular del hospedero y quedar internalizados en los fagosomas indefinidamente, donde pasan gran parte de su vida alimentándose de ácidos grasos y colesterol¹³. Bajo ciertas condiciones, Mtb puede inducir la ruptura de la membrana fagosómica, escapar de los fagosomas, y establecerse en sitios con condiciones más propicias para su replicación. Este mecanismo de escape también se ha relacionado con una mayor inhibición de la autofagia, otro mecanismo empleado por los macrófagos para la eliminación de bacterias intracelulares. De esta manera, Mtb puede incrementar su persistencia en el hospedero y virulencia¹⁴.

Por otro lado, las células infectadas del hospedero inician una respuesta inflamatoria local que atrae células inmunitarias al sitio de infección. Estos agregados celulares forman eventualmente lo que se conoce como granulomas. Los granulomas son estructuras muy complejas, típicas de una infección por Mtb, que sirven de refugio para los bacilos y facilitan la persistencia de la infección. Debido a que Mtb es capaz de viajar a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, puede alcanzar regiones extrapulmonares donde persiste por largos periodos de tiempo, las células endoteliales que recubren dichos vasos son sitios preferenciales de infección, además del tejido adiposo y la médula ósea. También se ha detectado la presencia de ADN de Mtb en tejidos histológicamente normales¹⁵. Debido a que Mtb se enfrenta a diferentes nichos y microambientes celulares durante la infección, estos pueden tener un impacto profundo en la evolución de la enfermedad. La erradicación y tratamiento de la enfermedad son complicadas debido al estilo de vida intracelular del parásito. Si bien Mtb no es un parásito intracelular obligado, si necesita forzosamente de células para poder replicarse y diseminarse a otros hospederos.

Diagnóstico y prevención de la TB

En la época en la que se describió el bacilo de Koch la TB era muy común, 1 de cada 7 personas infectadas moría como consecuencia de esta enfermedad, y si se tomaban en cuenta sólo a personas en edad productiva de mediana edad, 1 de cada 3 personas fallecía, por lo que era prioritaria la búsqueda de tratamientos⁷. En la actualidad, se estima que un gran porcentaje de las personas infectadas presentan una infección latente. La tuberculosis latente (TBL) se caracteriza por la presencia de Mtb en los tejidos del hospedero, pero con ausencia de signos y síntomas clínicos. En estado de latencia, las micobacterias presentan adaptaciones metabólicas que le permiten sobrevivir y persistir dentro del hospedero con baja o nula replicación, por lo que se hace difícil su detección y eliminación por el sistema inmunológico. El principal problema con las infecciones latentes es que algunas evolucionan a tuberculosis activa, por lo que en algún momento de la vida las personas pueden comenzar a presentar signos y síntomas clínicos e infectar eventualmente a otras personas^{15,16}. A pesar de que Mtb puede infectar a cualquier persona, existen grupos de personas con mayor riesgo de infectarse y desarrollar TB, entre los que se encuentran individuos inmunosuprimidos, malnutridos, con bajo estado socioeconómico, prisioneros, alcohólicos, niños, indigentes y trabajadores de la salud en áreas endémicas con TB. La identificación específica y el tratamiento preciso de TBL son puntos cruciales para disminuir la incidencia de TB en el mundo.

En su intento por obtener una cura para la TB, Koch comenzó a trabajar en un extracto de bacilos tuberculosos en glicerina, que con el tiempo se le llamó tuberculina. La tuberculina despertó un enorme interés mundial y las personas viajaban desde diferentes regiones a Berlín para obtenerla. Desafortunadamente, pasó poco tiempo para que se dieran cuenta que la tuberculina no tenía un valor terapéutico, a pesar de ello fue el principio para que diversos investigadores como Pirquet, Calmette, Wolff-Eisner y Mantoux desarrollaran nuevos métodos diagnósticos cada vez más efectivos y seguros para diagnosticar la TB¹⁷.

En la década de los 30 del siglo XX, la bioquímica estadounidense Florence Seibert trabajó arduamente en la purificación del agente activo de la tuberculina a partir de extractos de micobacterias muertas. La tuberculina resultó ser una proteína que más tarde bautizó con el nombre de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés). Actualmente, el PPD estandarizado se utiliza para la prueba

cutánea de la tuberculina, la cual consiste en inyectar en el antebrazo de las personas el PPD y esperar a ver el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad retardada que es indicativa de exposición previa al agente etiológico. Los resultados positivos pueden ser observados dentro de las primeras 48 y 72 horas¹⁸. Actualmente, dicha prueba constituye una herramienta muy valiosa para determinar si una persona ha estado en contacto con micobacterias que pueden provocar TB, aunque existen múltiples factores que pueden influir en los resultados y su interpretación. Por ejemplo, una persona vacunada con BCG puede resultar en un falso positivo, lo cual es relevante en un país como México donde la mayoría de las personas son vacunadas con BCG durante la infancia¹⁹.

Debido a las limitaciones del PPD, en la década de 1990 se desarrolló una prueba de sangre más específica para el diagnóstico de TB llamada ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA, por sus siglas en inglés). Esta prueba mide la reacción de las células del sistema inmune de una persona en presencia de antígenos (ESAT-6 y CFP-10) más específicos de bacterias que producen TB en humanos. La prueba consiste en obtener células de la sangre de las personas e incubarlas con los antígenos micobacterianos. La respuesta inmune adaptativa de los individuos infectados con Mtb se evidencia por la producción de IFN- γ en respuesta al estímulo antigénico, por lo que un resultado positivo consiste en altas concentraciones de IFN- γ o un elevado número de células productoras de IFN- γ en la muestra. Esta prueba no genera falsos positivos en personas previamente vacunadas con BCG (que no presentan ESAT-6 ni CFP-10), sin embargo, no puede discernir entre la TBL y la TB, ni puede predecir el riesgo de reactivación en individuos con TBL. Además, se pueden presentar resultados falsos positivos debido a la respuesta de memoria que perdura en individuos que han clarificado la infección.

A pesar de los enormes esfuerzos que se han hecho para el diagnóstico de TB, lo cierto es que aún no contamos con ninguna prueba que sea altamente sensible y específica. El diagnóstico aún se evalúa en la clínica mediante el análisis de signos y síntomas, radiografías, análisis por microscopía y otras pruebas de laboratorio. El cultivo de Mtb es el estándar de oro para diagnosticar la TB, aunque se requiere de mucho tiempo (una semana o más) para obtener los resultados¹⁷.

Hoy en día se están desarrollando pruebas de diagnóstico molecular las cuáles pretenden ser menos invasivas, más rápidas, más sensibles y específicas para el diagnóstico de

Mtb. Mediante análisis bioinformáticos se han identificado genes exclusivos de Mtb (como el gen TB18.5, Rv0164), el cuál ha sido utilizado exitosamente para detectar, mediante PCR, la presencia de DNA genómico específico del CMtb en muestras de esputo de pacientes con TB²⁰. Otras técnicas como la MCDA-LFB se están desarrollando para el diagnóstico molecular de Mtb, en esta técnica se combinan métodos de amplificación génica alternativos a la PCR como la amplificación de desplazamiento cruzado múltiple (MCDA, por sus siglas en inglés) y métodos de análisis simples de MCDA que emplean biosensores de flujo lateral (LFB, por sus siglas en inglés) basados en nanopartículas. Con esta técnica se detectan genes específicos de Mtb (IS6110 y mpb64) a partir de muestras de esputo de pacientes. Esta técnica es más sensible, específica y rápida que otras técnicas, y los resultados se obtienen en tan solo 70 minutos²¹. Las nuevas técnicas de secuenciación masiva también se están explorando como una herramienta alternativa para la identificación de DNA genómico de Mtb a partir de diferentes fuentes biológicas como sangre, esputo y orina²². Estas últimas, tienen la ventaja de poder identificar infecciones múltiples por diferentes especies del CMtb o la presencia de mutaciones asociadas a resistencia o virulencia, las cuáles pueden ser determinantes para la evolución y tratamiento de la enfermedad²³. En los siguientes años, se seguirán mejorando las técnicas de obtención y enriquecimiento de muestras, haciendo más específicas y sensibles las técnicas de análisis y detección molecular, así como optimizando los tratamientos farmacológicos. Es crucial tener diagnósticos más rápidos y precisos que incrementen la pertinencia y efecto de los tratamientos antituberculosos, aumentando así las condiciones de vida y la recuperación de los pacientes con TB.

La forma más segura, económica y eficiente para prevenir la TB es la vacunación. La vacuna Mycobacterium bovis BCG (Bacilo de Calmette y Guérin-BCG) ha sido usada por más de 100 años y ha salvado a millones de vidas desde su implementación. Se administra en muchos países del mundo para reducir el riesgo de muerte por TB y proteger a las personas, sobre todo niños, de las formas más severas de la enfermedad (miliar y meníngea). La vacuna consiste en la administración de una cepa viva atenuada de M. bovis, la cual inmuniza a las personas al estimular en ellas una respuesta inmune similar a la que se induce por la infección con Mtb. De tal manera que, si existiera una exposición posterior con Mtb, el cuerpo responde de manera más rápida y efectiva ante la infección. Desafortunadamente, a pesar de que la BCG es la vacuna más segura y eficaz contra

la TB, y la única autorizada hasta la fecha para su uso en humanos, es insuficiente, debido a que aún es controversial su efecto protector contra el desarrollo de TB en adultos y a que la respuesta inmune que induce no clarifica la infección. Por lo tanto, en la actualidad millones de personas siguen muriendo cada año víctimas de la enfermedad y un número aún mayor mantiene una infección subclínica o una infección latente a pesar de estar vacunado.

Para alcanzar la meta planteada por la WHO (WHO End TB strategy), de reducir para la próxima década la mortalidad por TB en un 95% y su transmisión en un 90%, es fundamental el desarrollo y la autorización de una nueva vacuna contra la TB²⁴. En las últimas décadas se han evaluado diversos candidatos a vacuna, tanto profilácticas como terapéuticas, las cuales incluyen diferentes formulaciones, como bacterias vivas atenuadas, bacterias inactivadas, subunidades antigénicas en combinación con nuevos adyuvantes, vacunas basadas en vectores virales que expresan antígenos inmunodominantes y vacunas de ácidos nucleicos (DNA o RNA)²⁵. Decenas de formulaciones se encuentran en fases preclínicas de investigación y menos de 20 se encuentran en fase clínica (Figura 2). En estos candidatos también se está evaluando el refuerzo de la vacunación neonatal con BCG. Ante el fracaso de muchas formulaciones cuya eficacia protectora es menor a la conferida por la BCG, se han realizado estudios clínicos para determinar la eficacia de la aplicación de un refuerzo de BCG en la adolescencia^{26,27}.

Únicamente la vacuna Vaccae™ ha concluido la Fase III de evaluación. Entre los candidatos se está evaluando el uso de micobacterias no tuberculosas y la revacunación con la vacuna M. bovis BCG.

Hace casi dos décadas Xue et al. (2004) demostraron el efecto protector de una vacuna de mRNA contra la TB en un modelo murino²⁸. Sin embargo, como en el caso de otros candidatos a vacuna en los que solo se incluye uno o algunos antígenos inmunogénicos de la micobacteria, la protección conferida fue menor a la inducida por la BCG. Uno de los candidatos vacunales que ha mostrado resultados más alentadores es la vacuna de subunidad M72/AS01E, desarrollada por la farmacéutica GlaxoSmithKline, ya que en un estudio clínico de fase IIb mostró un 50% de eficacia protectora (90% CI, 12 a 71) en adultos con TBL [29-31], un resultado que la OMS considera sin precedentes en el desarrollo de nuevas vacunas contra la TB. Actualmente, la autorización en decenas de países de vacunas de mRNA para su uso de emergencia contra la COVID-19 seguramente impulsará la evaluación y desarrollo de nuevos candidatos a vacuna de mRNA contra TB. Además, se obtendrá información invaluable sobre su seguridad a largo plazo. Las vacunas de mRNA presentan varias ventajas sobre otro tipo de vacunas, ya que en estas se pueden incluir un número variable de antígenos, son estables y, a diferencia de los candidatos a vacunas basados en sistemas de células completas, no incluyen antígenos que pueden interferir con el desarrollo de la respuesta inmune protectora.

Vacunas en Evaluación Clínica

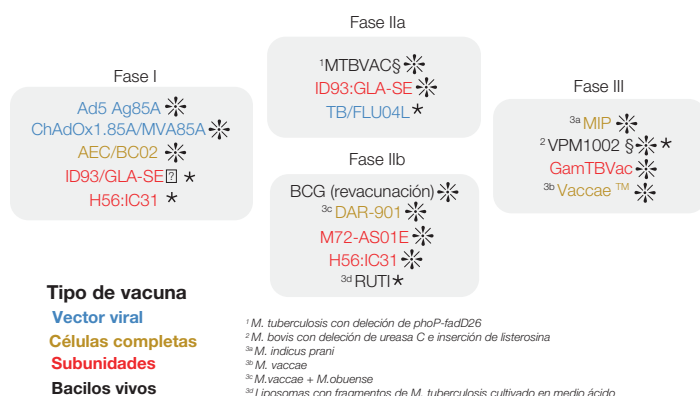


Figura 2. Candidatos a vacuna contra la TB. Diversas formulaciones de candidatos a vacuna contra la TB se encuentran en fases clínicas de evaluación, predominando las vacunas de subunidades. Dos formulaciones se están evaluando en infantes y neonatos (§), 13 en adolescentes y adultos (*), y cinco como vacunas terapéuticas (*).

TB y la COVID-19

El impacto de la pandemia por la COVID-19 sobre la incidencia y mortalidad por TB, y viceversa, aún no está claramente apreciado. La interacción entre ambas infecciones es común, dada la alta prevalencia de casos de TBL y la rápida diseminación de la infección por SARS-CoV-232. Ambos agentes biológicos atacan frecuentemente los pulmones y provocan cierta similitud en muchos de los síntomas. Dadas estas semejanzas, se esperaría que junto con la demanda de los servicios de salud por sospecha de COVID-19 moderado y grave se presente una mayor detección de casos de TB, particularmente en las regiones donde la enfermedad es endémica y se tiene un subregistro importante de casos. Sin embargo, muchos países con alta incidencia de TB han registrado una disminución en la detección de los casos, lo cual, de acuerdo a la OMS, repercutirá negativamente en el control y prevención de la enfermedad, y probablemente signifique un retroceso al punto en el que se encontraba en

el 2015. A partir de los casos reportados de coinfección por SARS-CoV-2 y Mtb (cerca del 1% de los casos graves), no es claro si la COVID-19 representa un riesgo adicional para la morbilidad y mortalidad global de la TB, aunque si hay un mayor riesgo de muerte y desarrollo de COVID-19 grave en sujetos con TB activa³³.

El uso de corticoesteroides, en pacientes con TB que requieren hospitalización, debilita el sistema inmune por su efecto antiinflamatorio que, sumado al debilitamiento causado por la COVID-19, puede generar un ambiente propicio para el desarrollo de infecciones secundarias (hasta un 19% de casos de coinfecciones y 24% de superinfecciones), o bien, podría favorecer la reactivación de infecciones quiescentes como la TBL, aunque se requieren de más estudios a largo plazo para poder determinar el impacto real^{34,35}. Aunque la administración de dexametasona mejora la supervivencia en pacientes con TB meningéa, no muestra ningún efecto en casos de TB pulmonar. La administración de dosis altas de corticosteroides para el tratamiento de enfermedades respiratorias ha sido relacionada con una mayor reactivación de TB, así mismo, su uso sistémico (oral o inhalado) en pacientes asmáticos está asociado a una mayor incidencia de casos con TB^{36,37}. Algunos estudios han encontrado una relación entre la administración de corticosteroides y el desarrollo de la TB, aunque su efecto parece ser limitado y considerado a nivel individual, particularmente en aquellos pacientes cuyas comorbilidades impliquen un mayor riesgo de reactivación. Recientemente un estudio *in vitro* demostró que la TB pulmonar repercute negativamente en la producción de IFN- γ contra SARS-CoV-2, pero no se ve afectada la respuesta inmune contra antígenos de la micobacteria. Se ha propuesto que, en países con alta carga de TB, la TBL y el uso de la vacuna BCG pueden estar relacionadas con las diferencias observadas en la tasa de mortalidad en diferentes países, particularmente en la región asiática en la que la tasa de mortalidad por COVID-19 es marcadamente menor a la observada en países occidentales³⁸. Para explicar este fenómeno se hipotetizó que la memoria inmunológica innata (inmunidad entrenada) conferida por la vacunación y su estimulación constante por la infección latente podrían estar implicadas en una menor incidencia y mortalidad por la COVID-19. Aunque los análisis muestran que la relación entre la historia de vacunación con BCG y una menor incidencia de la COVID-19 parece ser solo una asociación espuria, sugiriéndose que esta puede ser el resultado de la memoria inmunológica innata presente en los casos de TBL en los que el sistema inmune puede estar siendo estimulado por décadas³⁹.

La pandemia por SARS-CoV-2 ha incrementado indirectamente la vulnerabilidad global a la TB, por el aumento en la pobreza, desnutrición y disminución al acceso a los servicios de salud. A esto se suma el efecto por daño pulmonar y las secuelas post COVID-19 en el sistema inmune, lo que puede favorecer de forma importante la progresión de la enfermedad en países con alta carga de TB. El daño vascular y las alteraciones en la respuesta inmune por infección por SARS-CoV-2 pueden ser un factor determinante en la progresión y reactivación de la TB. En casos graves se ha demostrado que la secreción de las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF- α) e interferones es significativamente mayor y está asociada al desenlace negativo de la infección^{40,41}. Aunque la respuesta a la infección es muy heterogénea, la hiperactivación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ también se ha relacionado con poblaciones de memoria exhaustas^{42,43}. La desregulación de citocinas en pacientes con enfermedad grave por infección con SARS-CoV-2 promueve una respuesta inflamatoria crónica, donde el TGF- β y la IL-21 estimulan el cambio de clase en las células plasmáticas, inhiben la expresión de moléculas MHC-II en las células presentadoras de antígeno, e inducen senescencia de las células epiteliales pulmonares, probablemente mediante una vía dependiente de IL-6⁴⁴.

La comparación de la respuesta inmune en casos leves, moderados y severos por la COVID-19 ha mostrado algunos factores determinantes en la inmunopatología de la enfermedad, como la desregulación de poblaciones celulares y el surgimiento de linfocitos T memoria CD4+ y CD8+ de fenotipo exhausto que expresan PD1, TIM3 y CD57, neutrófilos y monocitos inmaduros con un fenotipo anti inflamatorio, y un ambiente que favorece la presencia de células mieloides que participan en la destrucción del tejido y la secuelas de la enfermedad al promover una respuesta pro-inflamatoria que conduce al reclutamiento de más células inmunes a los pulmones y la acumulación de citocinas en circulación^{43,45}. En pacientes con comorbilidades que implican un estado inflamatorio crónico, así como en personas de edad avanzada, se presenta una activación descontrolada del inflamósoma en las células y la consecuente muerte de las mismas por piroptosis, que a su vez contribuye a una mayor respuesta inflamatoria^{46,47}.

Otras de las alteraciones observadas en pacientes con enfermedad moderada y grave por la COVID-19 es la presencia de una mayor cantidad de células supresoras, como los neutrófilos con actividad supresora, monocitos que expresan correceptores inhibitorios como PD-L1, células dendríticas

con menor expresión de moléculas coestimuladoras, células NK disminuidas que expresan marcadores de agotamiento (expresión del receptor heterodimérico D94-NKG2A y menor expresión de CD107a, IFN- γ , IL-2 y granzima B) [48], así como una mayor presencia de células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) [49]. También se ha observado una mayor presencia de linfocitos T reguladores activados en casos de COVID severo⁵⁰. Células cuya actividad supresora sin lugar a dudas pueden afectar la respuesta inmune protectora que mantiene asintomáticos los casos de TBL.

La interrupción en la atención y diagnóstico de la TB en los dos años pasados debido a la pandemia por COVID-19, aunado a las secuelas inmunológicas en los pacientes post-COVID, así como a un crecimiento global de la malnutrición (por el incremento en el desempleo y/o la pérdida de ingresos) derivados de la pandemia, posiblemente repercutirán de forma en un incremento de los casos de TB en el mundo en los próximos años²⁴. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas estrategias de prevención, diagnóstico, atención y tratamiento de la TB deben ser temas prioritarios de salud pública mundial.

Referencias bibliográficas

- Gagneux, S., Ecology and evolution of Mycobacterium tuberculosis. *Nat Rev Microbiol*, 2018. 16(4): p. 202-213. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29456241>
- Kapur, V., T.S. Whittam, and J.M. Musser, Is Mycobacterium tuberculosis 15,000 years old? *J Infect Dis*, 1994. 170(5): p. 1348-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7963745>
- Cambau, E. and M. Drancourt, Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect*, 2014. 20(3): p. 196-201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450600>
- Buzic, I. and V. Giuffra, The paleopathological evidence on the origins of human tuberculosis: a review. *J Prev Med Hyg*, 2020. 61(1 Suppl 1): p. E3-E8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32529097>
- Herzog, H., History of tuberculosis. *Respiration*, 1998. 65(1): p. 5-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9523361>
- Daniel, T.M., Jean-Antoine Villemin and the infectious nature of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015. 19(3): p. 267-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686130>
- [Die Aetiologie der Tuberculose. Facsimile of the original contribution by Robert Koch in "Berliner Klinische Wochenschrift" 10 April 1882]. *Fortschr Med*, 1982. 100(12): p. 539. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6804345>
- Rodriguez-Takeuchi, S.Y., M.E. Renjifo, and F.J. Medina, Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. *Radiographics*, 2019. 39(7): p. 2023-2037. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31697616>
- Sharma, S.K., A. Mohan, and M. Kohli, Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Rev Respir Med*, 2021. 15(7): p. 931-948. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33966561>
- Cronan, M.R., In the Thick of It: Formation of the Tuberculous Granuloma and Its Effects on Host and Therapeutic Responses. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 820134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35320930>
- Ruggiero, S.M., M.R. Pilvankar, and A.N. Ford Versypt, Mathematical Modeling of Tuberculosis Granuloma Activation. *Processes (Basel)*, 2017. 5(4). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34993126>
- Moule, M.G. and J.D. Cirillo, Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020. 10: p. 65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32161724>
- Queval, C.J., et al., Mycobacterium tuberculosis Controls Phagosomal Acidification by Targeting CISH-Mediated Signaling. *Cell Rep*, 2017. 20(13): p. 3188-3198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28954234>
- Jamwal, S.V., et al., Mycobacterial escape from macrophage phagosomes to the cytoplasm represents an alternate adaptation mechanism. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 23089. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980157>
- Barrios-Payan, J.A., et al., [Biological, clinical and epidemiological aspects of latent tuberculosis]. *Salud Publica Mex*, 2010. 52(1): p. 70-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20464256>
- Hernandez-Pando, R., et al., Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet*, 2000. 356(9248): p. 2133-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11191539>

17. Kestler, B. and S.K. Tyler, Latent tuberculosis testing through the ages: the search for a sleeping killer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022. 322(3): p. L412-L419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35170334>
18. Harding, E., Florence Seibert. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2017. 5(4): p. 255-256
19. Ezeonu, C.T., et al., Tuberculin skin tests following Bacille Calmette Guerin vaccination in Africa: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Pan Afr Med J*, 2022. 41: p. 12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35291362>
20. Luo, J., et al., Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical sputum by a unique gene in MTB strains called Conserved protein TB18.5 (TB18.5). *J Clin Lab Anal*, 2021. 35(11): p. e24033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34590353>
21. Huang, J., et al., Two target genes based multiple cross displacement amplification combined with a lateral flow biosensor for the detection of Mycobacterium tuberculosis complex. *BMC Microbiol*, 2021. 21(1): p. 267. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34607556>
22. Oreskovic, A., et al., Characterizing the molecular composition and diagnostic potential of Mycobacterium tuberculosis urinary cell-free DNA using next-generation sequencing. *Int J Infect Dis*, 2021. 112: p. 330-337. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34562627>
23. Lozano, N., et al., Detection of Minority Variants and Mixed Infections in Mycobacterium tuberculosis by Direct Whole-Genome Sequencing on Noncultured Specimens Using a Specific-DNA Capture Strategy. *mSphere*, 2021. 6(6): p. e0074421. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34908457>
24. Global Tuberculosis Report W.H. Organization, Editor. 2020: Geneva, Switzerland. p. 232.
25. Scriba, T.J., M.G. Netea, and A.M. Ginsberg, Key recent advances in TB vaccine development and understanding of protective immune responses against Mycobacterium tuberculosis. *Semin Immunol*, 2020. 50: p. 101431. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33279383>
26. Bannister, S., et al., The safety of BCG revaccination: A systematic review. *Vaccine*, 2021. 39(20): p. 2736-2745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33810902>
27. Nemes, E., et al., Prevention of M. tuberculosis Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination. *N Engl J Med*, 2018. 379(2): p. 138-149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29996082>
28. Xue, T., et al., RNA encoding the MPT83 antigen induces protective immune responses against Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun*, 2004. 72(11): p. 6324-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501761>
29. Ji, Z., et al., Immunogenicity and Safety of the M72/AS01E Candidate Vaccine Against Tuberculosis: A Meta-Analysis. *Front Immunol*, 2019. 10: p. 2089. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31552037>
30. Ottenhoff, T.H.M., A Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2020. 382(16): p. 1576-1577. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32294368>
31. Tait, D.R., et al., Final Analysis of a Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med*, 2019. 381(25): p. 2429-2439. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31661198>
32. Hogan, A.B., et al., Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*, 2020. 8(9): p. e1132-e1141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673577>
33. Aggarwal, A.N., et al., Active pulmonary tuberculosis and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021. 16(10): p. e0259006. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34673822>
34. Musuuza, J.S., et al., Prevalence and outcomes of coinfection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2021. 16(5): p. e0251170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33956882>
35. Visca, D., et al., Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*, 2021. 27(2): p. 151-165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33547029>
36. Brassard, P., et al., Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J*

Respir Crit Care Med, 2011. 183(5): p. 675-8.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20889902>

37. Critchley, J.A., et al., Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2013. 13(3): p. 223-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369413>

38. Madan, M., et al., TB infection and BCG vaccination: are we protected from COVID-19? *Public Health*, 2020. 185: p. 91-92.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32590235>

39. Arts, R.J.W., et al., BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*, 2018. 23(1): p. 89-100 e5.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29324233>

40. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*, 2020. 27(6): p. 992-1000 e3.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320677>

41. Mehta, P., et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1033-1034.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32192578>

42. Zheng, M., et al., Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, 2020. 17(5): p. 533-535.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203188>

43. Diao, B., et al., Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*, 2020. 11: p. 827.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32425950>

44. Ferreira-Gomes, M., et al., SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF-beta-dominated chronic immune response that does not target itself. *Nat Commun*, 2021. 12(1): p. 1961.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33785765>

45. De Biasi, S., et al., Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun*, 2020. 11(1): p. 3434. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32632085>

46. Lara, P.C., D. Macias-Verde, and J. Burgos-Burgos, Age-

induced NLRP3 Inflammasome Over-activation Increases Lethality of SARS-CoV-2 Pneumonia in Elderly Patients. *Aging Dis*, 2020. 11(4): p. 756-762.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32765942>

47. Akbar, A.N. and D.W. Gilroy, Aging immunity may exacerbate COVID-19. *Science*, 2020. 369(6501): p. 256-257. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32675364>

48. van Eeden, C., et al., Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. *Int J Mol Sci*, 2020. 21(17).<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32883007>

49. Schulte-Schrepping, J., et al., Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*, 2020. 182(6): p. 1419-1440 e23.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32810438>

50. Galvan-Pena, S., et al., Profound Treg perturbations correlate with COVID-19 severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021. 118(37).<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34433692>