

# La liebre y la tortuga: una fábula aleccionadora

19/05/2020

El editorial del editor en jefe de la revista *Vaccine* y miembro del *Mayo Vaccine Research Group*, Gregory Poland, en el que recurre a la fábula de Esopo para llamar la atención de que una carrera en la consecución de una vacuna frente al SARS-CoV-2 no siempre la ganará el más rápido.

Inmediatamente después de que la República Popular China comunicase al mundo la aparición de un *cluster* de una enfermedad respiratoria grave en Wuhan y de que en pocos días se identificase el virus responsable, se puso en marcha una frenética carrera para conseguir una vacuna. No cabe ninguna duda de que es imperativo disponer de una frente a este u otro coronavirus futuro para responder en tiempo a brotes epidémicos e incluso a otras pandemias. Lo verdaderamente alarmante surge cuando los científicos prometen la disponibilidad de una vacuna en unos pocos meses, y esa promesa comienza a circular en los medios a la velocidad del propio virus.

El desarrollo de una vacuna es largo y tiene una vertiente científica y otra regulatoria que están fundamentadas en la ciencia y en una historia de éxitos y de fracasos. Este diseño maximizaría las probabilidades de su seguridad y efectividad al garantizar que los datos generados son robustos y que se han interpretado correctamente para poder utilizarla a escala poblacional. Quizás la vacuna que menor tiempo de desarrollo ha tenido fue la del virus Ebola donde transcurrieron seis años desde la aparición del primer caso hasta que se autorizó su uso. Otra vacuna, la de la pandemia gripal A/H1N1pdm09, llevó seis meses pero se trataba de una vacuna de la que la industria farmacéutica tenía décadas de experiencia en su producción masiva y en los cambios anuales de cepa. Incluso

así, surgieron muchas voces en la población sobre su carácter experimental y poco ensayada. Y este hecho es de capital importancia ya que la percepción es muy importante en términos de captación-coberturas.

¿Qué es lo que la historia nos enseña en relación al desarrollo de vacunas? Básicamente cinco cosas:

. Espera lo inesperado. La investigación en ocasiones no es lineal y a menudo presenta problemas y barreras no previstas. En el desarrollo de una vacuna solo tenemos que echar la vista atrás unas pocas décadas para recordar algunas vacunas “fallidas” como las inactivadas del sarampión y del virus respiratorio sincitial que dieron lugar a un cuadro de “*Antibody Dependent Enhancement*” al contactar con el virus salvaje tras la vacunación. Más recientemente, algo similar ha ocurrido con una vacuna atenuada frente al Dengue a pesar de los años empleados en su desarrollo y de los cuidadosos estudios de fase I a III.

. Los virus ARN acumulan mutaciones que pueden, en ocasiones, obviar la inmunidad inducida por la vacuna. Por ejemplo, las mutaciones anuales del virus de la gripe.

. “Amplia inmunogenicidad”. Dado que es un virus ARN, piensa el autor que es un asunto crítico el que la vacuna incluya más de un antígeno. Aunque no se ha caracterizado su significado, ya se ha identificado al menos una mutación en el *receptor binding domain*, RBD, del gen de la espícula S. Podrían ocurrir más mutaciones en el virus que pudiesen dar lugar a que en el futuro perdiesen toda la efectividad o incluso a fenómenos del “pecado original antigénico”. Las vacunas que incluyan otros antígenos relevantes del SARS-CoV-2 pueden reducir considerablemente este riesgo.

. Las decisiones deben tomarse a la vista de cuantos datos de la seguridad tenemos que reunir antes de iniciar los ensayos en humanos. Las novedosas vacunas -nuevos antígenos, nuevas

plataformas, con adyuvantes e inmunoestimulantes- que se encuentran en el *pipeline* no deberían pasar a la fase I sin haber completado y evaluado en modelos animales los estudios más exhaustivos de seguridad, toxicidad e inmunogenicidad. Utilizar modelos animales irrelevantes o una única especie animal, evitando los estudios en primates no humanos, es transferir el riesgo desde los animales al humano en aras de acelerar el desarrollo.

. Los *challenges* humanos. Los aspectos éticos de esta cuestión deben priorizarse sobre otros. Ponerlos en marcha para acelerar la disponibilidad de una vacuna precisa de una discusión exhaustiva y de consultas éticas.

Los estudios apresurados presuponen evidencias de seguridad, eficacia y beneficios. Estos fundamentales atributos de una vacuna nunca deben suponerse. Es más, la carga de la prueba recae en el fabricante que debe demostrar que las presuposiciones están justificadas.

El Dr. Poland concluye su editorial mostrándose de acuerdo en que con los conocimientos actuales y la gravedad del COVID-19, se precisa con urgencia una vacuna que haya demostrado seguridad y eficacia en estudios de la suficiente potencia. La extraordinaria situación histórica generada por la pandemia se podría aprovechar para desarrollar una nueva “guía” que aborde como desarrollar nuevas vacunas frente a patógenos emergentes en el contexto de epidemias y pandemias. La ciencia moderna tiene la capacidad de desarrollar vacunas candidatas con rapidez, pero la sabiduría reside en prestar atención a las muchas lecciones del pasado...incluida la de la liebre y la tortuga.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

