

Uso de la vacuna Bacilo Calmette-Guérin en la diabetes mellitus tipo 1. Correlación epidemiológica en Euskadi entre dos décadas de vacunación frente a la tuberculosis y la incidencia de diabetes mellitus

Bacilo Calmette-Guérin txertoaren erabilera 1 motako diabetes mellitusen. Korrelazio epidemiologikoa –Euskadin– tuberkulosiaren aurkako bi hamarkadako txertaketaren eta diabetes mellitusaren intzidentziaren artean

R. Gago Martín¹, L. Gorostiaga Allende¹,
A. Sarasua Miranda², I. Lorente Blázquez²,
C. Sola Sarabia³, M. Ogueta Lana⁴,
I. Díez López²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ára. ²Sección de Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario. Ára. ³Departamento de Salud. ⁴Departamento de Información Sanitaria y de Calidad. Vitoria-Gasteiz, Álava, España

LABURPENA

Helburuak: 1 motako Diabetes Mellitusa etiologia autoinmune ko gaixotasun kronikoa eta oso nagusia da haurtzaroan. Azken hamarkadan Bacilo Calmette-Guérin txertoa gaixotasun hori tratatzeko erabiltzeko aukera aztertzen ari dira, bere ekintza immunomodulagailuari esker. Lan honen helburua tuberkulosiaren txertoaren eta haurtzaroko diabetesaren tratamenduaren artean dagoen harremanari buruzko ebidentzia zientifikoaren berrikuspen sistematikoa egitea da. Bigarren hezkuntzan, Diabetes Mellitusek umeen kohorte batean duen eragina aztertu nahi da, txertoa jaso duten ala ez kontuan hartuta.

Metodoak: Orain arte eskuragarri dagoen ebidentziari buruzko bilaketa bibliografiko sakona egin da. Azterketa epidemiologikoa egiteko, txertoa hartu duten eta txertorik ez duten populazio taldeen artean metatutako intzidentziak alderatu dira.

Emaitzak: Aztertutako literaturaren arabera, gero eta ebidentzia handiagoa daude 1 motako Diabetes Mellitusen tuberkulosiaren txertoaren erabilerrari buruz. Gure ikerketaren emaitzak ez ziren eztabaidaekin izan, baina uste dugu beharrezkoa dela epe luzean ikasketekin jarraitzea, sesgoak ezabatuz.

Ondorioak: Bacilo Calmette-Guérin txertoa prozesu autoinmuneak, alergikoak, infekziosoak edo onkologikoak tratatzeko erabil daiteke, nahiz eta oraindik ikerketa gehiago egin behar diren.

Gako-hitzak: BCG txertoa; 1 motako Diabetes Mellitus; Bacilo Calmette-Guérin; Mycobacterium tuberculosis.

RESUMEN

Objetivos: La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica de etiología autoinmune muy prevalente en la infancia. En la última década se está estudiando la posibilidad de usar la vacuna Bacilo Calmette-Guérin para el tratamiento de esta enfermedad gracias a su acción inmunomoduladora. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión sistemática de la evidencia científica disponible sobre la relación que existe entre la vacuna de la tuberculosis y el tratamiento de la diabetes en la infancia. De manera secundaria, se pretende estudiar la

incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en una cohorte de niños según si han recibido o no la vacuna.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre la evidencia disponible hasta la actualidad. Para el estudio epidemiológico se ha hecho una comparación de incidencias acumuladas entre grupos poblacionales vacunados y no vacunados.

Resultados: Según la literatura analizada, cada vez existe más evidencia sobre el posible uso de la vacuna de la tuberculosis en la diabetes mellitus tipo 1. Los resultados de nuestro estudio no fueron concluyentes, pero creemos que es necesario continuar con estudios a largo plazo para eliminar sesgos.

Conclusiones: La vacuna Bacilo Calmette-Guérin podría usarse para el tratamiento de procesos autoinmunes, alérgicos, infecciosos u oncológicos, aunque todavía son necesarios más estudios en este sentido.

Palabras clave: Vacuna BCG; Diabetes mellitus tipo 1; Bacilo Calmette-Guérin; Mycobacterium tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) es una enfermedad crónica muy frecuente en la infancia. Se trata de una enfermedad autoinmune en la que los linfocitos T destruyen a las células beta del páncreas, generando una disminución en los niveles de insulina. Su incidencia en España se sitúa alrededor de los 10-12 casos por cada 100.000 niños menores de 14 años, con dos picos de edad característicos: entre los 4 y los 6 años y entre los 10 y los 14 años⁽¹⁾. En el caso concreto de nuestra Comunidad Autónoma, su incidencia en menores de 14 años oscila entre 9,5 y 16 casos por cada 100.000 niños, siendo mínima en el grupo etario de los 0-5 años y máxima entre los 13-14 años. Además, en población pediátrica, no se encuentran diferencias de incidencia en cuanto al sexo⁽²⁾.

En la última década, se está estudiando la posibilidad de que la vacuna Bacilo Calmette-Guérin (BCG) pueda ser una alternativa eficaz para el tratamiento de la DM-1 a través de su acción inmunomoduladora. Por una

parte, estimula la producción del factor de necrosis tumoral (TNF), el cual “destruye” a los linfocitos T autoinmunes. Y, por otra parte, aumenta la producción de linfocitos T reguladores mediante modificaciones epigenéticas. Además, es capaz de generar cambios en el metabolismo de la glucosa para, finalmente, disminuir los niveles de glucemia.

La BCG se eliminó del calendario de vacunación de nuestra Comunidad Autónoma el 1 de enero de 2013, siendo la única en toda España que la usaba para todos los recién nacidos con una dosis única al mes de vida. Creemos, por lo tanto, que tenemos un buen escenario para valorar si su uso influye o no en la incidencia de DM-1.

Así pues, el objetivo de este trabajo es hacer una revisión sistemática sobre la relación entre la vacuna de la tuberculosis y el tratamiento de la diabetes en la infancia. De manera secundaria, compararemos la incidencia de la DM-1 en la población pediátrica en nuestra Comunidad Autónoma antes y después de la retirada de la vacuna BCG del calendario de vacunación infantil.

MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar, se llevó a cabo una revisión bibliográfica para recopilar la información más relevante sobre la relación que existe entre el efecto inmunomodulador de la vacuna BCG y la DM-1. Para la búsqueda de los documentos bibliográficos, fundamentalmente artículos científicos, se utilizaron bases de datos nacionales e internacionales. Los descriptores que se usaron para la búsqueda fueron: “vacuna BCG”, “diabetes mellitus tipo 1” y “Mycobacterium tuberculosis”, con sus equivalentes en inglés: “diabetes mellitus, Type 1”, “BCG vaccine” y “Mycobacterium tuberculosis”.

En segundo lugar, para conformar la muestra de estudio se seleccionó el número de casos nuevos de DM-1 en menores de 14 años en el período comprendido entre los años 2007 y 2018 (es decir, seis años antes y seis años después de la retirada de la vacuna del calendario). Los datos del estudio fueron facilitados por el Departamento de Salud Pública y el Departamento de Información Sanitaria y de Calidad del Servicio Público de Salud.

Para los seis primeros años del estudio (2007-2012), únicamente se valoraba el número de casos nuevos totales por año, porque toda la muestra había recibido la vacuna. Sin embargo, para los seis últimos años del estudio (2013-2018) los datos comprendían, para cada año, el número total de casos nuevos por rango de edad (de 0 a 14 años) y por sexo (masculino, femenino). Asimismo, a través de la página web del Instituto de Estadística se extrajo la información epidemiológica sobre la cuantificación de la población menor de 14 años en nuestra Comunidad Autónoma para cada uno de los años incluidos en el estudio.

Con los datos del estudio se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra y se realizaron cálculos de incidencia acumulada para cada uno de los años, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Incidencia acumulada (Ia)} = \frac{\text{Número de casos nuevos}}{\text{Número de personas susceptibles de enfermedad}}$$

Finalmente, para la comparación de datos se calculó la media y se utilizó la T de Student como prueba estadística.

RESULTADOS

Resultados del análisis descriptivo de la muestra de estudio

En los seis años previos a la retirada de la vacuna (2007-2012), el número de casos nuevos de DM-1 en menores de 14 años fue el siguiente: 25 casos en 2007, 38 casos en 2008, 33 casos en 2009, 35 casos en 2010, 44 casos en 2011 y 40 casos en 2012 (Tabla I).

En la figura 1 y la figura 2 se recogen los datos del análisis descriptivo para el período de tiempo correspondiente a los seis años posteriores a la retirada de la vacuna (2013-2018). Así pues, los datos obtenidos fueron los siguientes:

- **Año 2013:** se cuantificaron un total de 44 casos nuevos, de los cuales 23 fueron varones (52%) y 21 fueron mujeres (48%).

TABLA I. NÚMERO DE CASOS NUEVOS DE DM-1 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA POR AÑOS.

Año	Número de casos nuevos
2007	25
2008	38
2009	33
2010	35
2011	44
2012	40

Teniendo en cuenta que todos los niños mayores de 1 año fueron vacunados al mes de vida y que no se registró ningún caso nuevo en menores de 1 año, en el año 2013 todos los debuts de DM-1 se produjeron en niños que ya estaban vacunados.

- **Año 2014:** se registraron 31 casos nuevos, de los que 17 fueron varones (55%) y 14 fueron mujeres (45%). En el año 2014 aparecieron 29 casos nuevos en niños que estaban previamente vacunados por la edad que tenían, frente a los 2 casos nuevos en niños no vacunados.
- **Año 2015:** aparecen un total de 37 casos nuevos, siendo varones 17 de los casos (46%) y mujeres 20 de los casos (54%). Durante este año, los casos nuevos en la población pediátrica que había recibido la vacuna fueron 31, frente a los 6 casos nuevos en los niños que no habían sido vacunados.
- **Año 2016:** se midieron un total de 36 casos nuevos, 13 varones (36%) y 23 mujeres (64%). En este año, los casos nuevos en población infantil vacunada fueron 31, frente a los 5 casos nuevos en población pediátrica no vacunada.
- **Año 2017:** se contaron hasta 38 casos nuevos de DM-1 en población pediátrica, siendo 17 de ellos varones (45%) y 21 mujeres (55%). En el año 2017, 26 de los casos nuevos se produjeron en la población previamente vacunada y tan solo 12 casos aparecieron en población no vacunada.
- **Año 2018:** los casos nuevos de DM-1 en niños fueron 28, de los cuales 21 fueron varones (75%) y 7 casos fueron mujeres (25%). En este año, el número de casos

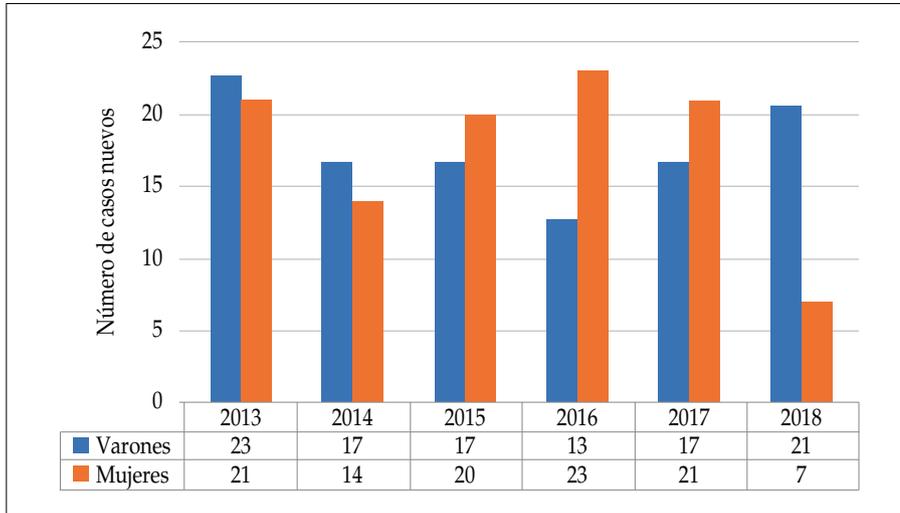


Figura 1. Número de casos nuevos de DM-1 en población pediátrica entre 2013-2018 por años y según sexo.

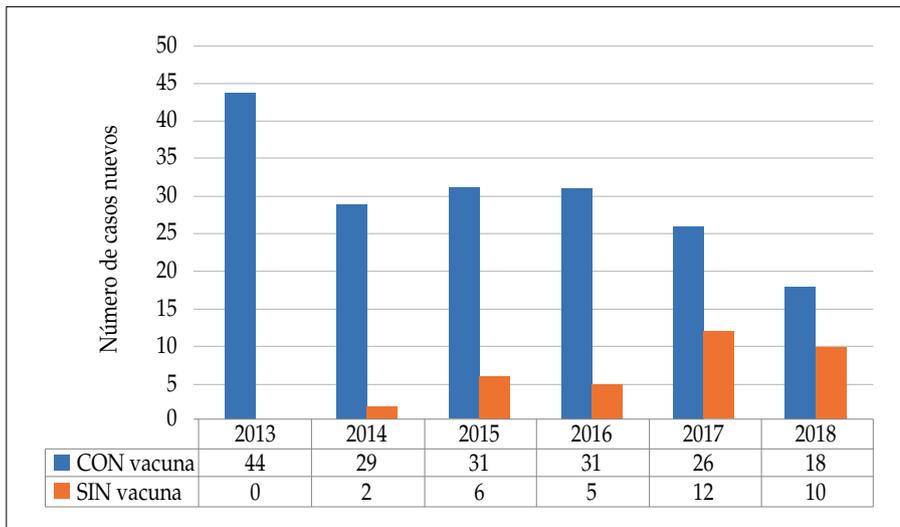


Figura 2. Número de casos nuevos de DM-1 en población pediátrica entre 2013-2018 según estado de vacunación.

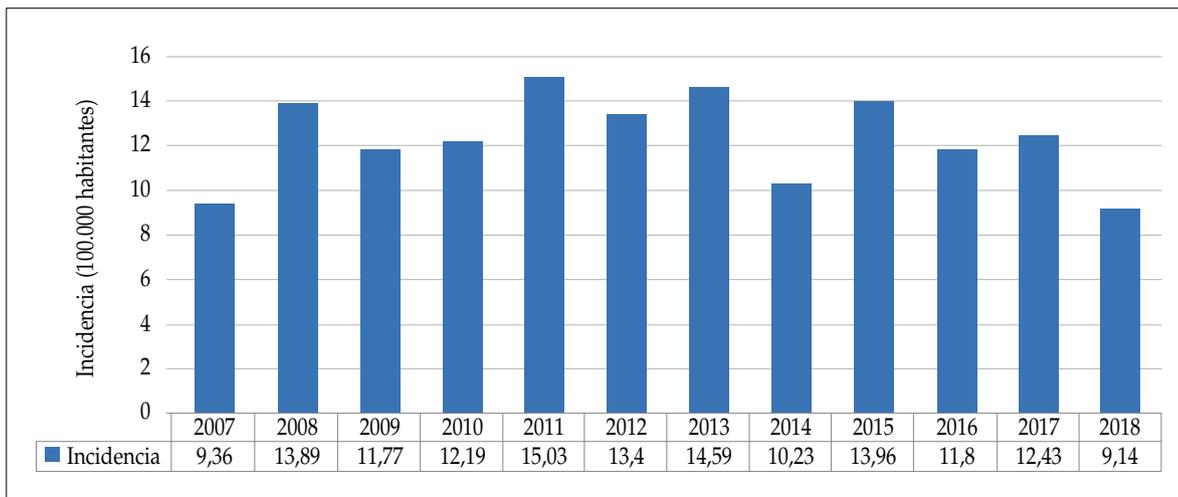


Figura 3. Incidencia acumulada de DM-1 por años.

nuevos en población menor de 14 años que había recibido la vacuna fueron 18, frente a los 10 casos nuevos en la población pediátrica que no había recibido la vacuna.

Resultados de los cálculos de incidencia acumulada

En la figura 3 se recogen los valores de incidencia acumulada de DM-1 en población pediátrica menor de 14 años, en los seis años previos a la retirada de la vacuna (2007-2012) y en los seis años posteriores a la retirada de esta (2013-2018).

En la figura 4 se muestran los valores de incidencia acumulada de DM-1 en los seis años posteriores a la retirada de la vacuna (2013-2018) según si la población pediátrica había recibido o no la vacuna. Recordemos que la vacuna BCG se administraba de manera obligatoria en todos los recién nacidos como dosis única al mes de vida y que, por lo tanto, tras su retirada, encontraremos parte de la población infantil vacunada y parte no vacunada.

Resultados del análisis comparativo de incidencias acumuladas

La incidencia acumulada media de DM-1 en población pediátrica menor de 14 años en los seis años previos a la retirada de la vacuna fue de 12,607 casos por cada 100.000 niños. Por su parte, la incidencia media acumulada en los seis años posteriores a la retirada de la vacuna (2013-2018) fue de 12,025 casos por cada 100.000 niños, sin encontrarse diferencias

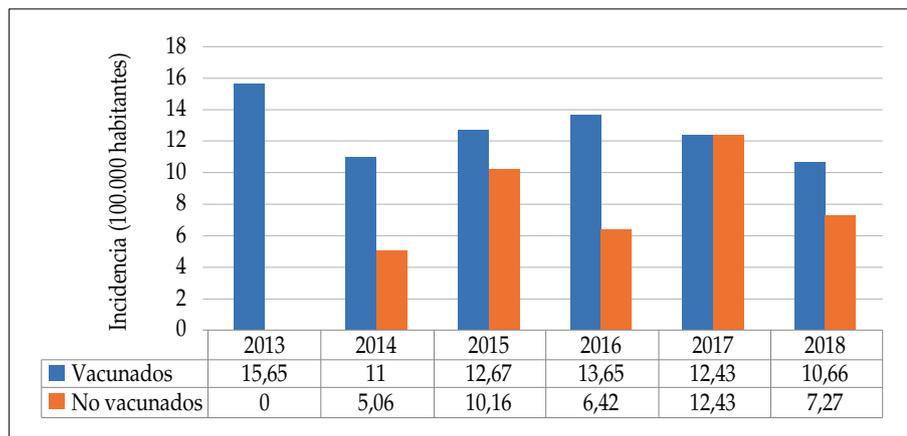


Figura 4. Incidencia acumulada de DM-1 por años según estado de vacunación.

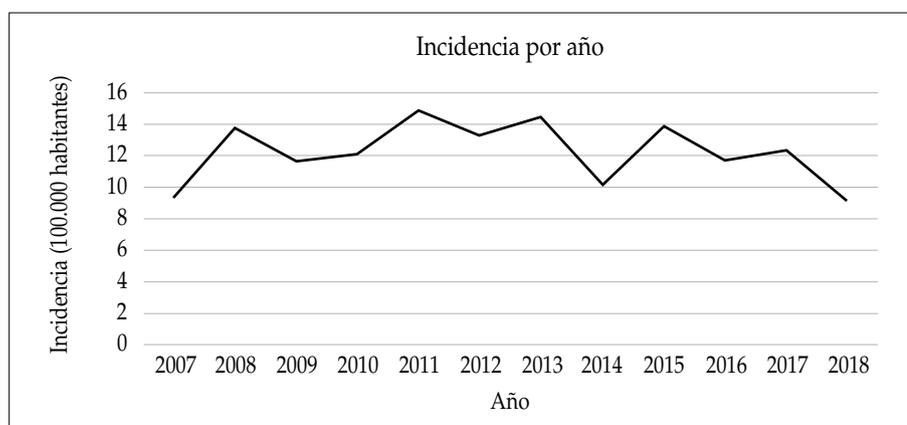


Figura 5. Tendencia lineal de evolución de incidencia acumulada por años.

estadísticamente significativas ($p > 0,01$) entre ambos períodos.

Por otro lado, en el período comprendido entre 2013-2018, tras la retirada de la vacuna del calendario, la incidencia acumulada media de DM-1 en la población infantil vacunada fue de 12,68 casos por cada 100.000 niños frente a una incidencia acumulada media de 6,89 casos por cada 100.000 niños no vacunados. En este caso, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,01$).

En la figura 5 aparece representado un gráfico de tendencia lineal para ver la evolución de la incidencia acumulada por años.

DISCUSIÓN

La vacuna BCG se sintetizó por primera vez en 1921 a partir de una cepa de *Mycobacterium*

bovis. Se trata de una vacuna viva atenuada que se utiliza, fundamentalmente, para la protección frente a la tuberculosis⁽³⁾.

Cada vez son más frecuentes los estudios que proponen que algunas vacunas pudieran tener efectos heterólogos o efectos no específicos, diferentes del uso principal para el que fueron diseñadas⁽⁴⁾. Así, por ejemplo, la vacuna de la BCG se usa para el tratamiento del cáncer de vejiga en fases iniciales.

Tradicionalmente se ha considerado que el mecanismo por el cual las vacunas son capaces de generar respuesta inmune duradera es a través de la inmunidad adaptativa. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de la existencia de memoria inmunológica en la inmunidad innata. En este sentido, se postula que cada vez que las células de la inmunidad innata se exponen a un antígeno quedan "entrenadas" para exposiciones ulteriores a dicho antígeno.

Por ello, a este tipo de memoria inmunológica se le denomina inmunidad entrenada (*trained immunity* en inglés)⁽⁵⁾.

Se ha observado que, gracias a la inmunidad entrenada, la vacuna de la BCG podría llegar a prevenir infecciones causadas por patógenos no relacionados con la tuberculosis que son responsables de sepsis neonatal o infecciones en vía aérea inferior en la infancia. Asimismo, en la actualidad hay dos estudios en desarrollo que buscan la protección frente a la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 con la vacuna de la BCG. Pero, además, se investiga su uso para el tratamiento o la prevención de otros procesos infecciosos, pero también autoinmunes, alérgicos u oncológicos, aunque con resultados muy dispares^(6,7).

En la actualidad, el tratamiento de la DM-1 se basa en la administración exógena de insulina. Pero, tal y como hemos comentado con anterioridad, la DM-1 se trata de una enfermedad autoinmune, por lo que, en la última década, se han llevado a cabo estudios sobre la inmunoterapia en el tratamiento de esta enfermedad. Así, se ha descubierto que el factor de necrosis tumoral (TNF), uno de los agentes inductores de muerte celular o apoptosis más importante⁽⁸⁾, podría llegar a ser un tratamiento inmunosupresor específico frente a esta enfermedad. Este hecho se debe a que los linfocitos T autoinmunes responsables de la destrucción de las células beta del páncreas tienen más sensibilidad a la apoptosis inducida por el TNF que los linfocitos T sanos.

Por lo tanto, el TNF activaría de manera selectiva la muerte celular o apoptosis en los linfocitos T autoinmunes, respetando a los linfocitos T sanos. Sin embargo, el TNF no se puede administrar directamente en el organismo por su elevada toxicidad a nivel sistémico^(9,10).

En la infección por tuberculosis la respuesta inmune innata juega un papel muy importante al ser la primera línea de defensa frente a la infección. Así pues, los macrófagos tienen una dualidad funcional: por un lado, se encargan de fagocitar a las micobacterias; y, por otro lado, les presentan los antígenos proteicos resultado de la fagocitosis a los linfocitos T. Estos linfocitos se encargan de producir diferentes sustancias, como el TNF-alfa, que acti-

van la respuesta inflamatoria granulomatosa para evitar la progresión de la infección⁽¹¹⁾. Basándonos en el mecanismo fisiopatológico de la infección por tuberculosis, podemos suponer que la vacuna BCG también es capaz de estimular la producción de TNF sin resultar tóxico para el organismo. Este hecho abre la puerta a la posibilidad de usar la BCG frente al tratamiento de la DM-1.

En un estudio llevado a cabo por Faustman et al. (2012) demuestran que la vacuna de la BCG administrada de manera repetida en pequeñas dosis disminuye de manera selectiva las poblaciones de linfocitos T autoinmunes y, además, observan un aumento en los niveles de péptido C⁽¹²⁾. De este modo, "eliminando" a los linfocitos responsables de la enfermedad autoinmune, conseguiríamos mejorar el daño ocasionado a las células beta pancreáticas y permitir su regeneración (de ahí que aumenten los niveles de péptido C). Igualmente, se ha comprobado que, incluso en fases avanzadas de la enfermedad se sigue produciendo péptido C. Por lo tanto, cualquier terapia que permita la regeneración de las células beta del páncreas será muy útil para prevenir las complicaciones a largo plazo de la DM-1⁽¹³⁾.

No obstante, la destrucción selectiva de los linfocitos T autoinmunes no es el único mecanismo por el cual la vacuna BCG podría usarse en el tratamiento de la DM-1. Los linfocitos T reguladores desempeñan un papel fundamental en el control de la inmunidad. De este modo, una disminución de linfocitos T reguladores favorece las enfermedades autoinmunes y, sin embargo, su exceso predispone a procesos oncológicos y enfermedades infecciosas⁽¹⁴⁾.

En la infección por *Mycobacterium tuberculosis* se ha objetivado que se produce un aumento importante de los linfocitos T reguladores para intentar controlar la respuesta inmune del organismo con el fin de detener el proceso infeccioso⁽¹⁵⁾. Asimismo, varios estudios han puesto de manifiesto que tras una infección tuberculosa se producen cambios epigenéticos en el material genético de algunas células para desarrollar una respuesta inmunológica más efectiva. Estos cambios epigenéticos son de diverso tipo, como la modificación en las his-

tonas, la metilación y desmetilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), las modificaciones postranscripcionales o la expresión de ácido ribonucleico (ARN) no codificante (sobre todo micro-ARN)⁽¹⁶⁾.

Resulta lógico pensar que la BCG, una vacuna derivada de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* (muy cercana a *Mycobacterium tuberculosis*), será capaz de estimular la proliferación de los linfocitos T reguladores, así como producir cambios epigenéticos en las células del organismo. En este sentido, se ha comprobado que la BCG es capaz de favorecer procesos de desmetilación del ADN en los genes que codifican a los linfocitos T reguladores. Este proceso de desmetilación no solo favorece un aumento en la cantidad de linfocitos T reguladores, sino que también favorece la síntesis de diferentes micro-ARN. Todo ello podría llegar a frenar la respuesta autoinmune responsable de la DM-1^(3,16).

Por otro lado, otro mecanismo por el cual la vacuna BCG podría ser útil en el tratamiento de la DM-1 es su capacidad para producir cambios en el metabolismo de la glucosa. En la infección tuberculosa se producen cambios metabólicos en los macrófagos alveolares como parte de la potente respuesta inmunológica innata inicial. Una de las modificaciones metabólicas más importantes es el cambio de la fosforilación oxidativa de la glucosa por glucólisis aeróbica. Este cambio en el metabolismo glucídico parece que limita la supervivencia de *Mycobacterium tuberculosis* en las células infectadas⁽¹⁷⁾.

En el caso de la vacuna de la BCG, se ha observado que también es capaz de inducir un cambio en el metabolismo glucídico desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis aeróbica. Este cambio favorece una utilización acelerada de la glucosa por parte de las células que se traduce en una disminución en los niveles de glucemia y, por lo tanto, de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Asimismo, se cree que la disminución que se consigue en los niveles de glucemia es equiparable a las medidas terapéuticas utilizadas en la actualidad para la DM-1 (insulina, ejercicio físico o dieta) pero, además, con menos riesgo de generar hipoglucemias en los pacientes⁽³⁾.

Sin embargo, cabe destacar que tanto las modificaciones epigenéticas como el cambio en el metabolismo de la glucosa no se observan hasta los 3 años de haber iniciado el tratamiento con la vacuna BCG. El motivo de este hecho, aunque todavía no está claro, posiblemente se deba a que del mismo modo que el proceso autoinmune se desarrolla de manera lenta y progresiva, la recuperación también lo sea⁽³⁾.

CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica, se concluye que la vacuna de la BCG podría tener beneficios en el control de la DM-1 gracias a la eliminación selectiva de los linfocitos T autoinmunes responsables de la enfermedad y, también, a la activación de linfocitos T reguladores mediante cambios epigenéticos. Asimismo, favorece cambios en el metabolismo glucídico que ayudan a controlar los niveles de glucosa en sangre.

De forma análoga, valorando el efecto heterólogo de la BCG, podría llegar a plantearse su uso en otras enfermedades autoinmunes e incluso en procesos alérgicos, infecciosos y oncológicos.

No obstante, todavía quedan muchos interrogantes por dilucidar. La gran mayoría de los estudios desarrollados hasta ahora no establecen el número de veces que es necesario vacunar a los pacientes ni con qué dosis hay que hacerlo. Tampoco está esclarecido cuánto tiempo tarda en observarse el efecto sistémico de la BCG en la DM-1.

En el caso concreto de nuestro estudio, teníamos varias limitaciones. En primer lugar, no aplicamos ningún cálculo de tamaño muestral y puede que la muestra de nuestro estudio no sea representativa. Además, se trata de un estudio centrado en una única Comunidad Autónoma y, por ello, los resultados pueden no ser extrapolables a otras áreas geográficas. Asimismo, tal y como comentábamos con anterioridad, la DM-1 en nuestra comunidad tiene una incidencia máxima entre los 13-14 años y mínima de 0-5 años. En este sentido, en la segunda parte del estudio, los niños que

no habían recibido la vacuna tenían edades menores que los que sí la habían recibido y eso podría suponer un sesgo a la hora de interpretar los datos.

Por todo ello, consideramos que es necesario continuar más estudios con un mayor número de participantes, de diferentes edades, en distintas áreas geográficas y con un tiempo de duración de la enfermedad variable. Resulta importante conocer con exactitud si la BCG pudiera ser un tratamiento eficaz, seguro y duradero en el tiempo para una enfermedad crónica tan prevalente en la infancia como la DM-1.

BIBLIOGRAFÍA

- Bertholt ML, Maldonado Ruiz E, De La Torre Santos S, González Torroglosa MC, Gema Rubiera Pérez G, Andrés De Llano J. Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años en un hospital de referencia de segundo nivel. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012; 3(1): 52-7.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10.
- Kühtreiber WM, Tran L, Kim T, Dybala M, Nguyen B, Plager S, et al. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. *NPJ Vaccines*. 2018; 3(23): 1-14.
- Shann F. The nonspecific effects of vaccines and the expanded program on immunization. *J Infect Dis*. 2011; 204: 182-4.
- Goodridge HS, Ahmed S, Curtis N, Kollmann TB, Levy O, Netea MG, et al. Harnessing the beneficial heterologous effects of vaccination. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16: 392-400.
- Ristori G, Romano S, Cannoni S, Visconti A, Tineilli E, Mendozzi L, et al. Effects of Bacille Calmette-Guerin after the first demyelinating event in the CNS. *Neurology*. 2014; 82: 41-8.
- Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 246-53.
- Muñoz Cendales DR, Cuca Suárez LE. Compuestos citotóxicos de origen vegetal y su relación con proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP). *Rev Colomb Cancerol*. 2016; 20(3): 124-34.
- Ryu S, Kodama S, Ryu K, Schoenfeld DA, Faustman DL. Reversal of established autoimmune diabetes by restoration of endogenous beta cell function. *J Clin Invest*. 2001; 108: 63-72.
- Ban L, Zhang J, Wang L, Kuhlreiber W, Burger D, Faustman DL. Selective death of autoreactive T cells in human diabetes by TNF or TNF receptor 2 agonism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105: 13644-9.
- García MA, Sarmiento ME, Acosta A. La inmunidad antituberculosa y su aplicación en el desarrollo de candidatos vacunales. *VacciMonitor* 2009; 18(1): 25-34.
- Faustman DL, Wang L, Okubo Y, Burger D, Ban L. Proof-of-concept, randomized, controlled clinical trial of Bacillus-Calmette-Guerin for treatment of long-term type 1 diabetes. *PLoS One*. 2012; 7(8): e41756.
- Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care*. 2012; 35: 465-70.
- Okubo Y, Torrey H, Butterworth J, Zheng H, Faustman DL. Treg activation defect in type 1 diabetes: correction with TNFR2 agonism. *Clin Transl Immunol*. 2016; 5: e56.
- Scott-Browne JP, Shafiani S, Tucker-Heard G, Ishida-Tsubota K, Fontenot JD, Rudensky AY, et al. Expansion and function of Foxp3-expressing T regulatory cells during tuberculosis. *J Exp Med*. 2007; 204: 2159-69.
- Yadav V, Dwivedi VD, Bhattacharya D, Mittal A, Moodley P, Daset G. Understanding the host epigenetics in mycobacterium tuberculosis infection. *J Genet Genome Res*. 2015; 2: 016.
- Gleeson LE, Sheedy F, Palsson-McDermott EM, Triglia D, O'Leary SM, O'Sullivan MP, et al. Cutting edge: Mycobacterium tuberculosis induces aerobic glycolysis in human alveolar macrophages that is required for control of intracellular bacillary replication. *J Immunol*. 2016; 196: 2444-9.
- Arts RJ, Carvalho A, La Rocca C, Matarese G, Van Crevel R, Netea MG. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity. *Cell Rep*. 2016; 17: 2562-71.