

LA BIOÉTICA EN LAS VACUNAS DE ARNM Y ENSAYOS CLÍNICOS CONTRA EL SARS-COV-2

BIOETHICS IN MRNA VACCINES AND CLINICAL TRIALS AGAINST SARS-COV-2

A BIOÉTICA NAS VACINAS ARNM E ENSAIOS CLÍNICOS CONTRA O SARS-COV-2

Juan Manuel Alba Bermúdez Víctor Hugo Valdez Vélez***

Recibido: 10/05/2021

Aprobado: 20/06/2021

Resumen

El presente estudio tiene como objetivo analizar los principales aspectos que están involucrados en el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2 durante la crisis sanitaria por COVID-19. Con este objetivo, se analizarán las implicaciones correspondientes en dos campos de interés: la bioética y el derecho. También aludiremos a cuestiones referentes a los ensayos clínicos y el respeto a los principios bioéticos. Se presentan casos como las vacunas de ARNm y el uso de metodologías alternativas de ensayos clínicos. Con relación a la vacuna se abordan cuestiones como la aprobación, la obtención de licencias, los entes reguladores, así como la importancia de la ciencia y el derecho.

Palabras clave: Vacuna; SARS-CoV-2; Covid-19; Pacientes; Bioética

Abstract

This paper aims to point out and analyze the main aspects of the debate around the development of vaccines against SARS-CoV-2, during the COVID-19 health crisis. With this objective, the corresponding implications will be analyzed in two fields of interest: bioethics and law. It will also allude to issues related to clinical trials and respect for bioethical principles. Cases such as mRNA vaccines and the

use of alternative clinical trial methodologies are presented. Regarding the vaccines, issues such as approval, licenses, regulatory entities, are addressed, as well as the importance of science and law.

Key words: Vaccine; SARS-CoV-2; Covid-19; Patients; Bioethics

Resumo

O presente estudo tem como objetivo analisar os principais aspectos que se tomaram em consideração para o desenvolvimento da vacina contra o SARS-CoV-2 durante a crise sanitária por COVID-19. Com esta finalidade, se analisará sua incidência nos campos de interesse: a bioética e o direito. De igual forma, aludiremos a uma série de questões referentes aos ensaios clínicos e o respeito aos princípios bioéticos. Se apresentam casos como as vacinas de ARNm y el uso de métodos alternativos de ensaios clínicos. Com relação à vacina se abordam questões como a aprovação, a obtenção de licenças, os entes reguladores, assim como a importância da ciência e do direito.

Palavras chave: Vacina; SARS-CoV-2; Covid-19; Pacientes; Bioética

* Es profesor titular e investigador en la Facultad de Derecho de la Universidad de Las Américas (Quito -Ecuador). Es doctor en Derecho, máster en Derechos Fundamentales con especialidad en Bioderecho, máster en Prácticas Jurídicas y Ejercicio de la Abogacía por el Centro Formación Abogados de Madrid, y máster en Estudios de Derechos Humanos por la Université Catholique de Lyon (Francia). También es miembro del grupo de investigación "Libertades Públicas y Derechos Fundamentales" de la Universidad de Cádiz (España) y miembro del grupo de investigación de JVS.CM Santarem (Portugal). Correo electrónico:juanmanuel.alba@udla.edu.ec

** Es estudiante de Ingeniería en Biotecnología en la Universidad de Las Américas. Correo electrónico: victor.valdez@udla.edu.ec

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave) es el virus responsable del COVID-19 (*coronavirus infectious disease-19* o enfermedad infecciosa causada por coronavirus)¹ (Gorbalenya et al. 2020). Este tipo de coronavirus ha demostrado ser altamente contagioso y ha logrado propagarse alrededor del mundo, a modo de pandemia, a una velocidad sin precedentes; motivo por el cual, ha afectado a gran parte de la población (Xie y Chen, 2020).

El desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 es de máxima prioridad para muchos gobiernos, a fin de contar con una medida que brinde inmunidad a su población frente al virus, o en su defecto, reducir el número de contagios. Así, se potenciaría el retorno a las actividades cotidianas con normalidad y reactivarían los sectores productivos afectados por la pandemia (Bonsall, Huntingford y Rawson, 2021).

En la actualidad, se realizan constantes esfuerzos para acelerar el desarrollo y distribución de las vacunas contra el SARS-CoV-2, de modo que estén disponibles en el menor tiempo posible para las personas, fundamentalmente para los grupos de riesgo. Debido a la urgente necesidad de contar con vacunas a corto plazo, se evidencian muchas implicaciones bioéticas que deben ser señaladas y analizadas puntualmente, siendo algunas de ellas son exclusivas de esta pandemia y otras comparables a anteriores crisis sanitarias (Atzrodt et al. 2020).

Otro aspecto que enfatiza la importancia de este estudio es el análisis crítico que se puede derivar de la presentación de dos disciplinas, cada vez más vinculadas entre sí, a saber: la bioética y el derecho. Sería un craso error abordar cuestiones éticas sin la vinculación normativa, ya que ésta permite plasmar las directrices bioéticas y, de esta forma, asegurar su cumplimiento.

LA ELABORACIÓN DE VACUNAS DE ARNM PARA SARS-COV-2 BASADA EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA PREVIA

El desarrollo de vacunas contra los tipos de coronavirus causantes de afecciones respiratorias graves, como el SARS-CoV-2, no es un tema nuevo en investigaciones científicas. Anteriormente ya se habían realizado diferentes ensayos pre-clínicos enfocados en el desarrollo de vacunas contra otros tipos de coronavirus, como el SARS-CoV (causante del síndrome respiratorio agudo grave o SARS) y el MERS-CoV (causante del síndrome respiratorio del Medio Oriente o MERS) (Amanat y Krammer 2020).

El SARS-CoV-1 y el MERS-CoV poseen ciertas semejanzas respecto a SARS-CoV-2 en torno a aspectos como la secuencia genética, proteínas, estructura, patogenicidad y mecanismo de infección (Rabaan et

al. 2020). Este hecho hace posible evaluar e incorporar criterios técnicos que normalmente se toman en cuenta al momento de desarrollar nuevas vacunas, como: la selección de plataformas (ADN, vector viral, subunidad, partículas similares al virus, virus inactivado o atenuado), la identificación de inmunógenos (proteína spike o S, proteína de membrana o M, virus completo, entre otros) y la evaluación de las ventajas y desventajas de las estrategias a ser desarrolladas (Prompetchara, Ketloy y Palaga 2020) (Tabla 1). A partir del análisis de estos criterios, las vacunas generan una respuesta inmune capaz de desarrollar la memoria inmunológica deseada y, a su vez, protección frente a nuevas infecciones (Wang, Kream y Stefano 2020).

¹ La COVID-19 es la nueva enfermedad infecciosa causada por el más reciente coronavirus descrito hasta la fecha y es responsable de la actual crisis sanitaria. A pesar de tener una presentación clínica y patológica semejante al SARS y el MERS, aparentemente posee un menor grado de letalidad en cuanto a su afección a las vías respiratorias (Gorbalenya et al. 2020). Por otra parte, basado en estudios filogenéticos y taxonómicos, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (por sus siglas en inglés ICTV) señala a este nuevo coronavirus como muy cercano al SARS-CoV, pues presenta el característico síndrome respiratorio agudo grave, de modo que se ha optado por nombrarlo "SARS-CoV-2". (Xie y Chen, 2020).

Tabla 1: Antígenos seleccionados y plataformas de vacunas que han sido probadas para SARS-CoV y MERS-CoV

Vaccine platform	Immunogen	Phase	Advantage	Disadvantage
DNA	Full-length Spike, or S1 <ul style="list-style-type: none"> IM follow by electroporation 	Phase I, II (NCT03721718)	<ul style="list-style-type: none"> Rapid production Easy design and manipulation Induce both B and T cells responses 	<ul style="list-style-type: none"> Efficient delivery system required Induce lower immune responses when compare with live vaccine
Viral vector	Full-length Spike, or S1 <ul style="list-style-type: none"> Vector used: ChAd or MVA 	Phase I (NCT03399578, NCT03615911)	<ul style="list-style-type: none"> Excellence in immune induction 	<ul style="list-style-type: none"> Varies inoculation routes may produce different immune responses Possible TH2 bias
Subunit	Full-length Spike, S1, RDB, nucleocapsid <ul style="list-style-type: none"> Formulated with various adjuvants and/or fused with Fc 	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> High safety profile Consistent production Can induce cellular and humoral immune responses 	<ul style="list-style-type: none"> Need appropriate adjuvant Cost-effectiveness may vary
Virus-like particles	RDB, S or Co-expressing of S1, M, and E <ul style="list-style-type: none"> Produced in baculovirus 	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> Multimeric antigen display Preserve virus particle structure 	<ul style="list-style-type: none"> Require optimum assembly condition
Inactivated	Whole virus <ul style="list-style-type: none"> Inactivated by Formaldehyde or gamma irradiation 	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> Preserve virus particle structure Rapid development Excellence in neutralizing Ab induction Can be formulated with various adjuvant 	<ul style="list-style-type: none"> Possible cause hypersensitivity Possible Th2-bias
Live-attenuated virus	Mutant MERS-CoV and SARS-CoV or recombination with other attenuated virus	Preclinical	<ul style="list-style-type: none"> Excellence in induction of T and B cells responses Site-directed mutagenesis can be tailor made 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of reversion to a virulent strain Cold chain required Not suitable or sensitive population such as infants, immunocompromised or elderly individuals

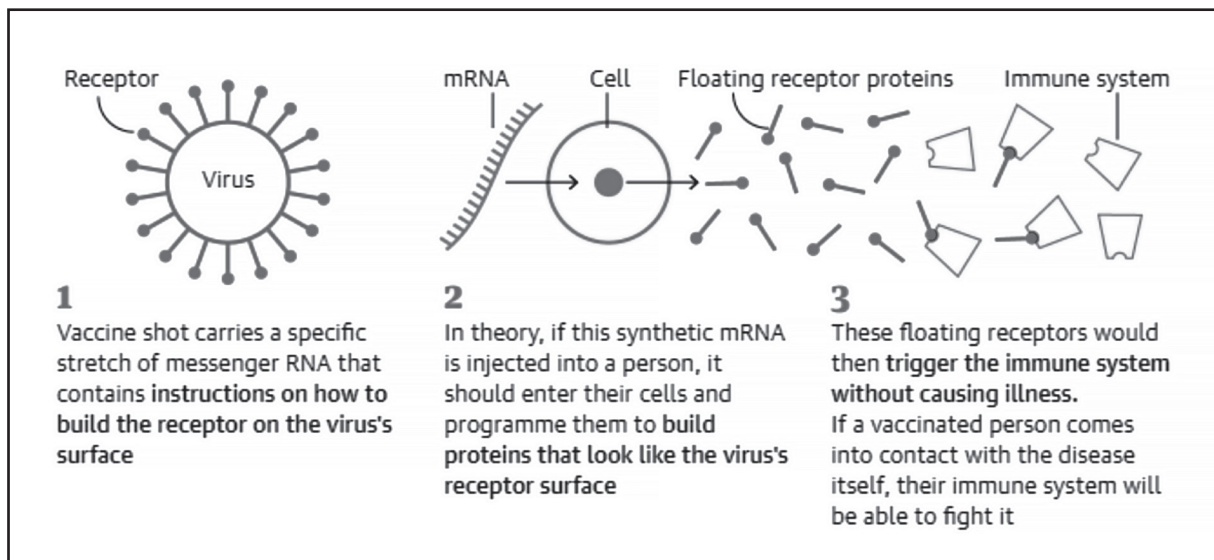
Fuente: Prompetchara, Ketloy y Palaga, 2020.

Por otra parte, asumir la eficacia y seguridad de un candidato a vacuna en fase preclínica basada en información científica previa (obtenida a partir de estudios en otros coronavirus) puede derivar en implicaciones bioéticas importantes (Atzrodt et al. 2020). Un reciente ejemplo es el caso de la vacuna ARNm-1273, desarrollada por la compañía farmacéutica Moderna, Inc. En relación con ello, Maschke y Gusmano señalan que, a pesar de tener la vacuna la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) para realizar ensayos clínicos, no se consideran los riesgos que conlleva el no involucrar ensayos pre-clínicos con SARS-CoV-2 en animales (Maschke y Gusmano 2020). Precisamente a partir de esta controversia, Moderna (2020) explica que sus ensayos

pre-clínicos se han desarrollado a lo largo de algunos años en MERS-CoV, y que han reportado gran eficacia y seguridad. Así pues, sugiere que estos resultados sirven como base para comenzar ensayos clínicos en vacunas contra coronavirus muy similares, como el SARS-CoV-2.

En cuanto a la seguridad de las vacunas de ARNm, autores como Wang explican la razón por la cual Moderna Inc. justifica los ensayos pre-clínicos, y que, para hacerlo, se debe comprender la tecnología en que se basa ese proceso. A diferencia de otros enfoques que utilizan el virus inactivado o atenuado, esta nueva estrategia incorpora ARNm (que codifica para la proteína Spyke) incrustado dentro de nanopartículas lipídicas (Wang, Kream y Stefano 2020) (Figura 1).

Figura 1: Estrategia para el desarrollo de vacunas de ARNm contra el SARS-Cov-2



Fuente: The Guardian, 2020.

La mencionada proteína está presente tanto en MERS-CoV como en SARS-CoV-2, de manera que puede servir como antígeno en el desarrollo de vacunas de amplio espectro para una extensa gama de coronavirus. Por esta razón, la mencionada farmacéutica sugiere que su diseño es muy seguro, pues su propuesta de vacuna emplea una tecnología preexistente (por manipulación de ácidos nucleicos) que mantiene altos estándares de bioseguridad para quienes participan en

estas pruebas, motivo por el cual puede ser adecuada su adaptación para vacunas contra el SARS-CoV-2 (Khuroo et al. 2020).

A pesar de lo mencionado, MERS-CoV no es el agente biológico causante del COVID-19 (Abdelrahman, Li y Wang, 2020). Mas aun, para Nichol (2020), sería ideal partir desde cero e iniciar con los ensayos pre-clínicos en SARS-CoV-2, ya que se evidencia una tendencia

actual de acelerar la investigación; y, como consecuencia, existe una mayor tolerancia y flexibilidad respecto al desarrollo de nuevas vacunas. Por esta razón, si bien la finalidad de estas investigaciones es de carácter altruista-humanitario, aún se presenta el dilema bioético concerniente a la posibilidad de buscar atajos en las investigaciones científicas (Callaway 2020).

Por otra parte, se debe dar prioridad al principio de prevención, así como al respeto de los principios bioéticos (beneficencia y no maleficencia); dado que se podría comprometer la salud de los participantes de los ensayos clínicos. Pues existe la posibilidad de que se generen efectos nocivos inesperados al no evaluarse previamente de forma exclusiva la eficacia de estas vacunas en animales con el SARS-CoV-2 (Maschke y Gusmano 2020); siempre y cuando se respeten los principios éticos al respecto y derechos de los animales (Yáñez 2020).

También huelga mencionar la importancia del principio bioético de autonomía en el desarrollo de las vacunas. Todos los participantes en los ensayos clínicos son informados debidamente del fundamento teórico de la nueva tecnología, así como de todos los procedimientos que se realizan (National Institute of

Allergy and Infectious Diseases -NIAID, 2020). Los participantes deben firmar un consentimiento informado que garantice la información y, posteriormente, la aceptación a participar -o voluntariedad- en el ensayo. De esta manera, se evidencia y constata la libre participación (Alba Bermúdez 2016).

En la misma línea, es indisociable la investigación científica del principio bioético de justicia, con el cual, lo justo equivale a lo considerado correcto y bueno. Por consiguiente, en dicho contexto, todas las personas se beneficiarán de los resultados esperados, y así se conseguirá la equidad y la óptima distribución de recursos con el objetivo de alcanzar la excelencia en la investigación científica (Acevedo Pérez 2002). No podemos obviar que el principio de justicia que plantea Rawls afirma que cualquier participación debe cumplir al menos dos condiciones (Rawls 1995): la primera es la libertad, entendida como la compatibilidad de libertades similares para todos; y la segunda estriba en mejorar la situación de las personas más necesitadas de la sociedad. Por ende, cualquier situación de desventaja o desigualdad debe perseguir el mayor beneficio y estar estrechamente ligada a establecer condiciones de oportunidad real para todos (González Calixto et al. 2017).

METODOLOGÍAS ALTERNATIVAS EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Una nueva temática aparecida como consecuencia del COVID-19 son las implicaciones bioéticas en las metodologías utilizadas para realizar los ensayos clínicos en nuevas vacunas, en cuyo marco constituyen un hito importante los métodos alternativos.

El enfoque más tradicional y aceptado durante la ejecución de ensayos clínicos es el método de ensayos aleatorizados. Sin embargo, de acuerdo a la necesidad y a las circunstancias que ahora atravesamos, y más aún durante crisis sanitarias consistentes en epidemias o pandemias, nos encontramos con ensayos alternativos, que suelen ser más rápidos y prácticos (Stern y Mehta 2017). Por ejemplo, la Organización Panamericana de Salud (OPS) evidencia situaciones

en las que se necesitó implementar ensayos clínicos alternativos, como en el caso del brote epidémico causado por el virus del Ébola en África Occidental. Dicho modelo tradicional resultó insuficiente, porque carecía del respaldo de ciertos pobladores locales; de suerte que, frente a dichas circunstancias, se optó por el ensayo alternativo conocido como *Ebola ça suffit* (Saenz, et al 2018, 38).

En este tipo de ensayos, una vez que los involucrados firman el consentimiento informado, y a diferencia del modelo tradicional aleatorizado, se definen los grupos de estudio por parte de los investigadores, los cuales están conformados por personas que tuvieron y que podrían haber tenido algún contacto con

individuos infectados por el virus (Ebola ça Suffit Ring Vaccination Trial Consortium, 2015).

En la misma línea, encontramos el conocido brote del virus del Zika, donde se buscó prevenir el síndrome congénito asociado en neonatos de madres embarazadas infectadas, y en el que se utilizaron ensayos alternativos, denominados “ensayos de inducción por infección controlada”, de tal forma que se excluyó a grupos de riesgo de la muestra de estudio (Sáenz et al. 2018, 38).

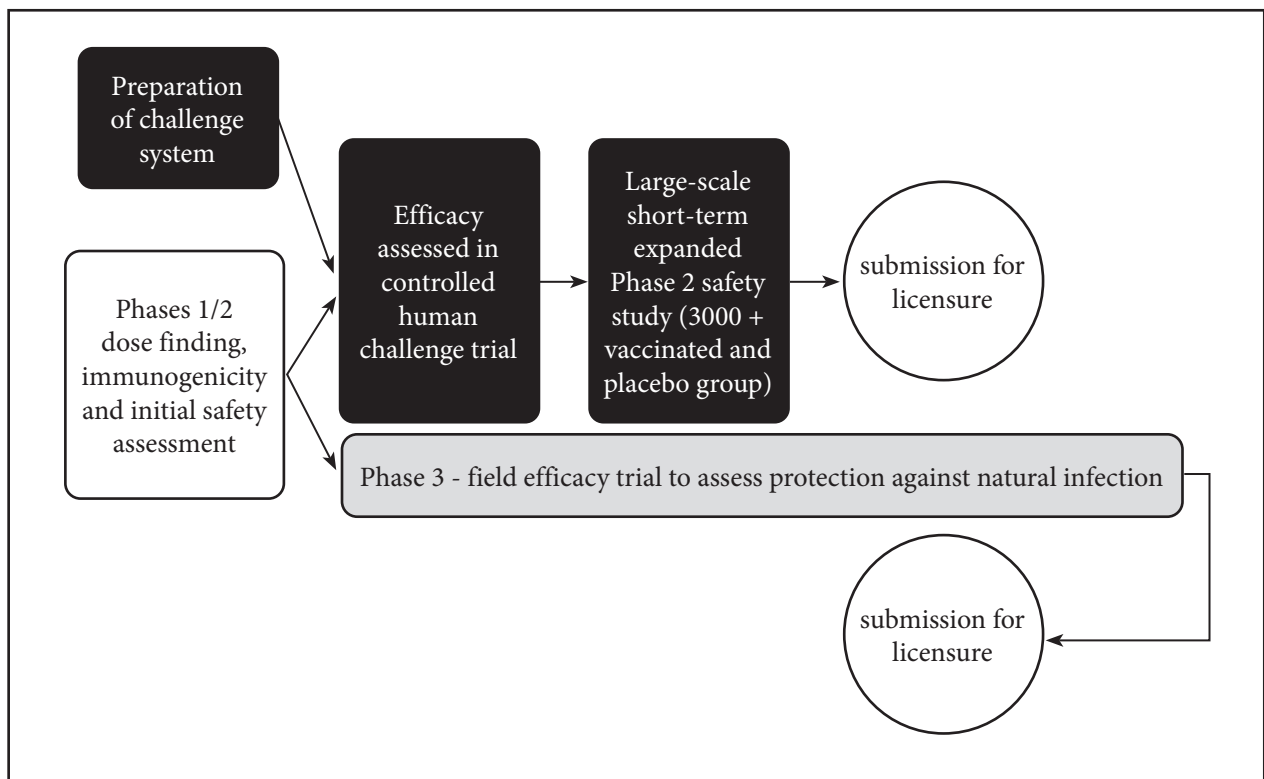
Metodologías en el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2

Para hacer frente a la crisis por COVID-19, se recomienda una metodología alternativa conocida como “modelo de plataforma adaptativo”, que se acopla al proyecto del Grupo de Investigación y Desarrollo de

la Organización Mundial de la Salud (OMS), puesto que da respuesta a las circunstancias emergentes relacionadas con salud pública global (Eyal y Lipsitch 2020). Su resultado exitoso se atribuye a la flexibilidad en el análisis estadístico de datos, que admite el estudio simultáneo de múltiples tratamientos para el COVID-19, debido a que el presente modelo “permite modificaciones al ensayo o procedimientos estadísticos de ensayos después de su inicio, sin menoscabar su validez e integridad” (Saenz et al. 2018).

Por otro lado, estudios alternativos, como los ensayos por infección controlada, permiten acelerar las pruebas que otorgan las licencias de acreditación de vacunas, al omitir los ensayos clínicos de fase III convencionales (Figura 2). Como se lee en la figura siguiente, la presentación para la licencia podría ocurrir sustancialmente antes con un ensayo de desafío humano controlado.

Figura 2: Proceso para la obtención de licencia de la vacuna, a través de un ensayo de desafío humano controlado, en el marco de un estudio para evaluar la seguridad a corto plazo (negro), en comparación con la ruta de prueba de la fase 3 convencional para obtener la licencia (gris)



Fuente: Eyal, Lipsitch y Smith, 2020.

Los citados estudios pueden llegar a demorar varios meses, ya que como se mencionó anteriormente con el virus del Zika, se evalúan sujetos de prueba que no conforman el grupo de riesgo, por tratarse, en este caso, de individuos jóvenes con buen estado inmunológico. Aquí se pretende una rápida validación, a fin de que estas vacunas estén disponibles en el menor tiempo posible (Eyal, Lipsitch y Smith 2020).

Por otra parte, la FAO hace alusión a los ensayos clínicos multicéntricos y multinacionales, que requieren el trabajo conjunto y/o la participación coordinada de diferentes países, en los que participa un número adecuado de participantes. La FAO menciona que los ensayos son los diseños preferibles en torno a escenarios de pandemia, dado que permiten “evaluar múltiples intervenciones de manera coordinada, completar más rápidamente el número de participantes necesarios para llegar a conclusiones cuando se agrupan, y permitir la adaptación al país” (FAO 2020). En efecto, facilitan enormemente la labor de identificar y descartar los peores escenarios (en torno a las intervenciones y/o tratamientos hasta el momento analizados) y agilizan la búsqueda de nuevas alternativas de tratamientos.

Las metodologías alternativas

El principal problema de los ensayos alternativos es su cuestionamiento científico por parte de ciertos sectores conservadores, que afirman que factores circunstanciales acaecidos en tiempos de crisis no deberían ser motivo para un procesamiento de datos sesgado (Jiang et al. 2021; Manheim et al. 2021). Dicha información genera grandes conflictos bioéticos; toda vez que, con ella, se afirmarían que una vacuna es segura a

partir de datos obtenidos de forma “poco ética”. Pues a diferencia del enfoque tradicional, que analiza datos de manera aleatoria, en las metodologías alternativas, el investigador puede definir algún criterio que le sea conveniente para que los resultados concuerden con el objetivo de su investigación (Hunt, Saenz y Littler 2019). Dicho argumento sostiene que existe la posibilidad de que implicaciones de este tipo puedan llegar a ocurrir en los ensayos de infección controlada, en donde, existe la posibilidad de escoger por conveniencia a los individuos que respondan de mejor forma a la vacuna. El modelo de plataforma adaptativa, es también otra estrategia muy debatida y, por supuesto, controversial. En todos estos casos, esencialmente se realizan modificaciones en los ensayos que no alteran su validez e integridad. No obstante, existen numerosas interrogantes relacionadas con su credibilidad científica (Eyal y Lipsitch 2020).

En la misma línea, se necesitan, en tiempos de crisis sanitaria, ensayos clínicos basados en nuevos diseños experimentales alternativos, pues generan un mejor entendimiento científico y estadístico de los datos con relación a los métodos tradicionales. El motivo está en que los enfoques modernos suelen responder de forma más rápida y eficiente al planteamiento del problema de la investigación por medio de herramientas deductivas basadas en la lógica bayesiana (Saenz et al. 2018). En el mismo orden de ideas, las metodologías alternativas (los ensayos clínicos multicéntricos y multinacionales) permiten la aplicación de criterios estadísticos de valoración, inclusión y exclusión preestablecidos, los cuales admiten comparaciones entre los participantes de los países que se inscriben en estos ensayos clínicos (FAO 2020).

LA APROBACIÓN DE VACUNAS Y OBTENCIÓN DE LICENCIAS

Las principales entidades reguladoras, tales como la Agencia Reguladora de la OMS, la FDA o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), tienen el importante cometido de evaluar la eficacia de las vacunas de forma imparcial, de ser el caso, aprobar su uso y, consecuentemente, otorgar las respectivas licencias (Cox et al. 2020).

El proceso involucra una gran responsabilidad por parte de estas entidades, que suelen analizar estos aspectos bajo dos situaciones: 1) cuando existe un tratamiento aceptado o disponible y, 2) cuando no existe tratamiento alguno (Eyal y Lipsitch 2020). En el primer caso, existen fármacos paliativos para tratar la enfermedad, que generalmente están al alcance de

algunos pacientes. Se analiza entonces la necesidad de asumir el riesgo y realizar ensayos clínicos para desarrollar la vacuna. En dicho escenario, no suele existir una alta demanda ni muchas propuestas de vacunas. En el segundo caso, al no existir un fármaco paliativo, se evalúan constantemente las propuestas de vacunas que existan. Sin embargo, muchas veces se analiza la eficacia de una sola alternativa; aunque, antes, a todos los posibles candidatos a vacuna, se les da la oportunidad de probar su eficacia durante cierto tiempo.

El problema de la actual pandemia es que, por la situación emergente, se presenta una alta demanda de propuestas de vacunas contra el SARS-CoV-2 y, a su vez, se cuenta con fármacos (antivirales como el Remdesivir y la hidroxiclороquina), en situaciones en las que los pacientes están muy graves (Maciorowski et al. 2020). Estos fármacos pueden no ser muy eficaces para tratar el COVID-19, sobre todo en etapas avanzadas de infección y en la fase de recuperación de los pacientes (Barratt et al. 2021, Lyngbakken et al. 2020, Maciorowski et al. 2020). No obstante, en etapas tempranas de infección, una vez realizada la administración, han demostrado ser capaces de atenuar los síntomas del COVID-19 y acelerar el tiempo

de recuperación (Hendaus 2020, Pacheco et al. 2020). En el marco de la crisis por COVID-19, estas particularidades constituyen un tema controversial y de máxima complejidad. Por ende, representan un nuevo desafío para las entidades reguladoras, ya que deben asegurar de forma óptima que se cumplen y respetan las directrices éticas (principios bioéticos) y, por tanto, se brinda la misma oportunidad a todas las vacunas (Cox et al. 2020). Al mismo tiempo, las entidades reguladoras deben evaluar que, ante una eventual infección por COVID-19 por parte de los participantes de los ensayos clínicos, ciertos medicamentos paliativos podrían llegar a provocar, en algunos casos, menores efectos secundarios adversos que la administración de vacunas en pleno desarrollo (Eyal y Lipsitch 2020). En consecuencia, en fases iniciales de prueba, puede que sea más seguro que los participantes opten por una alternativa paliativa (antivirales) que profiláctica (vacunas). Esta posibilidad puede motivarlos a participar preferentemente en los ensayos clínicos para medicamentos antivirales, en lugar de en ensayos clínicos para vacunas. Y, por lo tanto, se retrasaría la aprobación de las vacunas, dada la demora en la consecución de voluntarios dispuestos a formar parte de estos últimos ensayos (Eyal y Lipsitch 2020).

PROCEDIMIENTO Y ENTES REGULADORES EN EL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA EL SARS-COV-2

Antecedentes históricos como el Código de Helsinki, el Informe de Belmont, las Pautas Éticas Internacionales² y el Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), han logrado consensuar un procedimiento regulado para el desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas amparados en un marco bioético (FAO 2020). El procedimiento clásico mencionado consiste en las siguientes etapas: investigación y desarrollo, preformulación, ensayos preclínicos en animales, ensayos clínicos (fase I, II y III) en humanos, formulación, evaluación de la eficacia, registro, manufactura, manejo, uso y fármaco-vigilancia (Olaya et al 2006). Ante la

emergente situación por la pandemia de COVID-19, el procedimiento de desarrollo de nuevas vacunas opta por nuevas estrategias, como los ensayos alternativos (mencionados en la sección anterior), que aceleran los ensayos clínicos.

A nivel nacional, el control, regulación y desarrollo de las vacunas -investigación- es competencia de las autoridades de salud de cada país (Chen et al. 2020). Aunque no podemos obviar que, a nivel internacional, la competencia recae en organismos como la OMS, la FDA, la EMA, la OPS y la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (PARF) (Scavone et al. 2020).

² Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos (CIOMS) y la OMS.

Por lo anteriormente mencionado, sea a nivel local o internacional, la responsabilidad y competencia de los entes reguladores son las mismas, a saber: realizar un seguimiento durante la realización de los ensayos clínicos, evaluar posibles escenarios bioéticos cambiantes en torno a la emergencia sanitaria, verificar el registro de estos ensayos clínicos luego de su realización, efectuar constantes inspecciones, mantener comunicaciones periódicas con las entidades de

regulación nacional y con los desarrolladores de las vacunas. De igual forma, entre sus funciones se establecen: el recibir y evaluar informes de eventos adversos, desarrollar entornos normativos que velen por el acceso equitativo de futuras vacunas; así como plantear estrategias de cooperación internacional con la finalidad de aminorar la brecha de desigualdad, sobre todo en el caso de los grupos de riesgo (FAO 2020).

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se destaca la importancia de la revisión y actualización de la normativa Bioética en torno al desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2, ya que los nuevos retos sanitarios implican nuevas consideraciones; así como el establecimiento de nuevas normas, más aún en la actual crisis sanitaria por COVID-19.

Es viable que el desarrollo de vacunas basado en el conocimiento previo ocasione gran controversia. Sin embargo, si se cuenta con suficiente evidencia científica (seguridad en seres humanos) para ensayos clínicos (como el caso de Moderna, Inc.), las entidades reguladoras deberían aceptar estrategias conflictivas tales como las vacunas de ARNm.

Los ensayos clínicos alternativos demuestran ser muy eficaces durante emergencias sanitarias; por lo tanto, pese a que exista cierta probabilidad de que se genere sesgo en el procesamiento estadístico de datos, su utilización será inevitable. En todo caso, con el objetivo de velar por la transparencia de la información y la

ética, es recomendable que empresas auditoras independientes evalúen de manera objetiva los resultados. La aprobación y otorgamiento de licencias por los entes reguladores son sumamente complejos, en aras de alcanzar un ambiente de igualdad. De ahí que se deba garantizar la seguridad de los participantes en estos ensayos clínicos, de modo que se tengan en cuenta los principios bioéticos, siempre con el afán de alcanzar una situación heterogénea y compleja.

En definitiva, la producción de las vacunas de ARNm o la realización de los ensayos clínicos alternativos deben crearse a través de políticas públicas previamente establecidas. El trabajo conjunto de la ciencia y el derecho abrirá el camino necesario para el éxito legislativo relativo al desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2, y cualquier otro desafío que se presente en el futuro. En la investigación científica debemos incluir los aportes éticos y los principios de la bioética, con el objetivo de lograr un bien (ética) y que dicho bien sea compartido con otros, con el afán de alcanzar el mayor bienestar común.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdelrahman, Z., Li, M. y Wang, X. 2020. "Comparative review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza a respiratory viruses". *Frontiers in immunology*, 11, 2309.
- Acevedo Pérez. 2002. «Aspectos éticos en la investigación científica». *Ciencia y enfermería* 8 (1): 15-18.
- Alba Bermúdez. 2016. «Derechos del paciente: especial referencia a la legislación ecuatoriana». *Revista de Derecho UNED* 19: 493-510.
- Amanat y Krammer. 2020. «SARS-CoV-2 vaccines: status report». *Immunity* 52: 583-589.
- Atzrodt, Maknoja, McCarthy, Oldfield, Po, Stepp y Clements. 2020. «A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2». *The FEBS Journal*. Acceso el 3 de mayo de 2021. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/febs.15375>
- Barratt, A., Olsen, I., Nezvalova, K., Käsine, T., Lund, F., Hoel, H. y Aukrust, P. 2021. «Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19: A Randomized Trial». *Annals of internal medicine*.
- Bonsall, M., Huntingford, C. y Rawson, T. 2021. «Optimal time to return to normality: parallel use of COVID-19 vaccines and circuit breakers». *MedRxiv*.
- Callaway. 2020. «Should scientists infect healthy people with the coronavirus to test vaccines?». *Nature* 580, n.º 7801: 17.
- Chen, Strych, Hotez y Bottazzi. 2020. «The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview». *Current tropical medicine reports*: 1-4.
- Cox, Edmund, Kratz, Lockwood y Shankar. 2020. «Regulatory Affairs 101: Introduction to Expedited Regulatory Pathways». *Clinical and Translational Science* 13, n.º 3: 451-461.
- Ebola ça Suffit Ring Vaccination Trial Consortium. 2015. «The ring vaccination trial: a novel cluster randomised controlled trial design to evaluate vaccine efficacy and effectiveness during outbreaks, with special reference to Ebola». *BMJ: British Medical Journal* 351: 3740.
- Eyal y Lipsitch. 2020. «Ethical Comparators in Coronavirus Vaccine Trials». *Harvard Business School*.
- Eyal, Lipsitch y Smith. 2020. «Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure». *The Journal of infectious diseases* 221, n.º 11: 1752-1756.
- FAO. 2020. «Considerations for Regulatory Oversight of Clinical Trials in the Covid-19 Pandemic». Acceso el 2 de mayo de 2021. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52266>
- González Calisto, Patarroyo Durá y Carreño Bodensiek. 2017. «Principio de justiciar en el aula y responsabilidad moral del docente frente a los estilos de aprendizaje». *Revista de investigación, Desarrollo e innovación* 7 (2): 241-253.
- Gorbalenya, Baker, Baric, Groot, Drosten, Gulyaeva y Penzar. 2020. «Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses-a statement of the Coronavirus Study Group». *BioRxiv*. Acceso el 1 de abril de 2021. <https://digital.csic.es/handle/10261/212994>
- Hendaus. 2020. «Remdesivir in the treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A simplified summary». *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*: 1-10.

- Hunt, Saenz y Littler. 2019. «The global forum on bioethics in research meeting, “ethics of alternative clinical trial designs and methods in low-and middle-income country research: emerging themes and outputs». *Trials* 20, n.º 701: 1-7.
- Jamrozik y Selgelid. 2020. «COVID-19 human challenge studies: ethical issues». *The Lancet Infectious Diseases* 1-6.
- Jiang, H., Zhang, L., Li, J. y Zhu, F. 2021. Next steps for efficacy evaluation in clinical trials of COVID-19 vaccines. *Engineering* 7(7): 903-907.
- Johnson y Bailey. 2020. «Urgent Legal Lessons From a Very Fast Problem: COVID-19». *Stanford Law Review Online*, Forthcoming: 1-12. Acceso el 15 de abril de 2021. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3567412
- Khuroo, Khuroo, Sofi y Khuroo. 2020. «*COVID-19 Vaccines: A Race Against Time in the Middle of Death and Devastation!*». India: Preprints-ResearchGate.
- Landwirth. 1990. «Medical-legal aspects of immunization. Policy and practices». *Pediatric clinics of North America* 37, n.º 3: 771-784.
- Lyngbakken, M., Berdal, J., Eskesen, A., Kvale, D., Olsen, I., Rueegg, C. y Dalgard, O. 2020. A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics. *Nature communications*, 11(1), 1-6.
- Maciorowski, D., Idrissi, S., Gupta, Y., Medernach, B., Burns, M., Becker, D., Durvasula, R. y Kempaiah, P. 2020. “A review of the preclinical and clinical efficacy of Remdesivir, Hydroxychloroquine, and Lopinavir-Ritonavir treatments against COVID-19”. *SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery*, 25(10), 1108-1122.
- Manheim, D., Więcek, W., Schmit, V., Morrison, J. y 1Day Sooner Research Team. 2021. “Exploring Risks of Human Challenge Trials For COVID-19”. *Risk Analysis*, 41(5), 710-720.
- Maschke y Gusmano. 2020. «Ethics and Evidence in the Search for a Vaccine and Treatments for Covid-19». Acceso el 2 de abril de 2021. <https://www.thehastingscenter.org/ethics-and-evidence-in-the-search-for-a-vaccine-and-treatments-for-covid-19/>
- Moderna. 2020. «Moderna’s mRNA Technology». Acceso el 13 de abril de 2021. <https://www.modernatx.com/modernas-mrna-technology>
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2020. «Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)». Acceso el 22 de abril de 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>
- Nichol, A. 2020. «Potential implications of testing an experimental mRNA-based vaccine during an emerging infectious disease pandemic». *The American Journal of Bioethics*, 20(7), W2-W3.
- Nuffield Bioethics. 2020. «Fair and equitable access to COVID-19 treatments and vaccines». Acceso el 30 de abril de 2021. <https://www.nuffieldbioethics.org/assets/pdfs/Fair-and-equitable-access-to-COVID-19-treatments-and-vaccines.pdf>
- Olaya, García, Torres, Ferro y Torres. 2006. «Caracterización de proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos». *Rev. Fac. Quím. Farm* 13: 56.
- Organización Mundial de la Salud-OMS. 2020. «Q&A: Ethics and COVID-19: resource allocation and priority setting». Acceso el 2 de abril de 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/ethics-and-covid-19>
- Pacheco, de Souza, de Lima y Longo. 2020. «Panorama mundial de estudos com a hidroxiclороquina para o tratamento da COVID-19». *Journal of Health & Biological Sciences* 8, n.º 1: 1-4.

- Promptchara, Ketloy y Palaga. 2020. «Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic». *Asian Pac J Allergy Immunol* 38, n.º 11.; 1-9.
- Rabaan, A., Al-Ahmed, S., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y. y Rodríguez, A. 2020. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. *Infez Med*, 28(2), 174-184.
- Rawl, J. 1995. *De la justicia*. Fondo de Cultura Económica, México.
- Regla. 2009. «Dos concepciones de la ética judicial». *Doxa. Cuadernos de Filosofía del Derecho* 32: 525-539.
- Saenz, Luna, Salas, Canario, Chamorro, Palacios, Quiroz, Saidón y Villela. 2018. «La ética de los diseños y métodos alternativos de ensayos clínicos. Una reflexión sobre el Foro Global de Bioética en Investigación del 2017». *Revista Panamericana de Salud Pública* 42: 38.
- Scavone, Brusco, Bertini, Sportiello, Rafaniello, Zoccoli, Berrino, Racagni, Rossi y Capuano. 2020. «Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next?». *British Journal of Pharmacology*. Acceso el 23 de abril de 2021. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.15072>
- Stern y Mehta. 2018. «Adaptive platform trials: the clinical trial of the future?». Harvard Business School.
- The Guardian. 2020. «Vaccine uses genetic engineering to harness cells to produce pieces of virus that are recognised by the immune system». Acceso el 3 de mayo de 2021. <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/16/first-participant-us-coronavirus-vaccine-trial-moderna-dose>
- Tietze, Vimalnath, Aristodemou y Molloy. 2020. «Crisis-Critical Intellectual Property: Findings from the COVID-19 Pandemic». Centre for Technology Management Working Paper Series 2: 1-19. Acceso el 10 de abril de 2021. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3569282
- Wang, Kream y Stefano. 2020. «An evidence based perspective on mRNA-SARS-CoV-2 vaccine development». *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 26.
- Xie y Chen. 2020. «Insight into 2019 novel coronavirus—an updated intrim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV». *International Journal of Infectious Diseases* 94: 119-124.
- Yáñez. 2020. «Bioética animal como respuesta al cartesianismo distópico». *Revista Bioética y Derecho* 50: 425-438.