

editorial



Desarrollo de vacunas anti Covid 19 ¿SE CRUZÓ EL RUBICÓN?

DR. OSVALDO F. TEGLIA*

1: Médico Especialista en Clínica Médica y Enfermedades Infecciosas.

2: Profesor Asociado de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Biomédicas. Universidad Austral. Pilar. Buenos Aires.

El río Rubicón se señalaba como el límite entre la Galia Cisalpina e Italia. La ley romana de entonces era estridente: *“Ningún gobernador provincial podía atravesarlo al frente de sus tropas sin pena de ser declarado un enemigo público”*. Julio César;¹ plenamente consciente de aquella legalidad, lo traspuso airoosamente con sus legiones y enfrentó difíciles consecuencias tras su decisión. Luego, fue por Roma. Dicha arriesgada jugada; no solo catapultó la frase “cruzar el Rubicon”, además proyectó el ascenso del audaz general romano al poder absoluto, marcando el comienzo del fin de la República Romana, y dando paso al Imperio.

Algunos historiadores, inmortalizaron aquel suceso como un signo inexorable de osadía y compromiso por parte del legendario Julio César, como así también de trascendencia para el devenir de la historia de occidente. El acervo popular ha conservado la frase “Cruzar el Rubicón”: como significado de un riesgo relevante o de traspasar un punto difícil; tras el cual no hay posibilidades de dar marcha atrás; tal cual acaeció entonces, con aquellos intrépidos romanos. Este editorial tratará de discernir; según las evidencias de la literatura existentes, si ocurrió lo mismo con el desarrollo de las vacunas COVID-19.

Se cree que el COVID-19 fue la enfermedad que más desarrollo científico y tecnológico cosechó en un corto período de tiempo en la historia de la medicina. No había antecedentes de un cuadro similar que amalgamara características distintivas como lo fueron: su gran trans-

misibilidad, un amplio abanico de manifestaciones clínicas; algunas de ellas fatales, y una expansión global sin precedentes. Mantuvo inmovilizado al planeta durante varios años.

Los coronavirus que precedieron al COVID 19; el SARS y el MERS, ya habían azotado años antes de la pandemia a distintas partes del mundo. El primero de ellos, desde China y el segundo emergió en Oriente Medio. Estos virus conllevaron mayor letalidad, pero menor contagiosidad que SARS-CoV-2; agente del COVID 19, y por consiguiente tuvieron menor impacto a nivel mundial. Dicha diferencia, no es poco decir y estribó fundamentalmente en que COVID-19 contagia desde antes que el paciente se encuentre sintomático, e incluso desde individuos asintomáticos que nunca desarrollaran la enfermedad, en tanto SARS y MERS contagiaron luego de que la infección estuvo instalada por varios días. Una diferencia abismal a la hora de la diseminación global de una enfermedad.

Nadie duda que el veloz desarrollo de vacunas contra COVID 19 fue algo crucial para hacer retroceder a la feroz pandemia provocada por un nuevo coronavirus. El brote de COVID 19 se identificó en diciembre de 2019; en Wuhan, China. Dicha fecha se plasmó en el acrónimo COVID “19” “enfermedad por coronavirus 2019” - *Coronavirus Virus Disease 2019*; en inglés. El 21 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó la evaluación de amenazas a su nivel más alto,² y tan

* Dirección de correo electrónico: ofteglia@gmail.com

solo unos meses después; el 11 de marzo de 2020, OMS anunciaba que la enfermedad era una pandemia causada por un nuevo coronavirus; el coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2).³ Hasta entonces, se habían notificado casi 120.000 casos y transmisión en más de 114 países.

Desde ese momento, se desencadenó una intensa y rápida respuesta a gran escala. Las vacunas COVID 19 se desarrollaron a un ritmo sin precedentes. El 8 de abril de 2020; apenas unas semanas posteriores a que se declarara la pandemia, 115 vacunas candidatas habían entrado en desarrollo preclínico y cinco estaban siendo investigadas en ensayos clínicos de Fase I: lo que supone la administración por primera vez a seres humanos. La Fase I es la verdadera “campana de largada” hacia los procesos ulteriores en una investigación; también denominados Fases. Estos, generalmente tardan un período prolongado hasta disponerse en el mercado del producto investigado; particularmente si de vacunas se trata. Siguiendo con metáforas turfísticas: el final de una investigación sería como: “la llegada en la carrera”. Durante la pandemia; los distintos purasangres -variantes de diferentes vacunas-, “avanzaron a ritmo de cuádreras”.

Para medir lo ocurrido con el desarrollo de las vacunas COVID 19, basta conocer que tradicionalmente el proceso de experimentación y autorización del uso de vacunas puede llevar 15 años o más; mientras que en la pandemia ocurrió tan solo en unos pocos meses. Antes de la pandemia de COVID-19, no se había desarrollado ninguna vacuna en menos de cuatro años.⁴

¿Metafóricamente podría preguntarse sin la ciencia no cruzó el Rubicón durante este agitado proceso?

El desarrollo de toda vacuna comienza con una fase de descubrimiento; habitualmente prolongada, porque implica mucho tiempo para el diseño y la realización de experimentos. A continuación, se realizan ensayos preclínicos y estudios de toxicología. Durante este proceso, se presentan a las Agencias Regulatorias (AR) solicitudes de investigación de nuevo fármaco (IND) y comienzan en forma secuencial; en seres humanos, los ensayos clínicos de Fase I, II y III. Al completar los estudios de fase III, y si se han cumplido los puntos finales predeterminados (también llamados “*end points*” en inglés), se presenta una solicitud de licencia biológica (BLA, del inglés “*biologics license application*”). Esta última, es revisada por las AR, generalmente de Estados Unidos: FDA (Food and Drug Administration), y Europea: EMA (European Medicines Agency) -ambas por sus siglas en inglés-. Las agencias

regulatorias de medicamentos son finalmente quienes autorizan, o no, al novel producto. Solo después de la autorización por parte estas, comienza la producción a gran escala y luego su aplicación a la población.

Tan solo por brindar un ejemplo a lo expuesto más arriba, el programa de desarrollo de la vacuna contra el Ébola tardó 5 años. Su ensayo de fase I comenzó en 2013 y su primera aprobación por parte de la FDA fue en 2019; 18 meses después del período pico del brote de la enfermedad. Si bien esto fue rápido en comparación con los plazos estándares de la mayoría de las vacunas, tal vez también fue lo suficientemente lento como para mitigar al Ébola: dado que la vacuna no llegó en el momento crucial del brote. Su tiempo de disponibilidad distó mucho; si se lo compara con la velocidad de desarrollo y aprobación de las vacunas durante la pandemia de COVID-19.

Algunas de las vacunas COVID-19 se desarrollaron y aprobaron en menos de un año, y como veremos, en menos de dos años la Organización Mundial de la Salud (OMS) había aprobado 11 inmunizantes. Si bien las razones de esta rápida disponibilidad de vacunas fueron variopintas, algunos hechos son considerados primordiales, e incluyeron los siguientes: El rápido desarrollo de nuevas tecnologías de plataforma, las autorizaciones aceleradas de las vacunas por parte de las principales autoridades reguladoras, las inversiones de riesgo desde los fabricantes y la mayor necesidad de los gobiernos en salud pública, como así también las importantes inversiones estatales en las compañías fabricantes; bajo un proceso denominado «de compras anticipadas».

A poco tiempo de iniciada la pandemia, y con la expectativa de controlar la emergencia mundial que se había desatado, comenzó una carrera desenfrenada para obtener vacunas. Sin tibiezas ni liviandades se lanzó un vertiginoso desarrollo de nuevos productos. Como para trazar algunos hitos: Para el 8 de abril de 2020; apenas unas semanas después de que se declarara la pandemia en marzo de 2020, 115 vacunas candidatas experimentales ya habían entrado en desarrollo preclínico y cinco de ellas se comenzaban a administrar a seres humanos; es decir estaban siendo investigadas en ensayos clínicos de Fase I.

Por aquella época diversos proyectos estuvieron pugnando por el pronto y adecuado desarrollo de nuevos inmunizantes. En la primera mitad de 2020; a menos de 10 meses del inicio de los respectivos ensayos de Fase I, ya se disponía de los primeros datos de seguridad y eficacia de Fase III, lo cual suscitó las aprobaciones iniciales, y dio comienzo a la implementación de amplios programas

de vacunación en diversos países. Pfizer/BioNTech y Moderna publicaron resultados intermedios de alta eficacia en noviembre de 2020, lo que permitió las primeras autorizaciones de uso de emergencia en diciembre de ese año. Los inmensos esfuerzos no fueron en vano; al 31 de enero de 2022 se habían administrado ya 9.900 millones de dosis de vacunas en todo el mundo.

Las agencias reguladoras y los sistemas de salud pública se vieron presionadas por la gravedad que entrañaba la pandemia: dada por la ausencia de tratamientos adecuados para la nueva enfermedad, y por los pronósticos desastrosos que esta representaba para las economías y los propios sistemas de salud de todo el mundo. A tal fin, se modificaron procesos de investigación y desarrollo (I+D). Es innegable también, de que un retraso en la distribución de vacunas hubiera contribuido a muchas más muertes. Ante una epidemia, más aún una pandemia, las vacunas rompen la cadena de transmisión de los microorganismos, y se deben administrar lo antes posible.

Una impresionante carrera hípica se iba vislumbrando. Las vacunas de Pfizer y Moderna se aprobaron para uso de emergencia el 11 y el 18 de diciembre de 2020 respectivamente; a menos de un año del inicio de los ensayos clínicos.⁵ Johnson & Johnson presentó a la FDA el dossier del patrocinador para obtener el permiso de comercialización de su vacuna COVID-19 en febrero de 2021.⁶ Tan solo dos días más tarde recibió la autorización para su uso de emergencia y se empezó a distribuir el 1 de marzo.

Como fuera explicitado, una de las claves para el rápido desarrollo de las noveles vacunas, fue las autorizaciones aceleradas por parte de las principales autoridades reguladoras; como FDA y EMA. Las razones de esta rápida respuesta de las agencias regulatorias durante la pandemia se dio merced al adecuado uso de nuevos estándares de procedimiento para el desarrollo de vacunas en emergencia. La celeridad requirió de la adopción de diseños de ensayos clínicos innovadores y a gran escala, llamados “ensayos sin fisuras”. Se refiere a ensayos clínicos de investigación que no tienen interrupciones ni etapas separadas, integrando sus fases para ser más rápidos y eficientes.⁷ Las distintas fases del desarrollo de la vacuna eran consolidadas en un solo protocolo; adaptado continuamente según la necesidad, por ejemplo, Fase I/II o Fase I/II/III. Dicha estrategia, fue popularizada previamente por la FDA para agilizar el desarrollo de fármacos en situaciones de crisis. Las agencias regulatorias autorizaron el inicio de las fases avanzadas de los ensayos clínicos sin disponer aún de los resultados de las fases previas, o realizándolas en parale-

lo. Lo cual indudablemente implicó la modificación de estándares; previamente concebidos, en investigación y desarrollo.

Por otro lado, hubo una gran cantidad de voluntarios dispuestos a participar en los ensayos clínicos, hecho que aceleró los reclutamientos. Se emitieron aprobaciones para uso de emergencia antes de que concluyeran los ensayos de seguridad y eficacia de algunas vacunas. Este mecanismo permitió fabricar millones de dosis de las candidatas, para que luego; al recibirse la aprobación reglamentaria, comenzara finalmente la distribución.

A la hora de tratar de explicar semejante celeridad, no debe dejarse de lado que las vacunas aprobadas utilizaron una gama de diferentes plataformas (ARNm, vector viral, proteína/péptido y virus inactivado). Algunas de estas plataformas ya estaban disponibles, lo que agilizó el proceso. No se partió de «la nada»; se estuvo acicalando los caballos en sus boxes. Se había investigado sobre los coronavirus y las vacunas víricas durante años.⁸

Los gobiernos de países ricos proporcionaron grandes cantidades de dinero para el desarrollo; tanto a empresas públicas como privadas. La inversión gubernamental en compromisos de compras anticipadas fue un hecho crucial en este proceso acelerado. Los compromisos de compra anticipada consistieron en adelantar dinero a las compañías, para que las empresas empiecen a fabricar las vacunas en desarrollo lo antes posible, incluso antes de recibir la aprobación reglamentaria. A través de su aprobación para uso de emergencia, de la financiación pública y de los compromisos de compra anticipada, los gobiernos redujeron los riesgos a los que se suelen enfrentar las empresas dedicadas al desarrollo de vacunas: tuvieron una demanda asegurada, disminuyeron sus costos de desarrollo y redujeron significativamente el tiempo para desarrollar, producir y vender el producto.⁹

Algunos autores¹⁰ han criticado este mecanismo, argumentando de que llevo a monopolizar vacunas por parte de países ricos, dejando a un porcentaje importante de la población mundial sin el pronto acceso a las mismas. Estas voces señalaron que las compras anticipadas deberían haber sido más equitativas, y permitir así que todos los países hubieran podido acceder a las vacunas, distribuyéndolas en base a criterios de priorización preestablecidos en función del riesgo de experimentar eventos graves por el COVID 19, más que por las posibilidades económicas de cada uno. El escenario ideal hubiera sido; por ejemplo, iniciar equitativamente la vacunación en todo el mundo comenzando por las personas que prestan

servicios básicos (salud, educación, respuesta a emergencias), aquellos más pasibles de complicaciones y casos severos; como ancianos e inmunodeprimidos en general, y en tercer lugar personas que están en contacto continuo con individuos de riesgo.¹⁰

No obstante, y frente a todos estos procesos acelerados, debería llevar tranquilidad al lector la existencia de un filtro regulatorio en investigaciones biomédicas. Este operó como una herramienta esencial para tratar de salvaguardar los derechos de las personas. Casi oximóricamente, también se podría afirmar que: a pesar de la rapidez exigida por la apabullante emergencia global, se produjo la aprobación y el lanzamiento de muy pocas vacunas. De 322 vacunas candidatas propuestas durante 2021 solamente 99 continuaron a pruebas clínicas, 25 alcanzaron los estudios de eficacia de fase III y tan solo 18 recibieron algún tipo de aprobación para su uso.

Sin dudas, un retraso en la distribución de las vacunas hubiera contribuido al aumento de la mortalidad por COVID 19. No obstante; en el futuro, cuando una nueva amenaza viral acreciente, ojalá hayan quedado aprendizajes para una distribución equitativa de las mismas. Aquello, pareció constituir el obstáculo más importante para el control global de la pandemia. En países con bajas tasas de inmunización, el virus continuó evolucionando y los niveles de transmisión se mantuvieron altos. Todos los confines del planeta, incluso los más remotos y con altas tasas de vacunación, se vieron finalmente sacudidos merced a la presión selectiva de variantes virales que escapaban a las vacunas; y provenían de países con pobres programas de inmunización.

La falta de equidad en la distribución de las vacunas; si bien fue importante, no fue la única causa que hizo perdurar la pandemia. El virus se las fue arreglando para suscitar nuevas variantes que socavaban el muro de inmunidad que se iba generando con las vacunas. Cuando la pandemia parecía amainar, desde Sudáfrica se impulsó con preocupación la quinta ola de la enfermedad COVID-19, a través de dos nuevos linajes de Omicron: BA.4 y BA.5. El aumento de casos fue alarmante y exponencial. Se registraron tasas de positividad del 50% en Sudáfrica en la primera semana de abril de 2022; expandiéndose rápidamente primero a Europa luego al resto del mundo. Prácticamente todos los países europeos; incluso aquellos con una alta tasa de vacunación, se vieron afectados por estas variantes. Aparentemente ello ocurrió por dos razones: Primero, las nuevas variantes tenían una capacidad de contagio un poco mayor que la primera Ómicron; que a

su vez fue mayor que Delta. La segunda: dado a que escapaban un poco más a la protección que daban las vacunas, hasta entonces disponibles. El continuo descubrimiento de linajes ómicron; genéticamente diversos y esquivos a las vacunas en curso, apuntó a la hipótesis de que un reservorio específico; como las infecciones crónicas humanas o los hospedadores animales, podría haber contribuido a una mayor evolución y dispersión del virus.¹¹

Es innegable que los efectos indeseables constituyeron “la piedra en el zapato” del desarrollo tan rápido de las vacunas; y sin lugar a dudas atizó a su rechazo por parte de algunos. El comienzo de la vacunación con premura indudablemente no permitió conocer suficientemente sobre su seguridad. La falta de información sobre los efectos adversos, su duración y gravedad han sido lamentablemente una de las razones para que un parte de la población rechazara la vacunación contra COVID 19. Entre los efectos adversos inesperados, se han notificado linfadenopatías, síncope, parestesias, miocarditis, parálisis de Bell y, más recientemente, acúfenos,¹² y se siguen documentando nuevos efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser permanentes. Las vacunas con adenovirus han producido casos de trombosis con trombocitopenia, síndrome de Guillain Barré y acúfenos.¹² No obstante, y por parte de quienes nos tocó brindar opinión como expertos por aquellos días, siempre la recomendación fue vacunarse, y sopesar la baja posibilidad de complicaciones con las vacunas versus las frecuentes complicaciones; algunas de ellas letales, suscitadas por la enfermedad COVID 19, tales como: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), falla multiorgánica, frecuentes eventos tromboembólicos mayores en pacientes internados en cuidados intensivos; entre otras cosas. Estimándose, además; a hora de recomendar la vacunación, que el 10 al 20% de quienes padecían la enfermedad desarrollaban COVID Crónico y, entre ellos, un 60% fatiga crónica.

En la búsqueda de un final para este Editorial, no surgió mejor conclusión que reproducir lo que quien suscribe plasmara en un artículo; destinado a la comunidad, y publicado durante la pandemia en el medio *Infobae*:¹³ **“Tal vez hoy el SARS-CoV-2 sea como las rocas gigantes de hielo o el clima inclemente que vimos en la película El día después de mañana, pero tengamos esperanzas. Tal como se trasluce al final de aquella ficción, todo pasará, la atmósfera volverá a ser diáfana y nos reencontraremos con nuestros seres queridos”**. Las vacunas contra COVID 19 fueron parte necesaria de aquel enrevesado derrotero.

BIBLIOGRAFIA

1. Julio Cesar/https://www.biografiasyvidas.com/monografia/julio_cesar/
2. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID-19). Conferencia de prensa, 28 de febrero de 2020 [Internet]. [citado el 10 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-28feb2020.pdf?sfvrsn=13eeb6a4_2
3. Organización Mundial de la Salud. Discurso de apertura del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 - 11 de marzo de 2020 [Internet]. [citado el 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
4. Colarossi N. How long it took to develop 12 other vaccines in history. Business Insider [Internet]. 2020 [citado 2 mar 2022]. Disponible en: <https://tinyurl.com/3mkk4k4t>
<https://tinyurl.com/3mkk4k4t>
5. Ledford H. What the Moderna-NIH COVID vaccine patent fight means for research. *Nature*. 2021;600:200-201. doi: 10.1038/d41586-021-03535-x.
6. Janssen Biotech, Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. COVID- 19 Vaccine Ad26.COVS.2. VAC31518 (JNJ-78436735): Sponsor briefing document [Internet]. 26 Feb 2021 [citado 2 mar 2022]. Disponible en: <https://tinyurl.com/y5ewjzay>
<https://tinyurl.com/y5ewjzay>
7. Jiang Z, Wang X, Xia J. Considerations on the clinical development of COVID-19 vaccine from trial design perspectives. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:656-660.
8. Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines - and what it means for other diseases. *Nature*. 2021;589:16-18. doi: 10.1038/d41586-020-03626-1.
9. Frank RG, Dach L, Lurie N. It was the government that produced COVID-19 vaccine success. *Health Affairs*. 2021. doi: 10.1377/forefront.20210512.191448.
10. Antonio Ugalde, Fernando Hellmann, Nùria Homedes. Desigualdad en el acceso a las vacunas: el fracaso de la respuesta mundial a la pandemia de COVID-19. *Salud Colectiva*. 2022;18:e4190. doi: 10.18294/sc.2022.4190.
11. Aparición de los linajes ómicron BA.4 y BA.5 del SARS-CoV-2 en Sudáfrica. Tegally H., Moir M., Everatt J. *Nature*: l volumen 28, páginas1785-1790 (2022). <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01911-2>.
12. Ahmed SH, Waseem S, Shaikh TG, Qadir NA, Siddiqui SA, Ullah I, et al. SARS-CoV-2 vaccine-associated-tinnitus: A review. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;75:103293. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103293.
13. Teglia Osvaldo. COVID-19, el día después: dos escenarios posibles para el mundo en la post pandemia. <https://www.infobae.com/america/tendencias-america/2020/07/11/covid-19-el-dia-despues-dos-escenarios>. Infobae. 11 julio, 2020.