

De los Comités de Ética de la Investigación

Envites del primer ensayo clínico de desafío humano COVID-19

Por: Julio César Hernández Perera ^{id}, Dania Piñeiro Pérez ^{id}, Marcia Samada Suárez ^{id}.

Uno de los preceptos médicos que siempre se han tenido presente en la práctica médica asistencial es: «Primero no hacer daño». De igual manera, este siempre debe estar presente en todo ensayo clínico.

Por esta razón muchos pudieran considerar «a primera vista» que sería inadmisibles, por ejemplo, inyectar intencionalmente a una persona el virus del SARS-CoV-2 como parte de una investigación.

Sin embargo, recientemente agencias de noticias en el mundo se han hecho eco de un anuncio que asoma con titulares como este, aparecido en el blog de noticias en línea Science News: «El Reino Unido aprobó el primer ensayo de desafío humano COVID-19 del mundo. Infectará deliberadamente a las personas para averiguar cuánto coronavirus se necesita para enfermar a alguien».

Y efectivamente, la referencia hace alusión a un estudio planificado a iniciarse en el primer trimestre del año 2021 en esa nación europea. Un hecho que ha estado abarrotado de un sinnúmero de complejidades, discusiones y discrepancias, sobre todo, las empalmadas con el cumplimiento de los principios éticos que rigen la investigación en humanos.

Dos preguntas podrían saltar a simple vista: ¿Qué es un ensayo clínico de desafío? ¿Cómo estar de acuerdo en inocular en personas sanas el SARS-CoV-2, un patógeno relativamente nuevo, cuyas consecuencias a largo plazo se conocen parcialmente?

Esta investigación, descrita como el primer ensayo clínico de su tipo en el mundo relacionada con la COVID-19 recibió la aprobación por parte del Gobierno británico el pasado 17 de febrero del 2021.

Ensayo Clínico de desafío humano

Los estudios de provocación infecciosa — ensayos de desafío— en humanos implican la exposición deliberada de voluntarios humanos a agentes infecciosos.

Estos se han realizado por el hombre durante cientos de años y han aportado a la humanidad conocimientos científicos vitales

que han conducido a notorios progresos en el desarrollo de fármacos y vacunas contra enfermedades como la fiebre amarilla y el paludismo, e incluso abolir la viruela de la faz de Tierra.

Sin embargo, según los estándares actuales, estos ejemplos históricos se considerarían poco éticos: Solo el hecho de enfermar deliberadamente a una persona implica numerosos riesgos, motivo esencial de preocupaciones en el campo de la ética.

Por todo esto, como es de imaginar, son estudios poco habituales en la contemporaneidad.

Un hecho actual

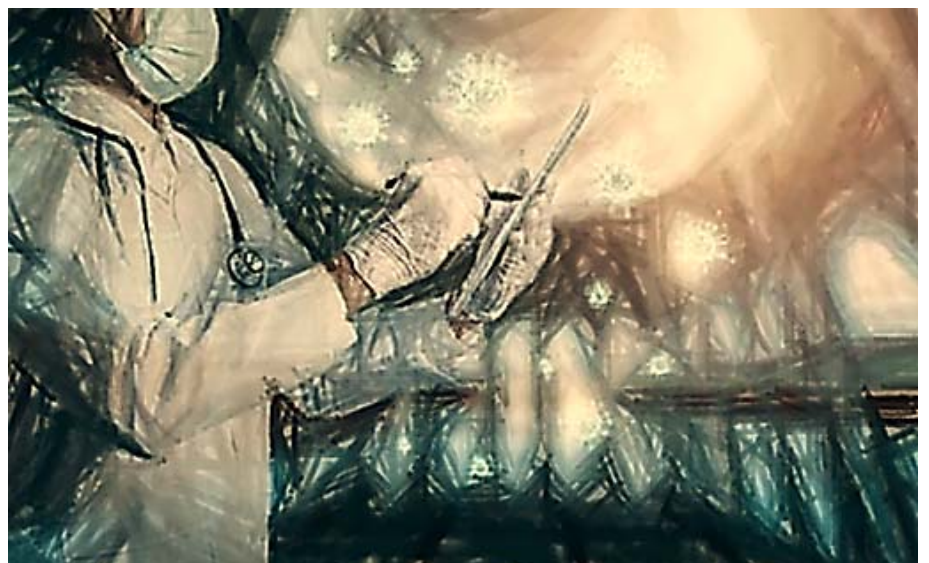
El pasado mes de julio del año 2020 investigadores del grupo de trabajo «Aceleración de Intervenciones Terapéuticas y Vacunas contra la Covid-19» (ACTIV, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, apuntaban categóricamente después de realizar múltiples debates y valoraciones conclusivas, que este tipo de ensayo clínico —de desafío humano— no aceleraría el desarrollo de una vacuna contra el nuevo coronavirus.

Los científicos que están contrarios al desarrollo de estos estudios aludían el riesgo que suponía la ausencia de un tratamiento eficaz para ayudar a las personas que se infectarían adrede en caso de que el candidato vacunal no surtiera ningún tipo de

efecto. Y es que la muerte de un paciente en uno de estos ensayos podría desatar una crisis de confianza dentro de la población a nivel global no solo en los ensayos clínicos del resto de candidatos vacunales, sino, en las vacunas en sí mismas.

La comunidad científica internacional ha trabajado y trabaja a contrarreloj para desarrollar una vacuna eficaz y segura en el menor tiempo posible. Los pronósticos más optimistas apuntaban a que contaríamos con una vacuna a principios del años 2021; un hecho que se cumplido. Pero incluso, el desarrollo de una vacuna efectiva es considerado por los científicos como el primer paso en el camino hacia el final de la peor pandemia que ha sufrido la humanidad en, al menos, el último siglo.

Una vez que se consigan varias vacunas efectivas y seguras el mundo se enfrentará al problema de la distribución: Solo habría que pensar en la forma de actuación de grandes potencias que iniciaron la compra de casi toda la capacidad de producción de algunas de estas vacunas desde que estaban aún en fases iniciales de investigación. Por eso, podemos aseverar que la pandemia no estará erradicada hasta que el conjunto global de la población cuente con inmunidad: Desafortunadamente, esta es una de las tantas pruebas que ponen en evidencia los obstáculos que se derivan como consecuencia de las brechas económicas que



existen entre los países del Primer y Tercer Mundo.

Estos últimos elementos han sido el motivo principal por el que muchos expertos consideran que los ensayos de desafío podrían tener efectos provechosos a la hora de optimar las vacunas que se consigan y conocer mejor cómo interactúa el virus con los seres humanos y comprender mejor cómo se comporta y desarrolla la respuesta inmunitaria. Pero estos expertos coinciden, además, en advertir que hasta que no se cuente con un tratamiento eficaz contra la COVID-19 estos ensayos deberán aguardar por los riesgos que implican.

Se debe destacar que a pesar de que los tiempos se están acortando dentro de lo posible y de que varias vacunas ya completaron las últimas fases decisivas de sus ensayos clínicos, el tiempo apremia debido a la velocidad con la que la segunda ola del SARS-CoV-2 ha empezado a golpear con virulencia a la población de varias naciones.

Es en este escenario que se ha puesto sobre la mesa en el Reino Unido la posibilidad de realizar un primer ensayo clínico de desafío humano. En este, los voluntarios son infectados deliberadamente con el SARS-CoV-2.

Por todos los trances y preocupaciones éticas es que antes de su puesta en marcha este estudio ha tenido que esperar a recibir una serie de aprobaciones éticas y de seguridad por parte de los reguladores británicos.

Detrás de la propuesta del primer ensayo clínico de desafío humano relacionado con la COVID-19 se encuentra el grupo farmacéutico británico Open Orphan a la par de la realización de negociaciones con el Ejecutivo del Gobierno del Reino Unido.

Los defensores de este ensayo han argumentado que se pueden realizar de forma segura y ética, y que se gane la balanza a favor del potencial para identificar rápidamente vacunas eficaces, contra los «bajos riesgos» a los que se exponen los participantes.

Obviamente, las cuestiones éticas en torno a los ensayos de provocación humana han sido el epicentro del análisis que darían la aprobación del estudio. Por eso, numerosos

especialistas en ética han intervenido en este tema, y aunque algunos no han estado de acuerdo, la mayoría ha admitido que este tipo de investigación en humanos realizados en voluntarios informados son éticos en las circunstancias actuales.

Se han hecho, incluso, apreciaciones comparativas que han servido a estos especialistas en ética como que la donación de órganos por voluntarios es una práctica aceptada, a pesar de un riesgo bajo pero definido de muerte o discapacidad, que es equivalente al riesgo de la COVID-19 en el grupo de voluntarios jóvenes y sanos.

Uno de los puntos más álgidos que es fuente de objeción es la ausencia de un medicamento de rescate fiable para el tratamiento de las formas graves de la COVID-19. Para mitigar las formas graves de la enfermedad, se ha propuesto el uso de remdesivir, el suero de convalecientes y el tratamiento esteroideo tan pronto como se



confirme una infección respiratoria baja; todo esto, a pesar de que hasta el presente no se dispone de una terapia totalmente efectiva.

Al limitar los estudios a voluntarios jóvenes (de 18 a 30 años) y sanos, los datos actuales sugieren un riesgo muy bajo de enfermedad grave. Por lo tanto, llevar a cabo el cumplimiento estricto de los criterios de selección y exclusión de los voluntarios es un elemento capital en este estudio.

Se ha señalado que los voluntarios que finalmente sean seleccionados recibirán un pago de unas 4 000 libras esterlinas (poco más de 5 000 dólares).

El diseño del estudio

El estudio está dirigido por Open Orphan y la compañía hVIVO, que ya han realizado otros ensayos de desafío con patógenos respiratorios. Se ejecutará en una unidad de

aislamiento de alto nivel del Royal Free Hospital, ubicado en el norte de Londres.

El objetivo es comprender mejor cómo reacciona el sistema inmunológico al coronavirus e identificar los factores que influyen en la forma de transmitir el virus, incluido el modo en que una persona infectada transmite partículas virales infecciosas al medio ambiente.

El Grupo de Trabajo de Vacunas contra la Covid-19 del Gobierno Británico ha acordado pagar a la compañía hasta 10 millones de libras esterlinas (alrededor de 13 millones de dólares) para su desarrollo con la posibilidad de contratar más adelante a la compañía para ejecutar otros estudios con el fin de probar distintas vacunas.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Atención Sanitario del Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés), responsable de la regulación de ensayos clínicos en nación europea, y un Comité de Revisión Ética de la Investigación independiente ya han emitido su valoración y aprobación a este estudio de desafío humano.

El ensayo inicial contará con un grupo estimado de entre 30 y 50 participantes. Solo podrán participar personas completamente sanas con edades comprendidas entre los 18 y los 30 años.

En el estudio inicial se le administrará a los voluntarios una dosis muy baja de una «cepa de desafío» del SARS-CoV-2 derivada del virus que circula actualmente y cultivada en condiciones muy estrictas. El virus que se empleará se produce en Great Ormond Street Hospital, Londres, en colaboración con la firma hVIVO.

Si ninguno o pocos de los participantes se infectan, los investigadores buscarán el permiso de una junta de monitorización de seguridad independiente hasta que los investigadores identifiquen una dosis que infecte a la mayoría de los expuestos.

Una vez identifica la dosis adecuada, serviría para la realización ulterior, por ejemplo, de otras pruebas de desafío que prueben una o varias vacunas, donde se puede prever, además, que algunos sujetos reciban un placebo en lugar de vacuna, un hecho que aseguraría la determinación real de la eficacia de dos o más vacunas de forma

simultánea y de esta forma acelerar el desarrollo de las que muestren buenos resultados.

A todo esto hay que añadir que en la actualidad se desarrollan más de 300 candidatos vacunales y los científicos no podrían realizar estudios de fase III convencionales a gran escala para todas ellas. Los estudios de desafío pueden priorizar las mejores vacunas candidatas para probar y demostrar la eficacia en los casos en que la transmisión es baja.

Estos estudios también pueden ser de suma utilidad para probar de manera eficaz el uso profiláctico de tratamientos como los anticuerpos monoclonales y el interferón.

Bibliografía

McPartlin SO, Morrison J, Rohrig A, Weijer C. Covid-19 vaccines: Should we allow human challenge studies to infect healthy volunteers with SARS-CoV-2? *BMJ* [Internet]. 9 de noviembre de 2020 [citado 24 de febrero de 2021];371:m4258. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4258>

Nguyen LC, Bakerlee CW, McKelvey TG, Rose SM, Norman AJ, Joseph N, et al. Evaluating use cases for human challenge trials in accelerating SARS-CoV-2 vaccine development. *Clin Infect Dis* [Internet]. 6 de julio de 2020 [citado 24 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454474/>

Rimmer A. Sixty seconds on... human challenge trials. *BMJ* [Internet]. 22 de febrero de 2021 [citado 24 de febrero de 2021];372:n515. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n515>

Lambert J. The U.K. approved the world's first COVID-19 human challenge trial [Internet]. *Science News*. 2021 [citado 24 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencenews.org/article/coronavirus-uk-first-human-challenge-trial-covid-19>

Expert Committee on Biological Standardization. Human Challenge Trials for Vaccine Development: regulatory considerations [Internet]. WHO Press; 2016 [citado 27 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Human_challenge_Trials_IK_final.pdf

Revisión

Develando la participación del tronco encefálico en el desarrollo de dificultad respiratoria en pacientes con la COVID-19

Por: **Julio César Hernández Perera** 

Muchos se han preguntado si la afección directa del sistema nervioso por el SARS-CoV-2 puede tener una participación como causa de muerte.

En este sentido, investigadores del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de Cuba, liderados por el profesor Calixto Machado, publicaron en la revista *Neurology India*, valoraciones relacionadas con la relación entre el neurotropismo del SARS-CoV-2 y el desarrollo de disfunción respiratoria en pacientes con la COVID-19.

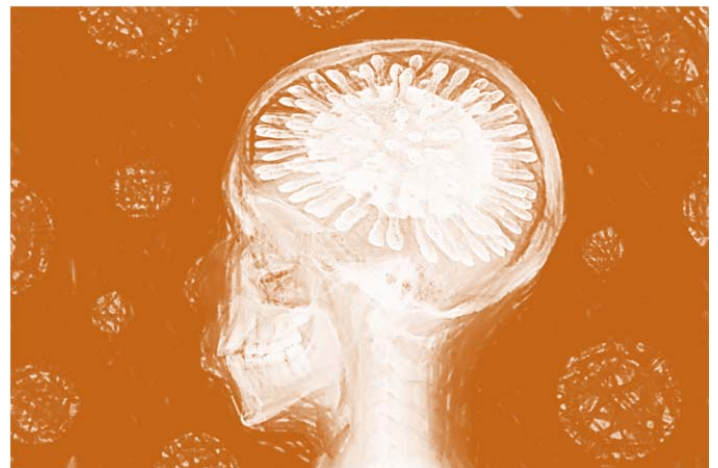
Informes previos han destacado como en pacientes y en modelos animales el coronavirus una de las estructuras cerebrales más afectadas directamente por el virus es el tronco encefálico. Por consiguiente, las evidencias apuntan a que la gravedad y el mal pronóstico de los casos con insuficiencia respiratoria aguda pueden estar relacionadas estrechamente con la afectación de esta parte del sistema nervioso central.

Cerca de la mitad de los casos ingresados en unidades de cuidados intensivos por la COVID-19 requieren ventilación mecánica poco tiempo después de su ingreso y se asocian a una muy elevada mortalidad.

Se ha señalado que el nuevo coronavirus infecta el sistema nervioso central a través del bulbo olfatorio, diseminándose desde los nervios olfatorios hasta el rinencéfalo y finalmente llegando al tallo cerebral a través de la diseminación transináptica. Por lo tanto, la infección por virus en el centro respiratorio puede dar como resultado un síndrome de dificultad respiratoria aguda grave en estos enfermos.

Varias investigaciones han apuntado que el SARS-CoV-2 invade el tronco del encéfalo en las primeras fases de la enfermedad, provocando insuficiencia respiratoria, incluso cuando la influencia hipoxémica no ha surtido efecto. Este daño a nivel del centro respiratorio afectan ineludiblemente la regulación de la respiración involuntaria, lo que lleva a un síndrome de dificultad respiratoria aguda refractario a los tratamientos, que es la principal causa de muerte en pacientes con Covid-19.

Una de las recomendaciones hechas en esta



publicación radican en la realización de exploraciones exhaustivas de los reflejos del tallo cerebral, incluso en pacientes asintomáticos, como potenciales evocados auditivos y somatosensoriales del tallo cerebral, electroencefalograma cuantitativo y Doppler transcraneal.

Bibliografía

Machado C, DeFina P, Chinchilla M, Machado Y, Machado Y. Brainstem Dysfunction in SARS-COV-2 Infection can be a Potential Cause of Respiratory Distress. *Neurol India* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 22 de febrero de 2021];68(5):989-93. Disponible en: <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2020;volume=68;issue=5;page=989;epage=993;aulast=Machado>