

Recepción: 11.12.2025

Revisión: 30.03.2026

Publicación: 08.05.2026

<https://orcid.org/0000-0003-0380-2917>

<https://orcid.org/0000-0002-0655-1503>

INMUNIZACIÓN CONTRA LA TUBERCULOSIS: A 100 AÑOS DE LA BCG

IMMUNIZATION AGAINST TUBERCULOSIS: 100 YEARS AFTER BCG

Andrea Monserrat Negrete Paz^{1*}
Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas¹

¹ División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias
Médicas y Biológicas
"Dr. Ignacio Chávez", Universidad Michoacana de San Nicolás
de Hidalgo. Morelia, Michoacán, México.

Correos
andrea.negrete@umich.mx
soledad.vazquez@umich.mx

Resumen

Cada día más de 30,000 enferman de tuberculosis en el mundo. Esta enfermedad, que muchos creen del pasado, sigue cobrando 1,2 millones de vidas al año en pleno siglo XXI. La única vacuna disponible, la BCG, tiene 100 años de antigüedad y, aunque protege bien a los niños pequeños, falla sistemáticamente en adolescentes y adultos. ¿Por qué hemos esperado un siglo por nuevas vacunas? El reporte mundial de la tuberculosis 2025 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra un panorama inédito: 18 vacunas candidatas están siendo probadas en humanos en este momento. Algunas buscan prevenir la infección, otras evitar que resurja en personas ya curadas, e incluso hay propuestas para mejorar los tratamientos actuales. Este artículo explora por qué ha sido tan difícil desarrollar nuevas vacunas contra tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis* es una bacteria extraordinariamente compleja que desafía nuestro sistema inmune de formas que aún no comprendemos completamente; los modelos animales han fallado repetidamente en predecir qué funciona en humanos; y probar una vacuna requiere estudios con decenas de miles de personas durante años. Entre los candidatos más prometedores destacan M72/AS01E, que según estudios recientes, logró proteger a la mitad de las personas vacunadas; MTBVAC, diseñada directamente con la bacteria con muchos más componentes que BCG; y vacunas de ARN mensajero, la misma tecnología que revolucionó la lucha contra COVID-19. Después de un siglo de espera, varias vacunas con estrategias diferentes podrían finalmente cambiar la historia de la tuberculosis.

Palabras clave: *Tuberculosis, vacunas, BCG, M72/AS01E, MTBVAC, prevención, Mycobacterium tuberculosis, salud pública.*

Abstract

Every day, more than 30,000 people fall ill with tuberculosis worldwide. This disease, which many believe belongs to the past, continues to claim 1.2 million lives annually in the 21st century. The only available vaccine, BCG, is 100 years old and, while it protects young children well, systematically fails in adolescents and adults. Why have we waited a century for new vaccines? The 2025 World Health Organization (WHO) Global Tuberculosis Report shows an unprecedented landscape: 18 vaccine candidates are currently being tested in humans. Some seek to prevent infection, others aim to prevent the disease from reemerging in already cured individuals, and there are even proposals to improve current treatments. This article explores why developing new tuberculosis vaccines has been so difficult: *Mycobacterium tuberculosis* is an extraordinarily complex bacterium that challenges our immune system in ways we still do not fully understand; animal models have repeatedly failed to predict what works in humans; and testing a vaccine requires studies with tens of thousands of people over years. Among the most promising candidates are M72/AS01E, which, according to recent studies, achieved protection in half of vaccinated individuals; MTBVAC, designed directly with the bacterium and with many more components than BCG; and messenger RNA vaccines, the same technology that revolutionized the fight against COVID-19. After a century of waiting, several vaccines with different strategies could finally change tuberculosis history.

Keywords: *Tuberculosis, vaccines, BCG, M72/AS01E, MTBVAC, prevention, Mycobacterium tuberculosis, public health*

La tuberculosis: una amenaza persistente

La tuberculosis no es una reliquia del pasado. En 2024, 10.7 millones de personas enfermaron y 1.23 millones murieron por esta causa. Para poner estas cifras en perspectiva: la tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo (WHO, 2025). Cada persona con tuberculosis pulmonar activa puede infectar de 10 a 15 personas al año si no recibe tratamiento. La bacteria responsable, *Mycobacterium tuberculosis*, ha convivido con la humanidad durante al menos 70.000 años, adaptándose, evolucionando y perfeccionando sus estrategias de supervivencia.

En 1921, los científicos Albert Calmette y Camille Guérin desarrollaron la vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) después de 13 años de cultivar repetidamente una cepa de *Mycobacterium bovis* hasta atenuarla (Luca & Mihaescu, 2013). Esta vacuna se convirtió en una de las más aplicadas en la historia de la medicina: más de 4 mil millones de dosis administradas en todo el mundo. BCG salvó millones de vidas infantiles al proteger contra las formas más graves de tuberculosis, como la meningitis tuberculosa. Pero había un problema: la vacuna no funcionaba bien en adultos, y la protección que confería se desvanecía con el tiempo.

La paradoja de BCG: cien años sin reemplazo

Cien años después, seguimos usando BCG. ¿Por qué? ¿Por qué no hemos podido desarrollar una mejor vacuna en todo un siglo de avances científicos y tecnológicos? La respuesta no es simple. Desarrollar una vacuna contra la tuberculosis es uno de los desafíos más complejos de la medicina moderna. Requiere entender cómo una bacteria intracelular puede "escondarse" dentro de nuestras propias células, cómo puede permanecer latente durante décadas sin causar síntomas, y cómo nuestro sistema inmune intenta, y a menudo falla, en eliminarla completamente.

Sin embargo, algo está cambiando, actualmente se encuentran en evaluación clínica 18 vacunas candidatas, seis de ellas en las etapas finales de prueba antes de su posible aprobación. Tecnologías que parecían futuristas hace una década, como

las vacunas de ARN mensajero que demostraron su potencial contra el COVID-19, ahora se están evaluando para ser usadas contra la tuberculosis. Equipos de científicos en todos los continentes trabajan con estrategias completamente diferentes: vacunas que refuerzan BCG, vacunas que usan virus modificados para entrenar al sistema inmune y vacunas que atacan las formas latentes de la bacteria. Este artículo explora ese siglo de espera y esa década emergente de esperanza. ¿Qué hizo tan difícil el desarrollo de nuevas vacunas? ¿Qué está cambiando ahora? Y lo más importante: ¿Cuáles vacunas podrían finalmente transformar la lucha contra esta milenaria enfermedad?

¿Por qué ha sido tan difícil desarrollar nuevas vacunas?

El fracaso más sonado en la historia reciente de vacunas contra tuberculosis ocurrió en 2013. La vacuna MVA85A había mostrado resultados prometedores en ratones, cobayas y primates no humanos. Los investigadores estaban optimistas, parecía que finalmente tendrían un refuerzo efectivo para BCG. Se realizó un ensayo clínico masivo en Sudáfrica con 2.797 bebés. El resultado fue devastador, pues la vacuna no demostró eficacia. La vacuna no funcionó en absoluto (Tameris et al., 2013). Este fracaso no solo representó años de trabajo perdido y millones de dólares invertidos, sino que reveló una verdad incómoda: no entendemos completamente qué hace que una vacuna contra la tuberculosis funcione en humanos.

La complejidad inmunológica de *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis es un adversario formidable. A diferencia de muchos patógenos que nuestro sistema inmune puede combatir con anticuerpos, esta bacteria vive y se reproduce dentro de nuestras propias células inmunes, específicamente en los macrófagos, las células diseñadas para destruir invasores. Es como si un ladrón se escondiera dentro de la estación de policía. Cuando un macrófago intenta digerir (fagocitar) la bacteria, *M. tuberculosis* bloquea este proceso y convierte al macrófago en su hogar (figura 1) (Cambier et al., 2014).

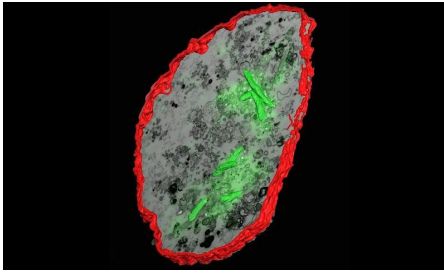


Figura 1. *M. tuberculosis* puede eludir el sistema inmune y sobrevivir dentro de los macrófagos. (<https://www.crick.ac.uk/news/2017-02-27-tb-bacteria-can-elude-our-immune-response-by-living-inside-dead-macrophages>)

La respuesta inmune contra la tuberculosis requiere un tipo específico de inmunidad, llamada inmunidad celular mediada por células T. No basta con tener anticuerpos; se necesita que células especializadas del sistema inmune (linfocitos T CD4+ y CD8+) reconozcan y destruyan las células infectadas. El problema es que no sabemos exactamente qué respuesta inmune genera protección duradera. Los científicos llaman a esto la ausencia de "correlatos de protección" (Maertzdorf et al., 2023). Es como intentar hornear un pastel perfecto sin saber qué ingredientes o temperaturas usar.

Para complicar más las cosas, *M. tuberculosis* tiene múltiples etapas de vida. Durante la infección activa, la bacteria expresa ciertos antígenos (proteínas que el sistema inmune puede reconocer). Pero cuando entra en estado latente, donde puede permanecer dormida durante décadas sin causar síntomas, expresa antígenos completamente diferentes. Una vacuna efectiva probablemente necesita generar inmunidad contra múltiples etapas del ciclo de vida bacteriano, algo que BCG no logra (Lin & Flynn, 2010).

El problema de los modelos animales

Los ratones han sido la base de la investigación biomédica durante décadas. Son económicos, se reproducen rápidamente y su genética está bien caracterizada. Pero los ratones no desarrollan tuberculosis como los humanos. Cuando se infectan con *M. tuberculosis*, no forman granulomas caseosos (las estructuras organizadas que el cuerpo humano crea para contener la infección) (figura 2), no desarrollan cavidades pulmonares y no transmiten la enfermedad por el aire como nosotros (Cadena et al., 2016). Esencialmente, estamos probando vacunas en un modelo que no replica bien la enfermedad humana.

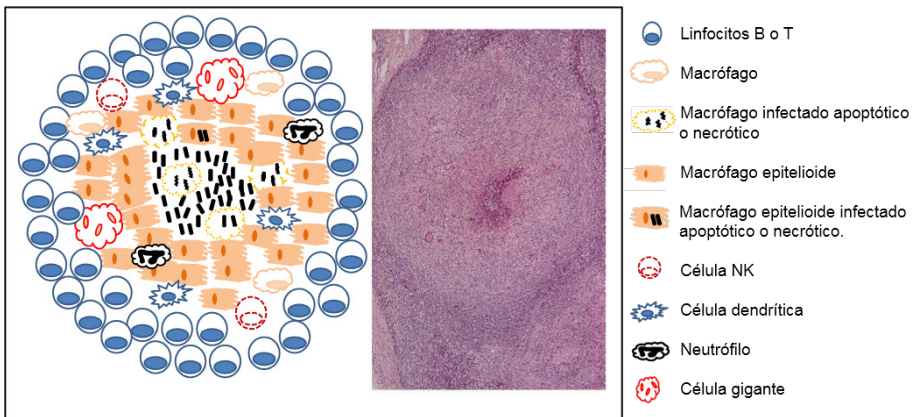


Figura 2. Granuloma. La respuesta inmune del hospedero culmina con el desarrollo de los granulomas. La infiltración de células en los pulmones durante la respuesta inicial se convierte en un granuloma primario con macrófagos localizados en el centro. (<https://www.immunology.org/es/public-information/immunologia-bitesized/pathogens-disease/tuberculosis>).

El caso de MVA85A es ilustrativo. Funcionó perfectamente en ratones, funcionó en cobayas, funcionó en macacos. Pero falló en humanos. ¿Por qué? Porque los sistemas inmunes de estas especies son diferentes al nuestro. Los ratones tienen un repertorio limitado de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés), las proteínas que presentan antígenos al sistema inmune. Los humanos tenemos una diversidad genética mucho mayor en estas moléculas, lo que significa que una vacuna puede funcionar en algunas personas pero no en otras (Gonzalo-Asensio et al., 2021). Además, en estudios con ratones, la bacteria típicamente se mantiene en fase de crecimiento activo. No alcanza a entrar en latencia verdadera; estamos literalmente estudiando solo una parte de la historia (Gupta & Katoch, 2005).

El desafío de los ensayos clínicos

Probar una vacuna contra tuberculosis en humanos es extraordinariamente complejo y costoso (figura 3). Consideremos los números: para demostrar que una vacuna funciona, se necesita

reclutar entre 10,000 y 20,000 participantes en regiones de alta incidencia de tuberculosis, seguirlos durante 2 a 5 años y esperar a que suficientes personas desarrollen la enfermedad para poder hacer comparaciones estadísticas válidas entre el grupo vacunado y el grupo placebo (Evans et al., 2016). El ensayo de fase 3 de M72/AS01E, por ejemplo, está reclutando 20.000 participantes en siete países (Sudáfrica, Zambia, Malawi, Mozambique, Kenia, Indonesia y Vietnam), con un seguimiento de 5 años. El costo estimado: entre 500 millones y 1 mil millones de dólares. Este tipo de estudios solo pueden realizarse en países de bajos y medianos ingresos donde la tuberculosis es endémica, lo que añade complejidades logísticas, éticas y regulatorias (Tait et al., 2023). Además, estos estudios deben considerar poblaciones especiales: personas viviendo con VIH (que tienen hasta 20 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis), personas con diabetes, trabajadores de salud con alta exposición y contactos de pacientes con tuberculosis. Cada subgrupo puede responder diferente a la vacuna, requiriendo análisis estadísticos complejos y tamaños de muestra aún mayores.

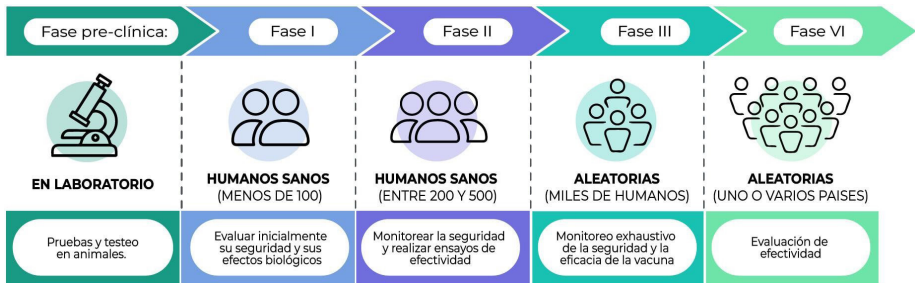


Figura 3. Fases de desarrollo vacunal. <https://chlaep.org.uy/programa-nacional-operativo-de-inmunizaciones-2/vacunas-de-calidad/>

La paradoja del mercado

Aquí está el problema económico: las vacunas contra la tuberculosis son necesarias precisamente en los países más pobres del mundo. Treinta países concentran el 87% de los casos globales de tuberculosis, y la mayoría son naciones de bajos ingresos (WHO, 2025) que no pueden pagar los precios que la industria farmacéutica necesita para recuperar la inversión de mil millones de dólares. A diferencia de vacunas contra enfermedades que también afectan a países ricos (como COVID-19 o influenza), las vacunas contra tuberculosis enfrentan lo que los economistas llaman "falla de mercado". El impacto en salud pública es enorme, pero el retorno financiero es incierto. Esto ha requerido modelos de financiamiento innovadores: asociaciones público-privadas, fundaciones filantrópicas como la Fundación Bill y Melinda Gates, y organizaciones como Gates Medical Research Institute (Gates MRI) que asumen el riesgo financiero del desarrollo (Mangtani et al., 2014). En este contexto, desarrollar vacunas nuevas es tanto un desafío científico como político y económico.

Una nueva generación de vacunas

Por primera vez en mucho tiempo, hay razones para el optimismo. Como se mencionó anteriormente, el reporte mundial de tuberculosis 2025 de la OMS documenta 18 vacunas candidatas. Estas vacunas no son simplemente variaciones de BCG; representan estrategias completamente diferentes basadas en décadas de investigación sobre cómo funciona realmente *Mycobacterium tuberculosis*. Seis de estas vacunas están en la fase final de pruebas, a solo unos años de su potencial aprobación (figura 3). Otras ocho están en fases intermedias de evaluación, y cuatro más están iniciando pruebas en humanos (WHO, 2025). Estas vacunas tienen objetivos diversos: unas buscan prevenir la infección inicial en personas nunca expuestas a la tuberculosis, otras están diseñadas para evitar que la infección latente (cuando la bacteria está dormida en el cuerpo) se reactive y cause enfermedad. Un tercer grupo busca

prevenir recaídas en personas que ya fueron tratadas exitosamente. E incluso hay vacunas terapéuticas, diseñadas para administrarse junto con antibióticos y mejorar los resultados del tratamiento. Esta diversidad de enfoques refleja la complejidad del desafío y aumenta las probabilidades de que al menos algunas de estas estrategias funcionen.

M72/AS01E: la candidata más avanzada

Si tuviéramos que apostar por una vacuna, muchos científicos pondrían su dinero en M72/AS01E. Esta vacuna, desarrollada por GlaxoSmithKline (GSK) en colaboración con Gates Medical Research Institute, ya demostró que funciona. En un estudio de fase 2b realizado en Kenia, Sudáfrica y Zambia con más de 3,500 adultos con infección latente por tuberculosis, M72/AS01E previno la enfermedad en 49.7 % de las personas vacunadas, comparado con placebo. La eficacia se mantuvo durante tres años después de la vacunación (Van Der Meeren et al., 2018; Tait et al., 2019).

¿Qué hace especial a M72/AS01E? Es una vacuna de subunidades, lo que significa que no usa bacteria viva ni atenuada, sino solo dos proteínas específicas de *M. tuberculosis* (llamadas Mtb32A y Mtb39A, fusionadas en una sola molécula M72) combinadas con un adyuvante potente llamado AS01E (figura 4). Este adyuvante es crucial: activa el sistema inmune de forma específica para generar respuestas de células T, exactamente el tipo de inmunidad que se necesita contra la tuberculosis (Penn-Nicholson et al., 2018).

En marzo de 2024 inició el estudio de fase 3, el más grande jamás realizado para una vacuna contra tuberculosis: 20.000 participantes en siete países (Sudáfrica, Zambia, Malawi, Mozambique, Kenia, Indonesia y Vietnam), distribuidos en aproximadamente 60 sitios clínicos. El estudio incluyó a personas viviendo con VIH, un grupo tradicionalmente excluido de ensayos de vacunas pero que tiene un riesgo elevado de desarrollar tuberculosis. Los resultados se esperan para 2029, con posible licenciamiento en 2030 (Sable et al., 2021).

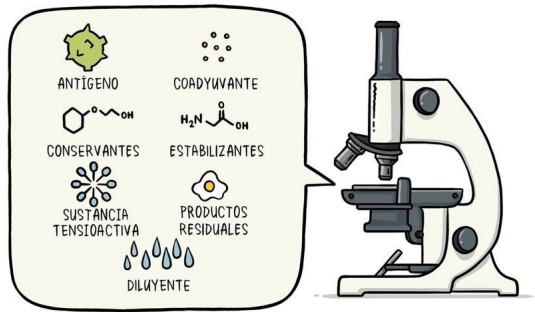


Figura 4. Componentes de una vacuna. <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>

MTBVAC: apostando por el agente causal

MTBVAC (vacuna viva atenuada de *M. tuberculosis*) representa una estrategia radicalmente diferente. Es la única vacuna candidata derivada directamente de *Mycobacterium tuberculosis*, a diferencia de BCG que proviene de *Mycobacterium bovis* (la bacteria que causa tuberculosis en vacas). Científicos españoles de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con Biofabri, tomaron una cepa de *M. tuberculosis* y la modificaron genéticamente para hacerla segura: eliminaron dos genes específicos (*phoP* y *fadD26*) que son esenciales para que la bacteria cause enfermedad, pero conservaron todo lo demás (Arbués et al., 2013). ¿Por qué esto importa? MTBVAC contiene 1,603 epítopos (las pequeñas partes de proteínas que el sistema inmune reconoce), comparados con solo 1,084 epítopos en BCG. Más epítopos significan más "blancos" para que el sistema inmune aprenda a reconocer, lo que teóricamente debería generar una protección más amplia y duradera (Gonzalo-Asensio et al., 2017). MTBVAC está siendo probada en recién nacidos de países de África subsahariana y podría reemplazar directamente a la BCG; un estudio de fase 3 está evaluando a 7,120 bebés. Simultáneamente, el ensayo IMAGINE (que inició en febrero de 2025) está probando MTBVAC en 4,300 adolescentes y adultos con infección latente, buscando prevenir que desarrollen enfermedad activa. Si ambos estudios tienen éxito, MTBVAC podría ser la primera vacuna que funciona tanto en niños como en adultos (Spertini et al., 2015; Tameris et al., 2019).

VPM1002: mejorando la BCG

VPM1002 toma la BCG y le hace una modificación ingeniosa. Científicos del Instituto Max Planck en Alemania reemplazaron un gen de BCG (llamado *ureC*) con un gen de otra bacteria (*Listeria monocytogenes*) que produce una proteína llamada listeriolisina O con una función fascinante: perfora la membrana del compartimento celular donde la bacteria está atrapada, permitiendo que escape al citoplasma de la célula (Grode et al., 2005). ¿Por qué es esto importante? Cuando *M. tuberculosis* está atrapada en compartimentos celulares, se activan linfocitos T CD4+, pero cuando la bacteria o sus proteínas llegan al citoplasma, también se activan linfocitos T CD8+, que son muy eficientes matando células infectadas. VPM1002 esencialmente "hackea" el sistema para generar una respuesta inmune más completa y potente (Farinacci et al., 2012).

Un estudio de fase 3 en recién nacidos de África subsahariana (con 6,940 participantes) está comparando VPM1002 contra BCG estándar, en espera de resultados para 2025. Paralelamente, en India se está probando VPM1002 en un estudio llamado PreVenTB que compara esta vacuna contra otra candidata (Immuvac/MIP) en 12,000 contactos domésticos de pacientes con tuberculosis. India es especialmente importante porque concentra una cuarta parte de todos los casos globales de tuberculosis (Loxton, 2021; Nemes et al., 2018).

La frontera del ARN mensajero

Las vacunas de ARN mensajero (mRNA) cambiaron el mundo durante la pandemia de COVID-19, demostrando que esta tecnología puede desarrollarse rápidamente, producirse a gran escala y ser altamente efectiva (figura 5). Ahora, BioNTech (la misma compañía detrás de la vacuna de mRNA contra el COVID-19 con Pfizer) está aplicando esta tecnología a la tuberculosis con financiamiento de la Fundación Gates. BioNTech está desarrollando dos vacunas candidatas: BNT164a1 y BNT164b1. Ambas codifican para ocho antígenos diferentes de *M. tuberculosis*, cuidadosamente seleccionados para cubrir diferentes fases del ciclo de vida bacteriano: antígenos expresados durante la infección activa (como Ag85A y ESAT-6), durante la latencia (como HspX) y durante la reactivación de bacterias

dormidas (como RpfA y RpfD). La diferencia entre las dos vacunas está en la formulación del mRNA: BNT164a1 usa mRNA no modificado, mientras que BNT164b1 usa mRNA modificado con N1-metil-pseudouridina, que genera respuestas inmunes más duraderas y reduce inflamación (Kagina et al., 2010; Knudsen et al., 2016).

Los estudios de fase 1 iniciaron en 2022 y se espera que concluyan en septiembre de 2025. Si los resultados son positivos, estas vacunas podrían avanzar rápidamente a fases posteriores aprovechando toda la infraestructura y conocimiento generado durante COVID-19. La ventaja de la tecnología mRNA es su flexibilidad: si se descubre que ciertos antígenos no funcionan bien, pueden reemplazarse rápidamente sin cambiar todo el proceso de manufactura.

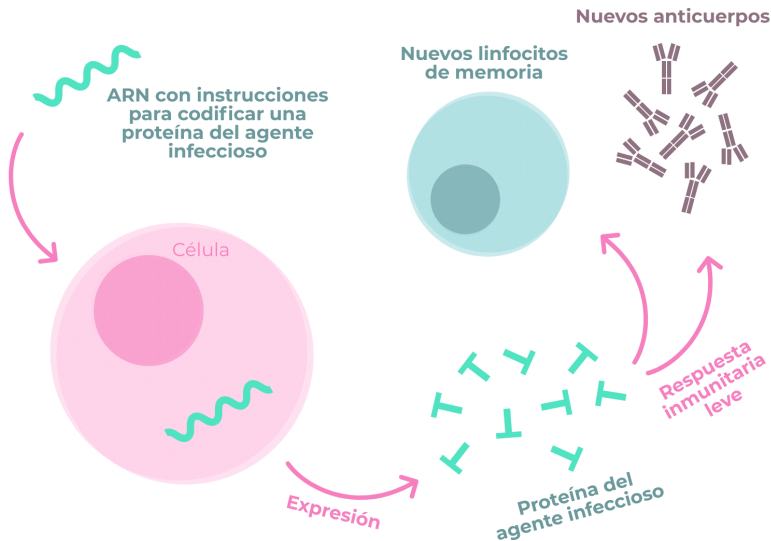


Figura 5. Funcionamiento de las vacunas de ARN mensajero.

(<https://genotipia.com/pfizer-vacuna-covid/>)

Perspectivas y desafíos

Tener 18 vacunas candidatas en evaluación clínica es un logro sin precedentes, pero el camino hacia la implementación global está lleno de obstáculos que van más allá de demostrar eficacia en ensayos clínicos. Muchas de las vacunas más prometedoras incluyen antígenos como ESAT-6 y CFP-10, dos proteínas que *Mycobacterium tuberculosis* produce abundantemente. El problema es que estas mismas proteínas son la base de las pruebas IGRA (Interferon-Gamma Release Assays), las pruebas de sangre más modernas para detectar infección por tuberculosis. Si una per-

sona recibe una vacuna que contiene ESAT-6 o CFP-10, su prueba IGRA dará positiva incluso si nunca se ha infectado con la bacteria real (Ruhwald et al., 2017). Esto crea un dilema: ¿cómo distinguiremos entre personas vacunadas y personas realmente infectadas? La solución requerirá desarrollar nuevas pruebas diagnósticas que puedan diferenciar entre respuesta vacunal e infección natural, o rediseñar vacunas para excluir estos antígenos específicos. Ambas opciones tienen costos y complejidades significativas (Schrager et al., 2020).

¿Qué impacto podemos esperar?

Estudios de modelamiento matemático ofrecen una visión esperanzadora. Si se implementara globalmente una vacuna con 50% de eficacia para prevenir tuberculosis pulmonar en adolescentes y adultos, se podrían prevenir aproximadamente 37 millones de casos y 4,6 millones de muertes entre 2025 y 2050 (Harris et al., 2019). Estos números asumen cobertura del 80% en países de alta carga y que la vacuna se despliegue comenzando en 2028-2030. Incluso una vacuna que prevenga recaídas en personas ya tratadas tendría un impacto sustancial. Aproximadamente 10% de las personas tratadas por tuberculosis desarrollan la enfermedad nuevamente. Una vacuna que reduzca

este riesgo a la mitad podría prevenir millones de casos secundarios y reducir la transmisión comunitaria significativamente (Abu-Raddad et al., 2009).

Lo más probable es que no haya una única "vacuna mágica". El futuro del control de tuberculosis probablemente involucre múltiples vacunas para diferentes poblaciones: una para recién nacidos, otra para adolescentes y adultos y quizás vacunas terapéuticas para mejorar los resultados del tratamiento. Esta estrategia de múltiples herramientas, similar a cómo se combaten otras enfermedades complejas, podría finalmente romper las cadenas de transmisión de tuberculosis.

Conclusión

Después de un siglo de espera, el mensaje del reporte de la OMS de 2025 es claro pero matizado: estamos más cerca que nunca de nuevas herramientas para combatir la tuberculosis, pero el camino hacia la implementación a gran escala está lleno de desafíos científicos, logísticos, económicos y políticos. La evaluación de estas vacunas no anuncia victoria, pero sí marca un cambio de era: de un siglo de estancamiento a una década de posibilidades sin precedentes. La pregunta ya no es si tendremos nuevas vacunas contra tuberculosis, sino cuántas, cuándo y cómo aseguraremos que lleguen a quienes más las necesitan.

Conflicto de intereses

Los autores de este manuscrito declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

Declaración de privacidad

Los datos de este artículo, así como los detalles para la realización del mismo, se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia.

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Descargo de Responsabilidad (Inteligencia Artificial)

Los autores declaran por la presente que NO se han utilizado tecnologías de IA generativa, tales como modelos de lenguaje grandes (ChatGPT, COPILOT, etc.) y generadores de texto a imagen, durante la redacción o edición de este manuscrito.

Agradecimientos

Las autoras agradecen a la SECIHTI por el apoyo otorgado para la realización de la Estancia Posdoctoral por México dentro del proyecto titulado “Polimorfismos en genes asociados con la permeabilidad celular en cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con discrepancias entre la susceptibilidad fenotípica y genotípica a los antibióticos” llevada a cabo en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Referencias

- Abu-Raddad, L. J., Sabatelli, L., Achterberg, J. T., Sugimoto, J. D., Longini, I. M., Dye, C., & Halloran, M. E. (2009). Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(33), 13980-13985. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901720106>
- Arbués, A., Aguilo, J. I., Gonzalo-Asensio, J., Marinova, D., Uranga, S., Puentes, E., Fernandez, C., Parra, A., Cardona, P. J., Vilaplana, C., Ausina, V., Williams, A., Clark, S., Malaga, W., Guilhot, C., Gicquel, B., & Martin, C. (2013). Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*, 31(42), 4867-4873. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.07.051>
- Cadena, A. M., Fortune, S. M., & Flynn, J. L. (2017). Heterogeneity in tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*, 17(11), 691-702. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.69>
- Cambier, C. J., Falkow, S., & Ramakrishnan, L. (2014). Host evasion and exploitation schemes of *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell*, 159(7), 1497-1509. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.024>
- Evans, T. G., Schrager, L., & Thole, J. (2016). Status of vaccine research and development of vaccines for tuberculosis. *Vaccine*, 34(26), 2911-2914. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.079>
- Farinacci, M., Weber, S., & Kaufmann, S. H. (2012). The recombinant tuberculosis vaccine rBCG ureC::hly+ induces apoptotic vesicles for improved priming of CD4+ and CD8+ T cells. *Vaccine*, 30(52), 7608-7614. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.031>
- Gonzalo-Asensio, J., Marinova, D., Martin, C., & Aguilo, N. (2017). MTBVAC: Attenuating the human pathogen of tuberculosis (TB) toward a promising vaccine against the TB epidemic. *Frontiers in Immunology*, 8, 1803. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01803>
- Gonzalo-Asensio, J., Soto, C. Y., Arbués, A., Sancho, J., del Carmen Menéndez, M., García, M. J., Gicquel, B., & Martin, C. (2008). The *Mycobacterium tuberculosis* phoPR operon is positively autoregulated in the virulent strain H37Rv. *Journal of bacteriology*, 190(21), 7068-7078. <https://doi.org/10.1128/JB.00712-08>
- Grode, L., Seiler, P., Baumann, S., Hess, J., Brinkmann, V., Nasser Eddine, A., Mann, P., Goosmann, C., Bandermann, S., Smith, D., Bancroft, G. J., Reyat, J. M., van Soolingen, D., Raupach, B., & Kaufmann, S. H. (2005). Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin mutants that secrete listeriolysin. *Journal of Clinical Investigation*, 115(9), 2472-2479. <https://doi.org/10.1172/JCI24617>
- Gupta, U. D., & Katoch, V. M. (2005). Animal models of tuberculosis. *Tuberculosis*, 85(5-6), 277-293. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.08.008>
- Harris, R. C., Sumner, T., Knight, G. M., & White, R. G. (2016). Systematic review of mathematical models exploring the epidemiological impact of future TB vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(11), 2813-2832. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1205769>
- Kagina, B. M., Abel, B., Scriba, T. J., Hughes, E. J., Keyser, A., Soares, A., Gamielidien, H., Sidibana, M., Hatherill, M., Gelderbloem, S., Mahomed, H., Hawkrige, A., Hussey, G., Kaplan, G., & Hanekom, W. A. (2010). Specific T cell frequency and cytokine expression profile do not correlate with protection against tuberculosis after bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns. *American Journal of Respiratory and Critical*

- Care Medicine, 182(8), 1073-1079. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0334OC>
- Knights, G. M., Griffiths, U. K., Sumner, T., Laurence, Y. V., Gheorghe, A., Vassall, A., Glaziou, P., & White, R. G. (2020). Impact and cost-effectiveness of new tuberculosis vaccines in low- and middle-income countries. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(43), 15520-15525. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404386111>
- Knudsen, N. P., Olsen, A., Buonsanti, C., Follmann, F., Zhang, Y., Coler, R. N., Fox, C. B., Meinke, A., D'Oro, U., Casini, D., Bonci, A., Billeskov, R., de Gregorio, E., Rappuoli, R., Harandi, A. M., Andersen, P., & Agger, E. M. (2016). Different human vaccine adjuvants promote distinct antigen-independent immunological signatures tailored to different pathogens. *Scientific Reports*, 6, 19570. <https://doi.org/10.1038/srep19570>
- Lin, P. L., & Flynn, J. L. (2010). Understanding latent tuberculosis: a moving target. *Journal of Immunology*, 185(1), 15-22. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903856>
- Loxton, A. G. (2021). Immunological and molecular characterisation of tuberculosis infection and disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 718601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.718601>
- Luca, S., & Mihaescu, T. (2013). History of BCG vaccine. *Maedica*, 8(1), 53-58.
- Maertzdorf, J., Kaufmann, S. H. E., & Weiner, J. (2023). Toward a unified research agenda for tuberculosis: A systematic review of tuberculosis research priorities. *PLoS Medicine*, 20(10), e1004255. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004255>
- Mangtani, P., Abubakar, I., Ariti, C., Beynon, R., Pimpin, L., Fine, P. E., Rodrigues, L. C., Smith, P. G., Lipman, M., Whiting, P. F., & Sterne, J. A. (2014). Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*, 58(4), 470-480. <https://doi.org/10.1093/cid/cit790>
- Nemes, E., Geldenhuys, H., Rozot, V., Rutkowski, K. T., Ratangee, F., Bilek, N., Mabwe, S., Makhetha, L., Erasmus, M., Toefy, A., Mulenga, H., Hanekom, W. A., Self, S. G., Bekker, L. G., Ryall, R., Gurunathan, S., DiazGranados, C. A., Andersen, P., Kromann, I., ... & Hatherill, M. (2018). Prevention of M. tuberculosis infection with H4:IC31 vaccine or BCG revaccination. *New England Journal of Medicine*, 379(2), 138-149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714021>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2025). Global tuberculosis report 2025. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
- Penn-Nicholson, A., Geldenhuys, H., Burny, W., van der Most, R., Day, C. L., Jongert, E., Moris, P., Hatherill, M., Ofori-Anyinam, O., Hanekom, W., Bollaerts, A., Demoitie, M. A., Tameris, M., de Bruyn, G., Duarte dos Santos, G., Van Der Meeren, O., & Scriba, T. J. (2018). Safety and immunogenicity of candidate vaccine M72/AS01E in South African adults with and without HIV infection: A phase I/IIa randomized non-inferiority trial. *Vaccine*, 36(37), 5568-5575. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.028>
- Ruhwald, M., et al. (2017). Introducing the ESAT-6 free IGRA, a companion diagnostic for TB vaccines based on ESAT-6. *Scientific Reports*, 7, 45969. <https://doi.org/10.1038/srep45969>
- Sable, S. B., Verma, I., & Behera, D. (2021). Tuberculosis vaccine development: Progress and challenges. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(12), 5038-5050. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1984132>
- Schrager, L. K., Harris, R. C., & Vekemans, J. (2018). Research and development of new tuberculosis vaccines: A review. *F1000Research*, 7, 1732. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16521.2>

- Spertini, F., Audran, R., Chakour, R., Karoui, O., Steiner-Monard, V., Thierry, A. C., Mayor, C. E., Rettby, N., Jatón, K., Vallotton, L., Lazor-Blanchet, C., Doce, J., Puentes, E., Marinova, D., Aguilo, N., & Martin, C. (2015). Safety of human immunisation with a live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine: a randomised, double-blind, controlled phase I trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(12), 953-962. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00435-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00435-X)
- Tait, D. R., Hatherill, M., van der Meeren, O., Ginsberg, A. M., Van Brakel, E., Salaun, B., Scriba, T. J., Akite, E. J., Ayles, H. M., Bollaerts, A., Demoitie, M. A., Diacon, A., Evans, T. G., Gillard, P., Hellström, E., Innes, J. C., Lempicki, M., Malahleha, M., Martinson, N., ... & M72-020 Study Group. (2019). Final analysis of a trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 381(25), 2429-2439. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909953>
- Tameris, M. D., Hatherill, M., Landry, B. S., Scriba, T. J., Snowden, M. A., Lockhart, S., Shea, J. E., McClain, J. B., Hussey, G. D., Hanekom, W. A., Mahomed, H., McShane, H., & MVA85A 020 Trial Study Team. (2013). Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: A randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet*, 381(9871), 1021-1028. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60177-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60177-4)
- Tameris, M., Mearns, H., Penn-Nicholson, A., Gregg, Y., Bilek, N., Mabwe, S., Geldenhuys, H., Shenje, J., Luabeya, A. K. K., Murillo, I., Nombida, O., Tait, D., Nkonyana, Y., Makhetha, L., Africa, H., Lempicki, M., Ginsberg, A. M., Mulenga, H., Hanekom, W. A., Reed, S. G., Coler, R. N., Sizemore, C., Scriba, T. J., Hatherill, M., & Mahomed, H. (2019). Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind dose-escalation trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(9), 757-770. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30251-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30251-6)
- Trunz, B. B., Fine, P., & Dye, C. (2006). Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *The Lancet*, 367(9517), 1173-1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68507-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3)
- Van Der Meeren, O., Hatherill, M., Nduba, V., Wilkinson, R. J., Muyoyeta, M., Van Brakel, E., Ayles, H. M., Henostroza, G., Thienemann, F., Scriba, T. J., Diacon, A., Blatner, G. L., Demoitie, M. A., Tameris, M., Malahleha, M., Innes, J. C., Hellström, E., Martinson, N., Singh, T., Akite, E. J., Khatri Ghaswalla, P., Satti, I., Kolkman, J., Moris, P., Delvaux, S., Leboulleux, D., Sadoff, J., Hanekom, W. A., Gillard, P., & Ginsberg, A. M. (2018). Phase 2b controlled trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 379(17), 1621-1634. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803484>