



Problemas bioéticos en la investigación de nuevas vacunas: ¿obedecen a razones de salud pública?

Bioethical problems in researching new vaccines:
Do they respond to public health reasons?

Tealdi, Juan Carlos¹

¹Médico. Director, Programa de Bioética, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
juancarlostaldi@gmail.com

RESUMEN Los problemas éticos de las investigaciones sobre vacunas han crecido en las últimas décadas en frecuencia y magnitud debido a la posición dominante de la industria farmacéutica en el desarrollo de esos estudios. Las tradicionales cuestiones de seguridad y eficacia se han visto agravadas por el conflicto de intereses introducido por la competencia comercial en un mercado a escala global de miles de millones de dólares. La integridad profesional de los investigadores, la responsabilidad moral de los patrocinadores, y la regulación y control por parte de los Estados nacionales, se muestra cuestionada en varios ejemplos. Los resultados de estos cambios son las amenazas a la protección de los derechos de las personas incluidas en estas investigaciones y el discutible progreso que resulta para la salud pública.

PALABRAS CLAVES Investigación; Vacunas; Bioética; Salud Pública; Industria Farmacéutica.

ABSTRACT The ethical problems in vaccine research have grown in frequency and magnitude in last decades, due to the dominant place of the pharmaceutical industry in the development of such studies. Traditional issues of security and efficacy have been aggravated by the conflicts of interests introduced by commercial competition in a global market worth billions of dollars. We present here a few examples in which the professional integrity of researchers, the moral responsibility of sponsors, and the public regulation and control by national States are put into question. The consequences of these changes represent serious threats to the rights of people included in these studies as well as disputable progress for public health.

KEY WORDS Research; Vaccines; Bioethics; Public Health; Drug Industry.

INTRODUCCIÓN

La investigación de vacunas ha dado lugar a uno de los mayores progresos en la historia de la salud pública pero, en la actualidad, estas investigaciones presentan un estatuto moral ambiguo cuando las consideramos desde un enfoque de bioética y derechos humanos. Esta ambigüedad es el resultado de la confusa y frecuente interrelación que existe, en estos estudios, entre la búsqueda de beneficios del progreso científico, los intereses comerciales, y las serias amenazas a la protección de los derechos y libertades fundamentales de las personas. Si bien esta ambigüedad puede ser considerada como una característica del momento actual de desarrollo de las investigaciones en medicina y ciencias de la vida, lo que agrava muy especialmente a los problemas bioéticos que se presentan con las vacunas es la magnitud de su escala, medida en las poblaciones a las que pueden ir dirigidas. Un claro ejemplo de esa magnitud fue la pandemia mundial de gripe A (H1N1), declarada por la Organización Mundial de la Salud el 11 de junio de 2009, que fue acompañada al día siguiente por el anuncio del grupo farmacéutico Novartis de haber obtenido un primer lote de vacunas sobre las que ya venían investigando.

LA PROBLEMATIZACIÓN ÉTICA DE LAS INVESTIGACIONES SOBRE VACUNAS

Ya desde sus orígenes y a lo largo de su desarrollo, la historia de la investigación de vacunas ha presentado serios problemas éticos pero, en las últimas décadas, el protagonismo creciente de la industria farmacéutica en las investigaciones de vacunas ha potenciado la problematización ética de esas investigaciones, vistas a la luz de los intereses económicos de mercado, el análisis costo-beneficio, los conflictos de intereses y el fraude.

Problemas de eficacia

La eficacia de la vacunación masiva ha llevado a la erradicación de la viruela y casi ha hecho lo mismo con la poliomielitis. No obstante

estos y otros avances, una enfermedad como el sarampión es una de las principales causas de muerte entre los niños, a pesar de que hay una vacuna segura y eficaz para prevenirlo. Es verdad que la vacunación ha proporcionado grandes beneficios de salud pública en la prevención del sarampión, reduciendo la mortalidad mundial por esta causa en un 78% entre 2000 y 2012. En el año 2012 hubo 122.000 muertes por sarampión en el mundo; pero en el año 2000 habían sido 562.000. En 1980, antes del uso generalizado de la vacunación, la cifra mundial de muertes había sido de 2,6 millones. Sin embargo, más del 95% de las muertes actuales por sarampión se registran en países de bajos ingresos con infraestructura sanitaria deficiente (1). Esta discordancia entre la disponibilidad global de vacunas eficaces obtenidas por investigación y el acceso universal a ese beneficio del progreso científico obliga a pensar las investigaciones en la perspectiva ética de un proceso que no se reduce solo a la evidencia de efectividad biológica o clínica, sino también, e indisolublemente, a las evidencias de su efectividad sanitaria medida tanto en cifras totales de morbimortalidad como en los datos desagregados según grupos socioeconómicos para poder hablar en términos de equidad.

Si bien en los enfoques de salud pública desarrollados desde el siglo XIX hasta la década de 1980, el lugar de los Estados como agentes responsables de la concordancia entre el progreso científico por las investigaciones y la efectividad en salud pública fue protagónico y casi exclusivo; en las últimas décadas –con la expansión del mercado de las vacunas, la competencia entre distintos productores de la industria farmacéutica y biotecnológica, el alto costo de los nuevos hallazgos, las transformaciones políticas del neoliberalismo, y la conformación de un complejo político-industrial-académico– las investigaciones de vacunas presentan serios problemas éticos ligados no solo a la eficacia biológica, sino también a su eficacia social, en relación con los progresos que se registran o no en una mayor equidad en el acceso. A modo de ejemplo y respecto de la vacuna contra meningitis (serogrupo B) que trataremos más adelante, las autoridades españolas pertinentes decían en 2013:

Teniendo en cuenta la información disponible y la situación epidemiológica, en el momento

actual no se considera justificada la inclusión de esta vacuna en el calendario sistemático de vacunaciones. Se recomienda proseguir con la evaluación de la vacuna una vez que se disponga de información clave relativa, particularmente, a la protección clínica en regiones geográficas o países de nuestro entorno, así como de un sistema de seguimiento por laboratorio para conocer la efectividad de la vacunación y la evolución de las poblaciones de *N. meningitidis*. Las autoridades sanitarias valorarán la utilización de la vacuna en situaciones de brotes y casos aislados de enfermedad meningocócica por el serogrupo B. (2 p.5)

Problemas de seguridad

Algunas personas creen que las vacunas causan autismo o trastorno de hiperactividad y déficit de atención. El thiomersal, derivado del mercurio y usado como conservante de vacunas desde 1930, fue objetado por supuesta inducción de autismo y otros trastornos, y un artículo de Wakefield en *The Lancet* (3) profundizó la polémica. Pero al revisar el tema, no se encontraron evidencias de toxicidad, Wakefield fue acusado por el General Medical Council del Reino Unido de violar exigencias éticas, se suspendió su matrícula y, en 2010, la revista *The Lancet* se retractó por haber publicado ese trabajo y lo retiró. Algunos padres, asimismo, han mostrado su preocupación acerca de que sus hijos pudieran contraer infección por algunas vacunas como la triple viral, la de la varicela, o la vacuna antigripal en aerosol nasal, pero se ha observado que sin un sistema inmunitario debilitado, esto es muy poco probable. Distinto es el caso, sin embargo, de la vacunación durante el embarazo, ya que esas mismas vacunas pueden ser muy peligrosas para el feto.

También se ha preguntado si son inocuas las vacunas antipandémicas, aunque en relación con la pandemia de gripe A (H1N1) de 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) respondió diciendo que las vacunas antipandémicas son tan inocuas como las estacionales (4). Sin embargo, ese mismo año, Diane Harper, la investigadora principal en el desarrollo de las vacunas Gardasil (Merck Sharp & Dohme) y Cervarix (GlaxoSmithKline) del virus del papiloma

humano (VPH), cuestionó la seguridad y efectividad de estas vacunas, propuestas a escala global (5), y sostuvo que aunque la vacuna se indicaba desde los nueve años en adelante, todos los ensayos habían sido realizados en niñas de 15 y más años (6). Desde entonces, 15.037 niñas reportaron eventos adversos del Gardasil solo al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Harper afirmó que más de 70 niñas jóvenes y saludables habían muerto por una reacción neurológica ocurrida poco después de haber recibido Gardasil (7), que el Papanicolau solo prevenía más cáncer que las vacunas solas y que, en casos de exposición al VPH-16 y VPH-18 antes de la inyección, Gardasil aumentaba un 45% el riesgo de lesiones precancerosas. Los eventos adversos relacionados con las dos vacunas incluían muertes, convulsiones, parestesias, parálisis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, parálisis facial, síndrome de fatiga crónica, anafilaxia, desórdenes autoinmunes, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y cáncer cervical. En 2011 y 2012, Tomljenovic y Shaw criticaron las vacunas contra el VPH al mostrar que su eficacia no había sido demostrada y que hacían falta más datos sobre seguridad. De acuerdo a esos informes, la inmunización mundial contra el VPH no resultaba justificada en términos de viabilidad económica y beneficios a largo plazo (8-10).

Relación costo-beneficio, intereses económicos y bien común

El volumen de beneficios y la competencia en el mercado de las vacunas comenzaron a crecer fuertemente en lo que va de este nuevo siglo. Vacunas como la antineumocócica Prevnar (Wyeth-Pfizer), y las ya mencionadas Gardasil (Merck S&D) y Cervarix (GlaxoSmithKline) contra el VPH, entre otras, son muy costosas y cada una de ellas genera beneficios de ventas anuales mayores a mil millones de dólares. El costo total del paquete básico de vacunas se ha disparado en la última década, pasando de un euro contra seis enfermedades en 2001, a casi 29 euros para 11 vacunas en 2011. Este incremento supone un aumento del 2.700%, y el 70% del precio se lo llevan las dos vacunas más nuevas: la antineumocócica conjugada (Prevnar 13 de Pfizer) y la vacuna contra

el rotavirus (Rotarix de GlaxoSmithKline, y Rotateq de Sanofi-Aventis-Pasteur). Prevnar tuvo ventas en 2012 por 2.831 millones de euros. Es por eso que se ha preguntado: ¿cuál ha sido el costo de la llamada “década de las vacunas”?, ¿qué relación guarda con las nuevas investigaciones?, y ¿hasta dónde se utilizan los beneficios tan elevados de las ventas de vacunas para instalar en la opinión pública la idea de su seguridad?

A la vez que crecía el costo y los intereses económicos en el mercado de las vacunas, se denunciaban serios conflictos de intereses relacionados con ello. En el año 2008, el Premio Nobel de Medicina le fue otorgado al virólogo alemán Harald Zur Hausen por descubrir que el VPH provoca cáncer de útero. Ese mismo año, se decidió la vacunación masiva. En el jurado había dos personas relacionadas con el laboratorio sueco-británico AstraZeneca: Bertil Fredholm, presidente del comité del Nobel de Medicina, y Bo Angelin. Fredholm trabajó como consultor para AstraZeneca en el 2006, y Angelin era miembro del consejo de la multinacional (11). AstraZeneca era la propietaria, desde 2007, de la empresa MedImmune, dueña de la técnica para obtener las partículas para fabricar las dos primeras vacunas contra el VPH. Merck S&D y GlaxoSmithKline pagaban patentes a MedImmune. AstraZeneca era uno de los principales patrocinadores de dos filiales de la Fundación Nobel: Nobel Media y Nobel Web. Ante esta situación, el fiscal jefe de la Agencia Nacional contra la Corrupción de Suecia, decidió investigar los hechos por “posible soborno y corrupción” (12).

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA: INVESTIGACIONES NO ÉTICAS EN ARGENTINA

El uso de recursos públicos para intereses privados

En septiembre de 2006, la Municipalidad de la ciudad de Córdoba hizo públicos los contenidos del sumario administrativo realizado a profesionales municipales por la utilización de recursos del Estado con el fin de realizar investigaciones privadas pertenecientes a la industria farmacéutica. Se trataba, específicamente, de

investigaciones de una vacuna antineumocócica, iniciada años antes y patrocinada por el laboratorio GlaxoSmithKline, y de otro estudio de una vacuna contra rotavirus patrocinada por el mismo laboratorio sobre 330 niños menores de un año, a realizarse en otra ciudad de la provincia. El investigador principal era entonces médico municipal, jefe del Departamento de Pediatría en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad en el que se realizarían las investigaciones y, a la vez, responsable del Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados en Pediatría, organización no gubernamental privada que llevaría adelante el proyecto en dicho hospital. El mismo investigador principal había integrado, además, el Comité de Docencia del Hospital que había dado su aprobación a la realización del protocolo en la institución. Esa triple pertenencia, asociada al desarrollo de proyectos patrocinados por la industria farmacéutica, fue cuestionada por su conflicto de intereses, y quedó comprobada la existencia de remuneración a agentes municipales para llevar a cabo las tareas propias de la investigación y realizadas para terceros –la industria farmacéutica–, utilizando infraestructura, horas profesionales e insumos municipales. Más de 2.000 niños, de un total estimado de 20.000, habían sido incorporados en diversas investigaciones en ese hospital y sus centros periféricos, incluyendo la de la vacuna antineumocócica. La Municipalidad terminó despidiendo a cuatro empleados y sancionando a otros ocho (13). Aunque las investigaciones fueron suspendidas, el investigador principal renunció a su cargo público para acogerse a la jubilación ordinaria.

Conflicto de intereses y grupos doblemente vulnerables

En agosto de 2005, un año antes del sumario administrativo realizado en Córdoba, el mismo investigador principal con otros investigadores anunciaban el próximo desarrollo en las provincias de Santiago del Estero, San Juan y Mendoza, de un ensayo clínico con una vacuna contra el neumococo para prevenir neumonías y otitis media, patrocinado por el laboratorio GlaxoSmithKline. El investigador que resultaría sancionado en Córdoba era el mismo que coordinaba el desarrollo del

estudio en las distintas provincias. Un médico pediatra del comité de ética del Hospital de Niños de Santiago del Estero –hoy Centro Provincial de Salud Infantil (CEPSI)–, establecimiento que se proponía como centro principal y coordinador de las Unidades Primarias de Atención Sanitaria (UPAS) para incluir niños en la investigación, puso en evidencia las objeciones del comité hospitalario de ética, pero la investigación fue igualmente realizada. Uno de los investigadores principales era hermano del ministro de Salud de la provincia quien, a su vez, había declarado el especial interés de esa investigación para el Estado provincial. Así, el estudio *Clinical Otitis Media & Pneumonia Study* (COMPAS), de una vacuna antineumocócica conjugada 10-valente, fue realizado en 14.000 niños de las provincias mencionadas. Una investigación llevada a cabo por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT), como organismo regulador, detectó irregularidades en el procedimiento de selección e ingreso de algunos participantes relacionadas con fallas en el procedimiento de obtención del consentimiento informado dado por los padres (muchos de ellos eran analfabetos y no lo habían comprendido), así como el incumplimiento en los criterios de inclusión de los participantes (relacionados con la edad, enfermedades intercurrentes y otras cuestiones). La ANMAT sustanció un sumario que concluyó imponiendo una multa al laboratorio GlaxoSmithKline, al investigador coordinador y al investigador principal (14). Esta sanción fue apelada judicialmente, pero el tribunal correspondiente entendió que la infracción cometida había sido “muy grave”, dado que los investigadores no habían llevado a cabo la investigación de acuerdo al protocolo ni habían realizado adecuadamente el consentimiento informado, y todo ello estaba especialmente agravado ante la “doble vulnerabilidad” de los niños incluidos, tanto por su temprana edad como por su condición socioeconómica (la mayoría de ellos eran de familias pobres). Y dejó firme la sanción de la autoridad administrativa (15). El estudio puso en evidencia, además, la estrategia de investigadores y patrocinadores de migración entre provincias para facilitar la inclusión de niños a las investigaciones.

Riesgos y beneficios

A finales del año 2013, el laboratorio Novartis propuso realizar en Argentina un estudio fase III para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna meningocócica del grupo B de dicho laboratorio, administrada de manera concomitante a lactantes sanos con la vacuna conjugada MenACWY del mismo laboratorio. El objetivo principal era evaluar la no inferioridad inmunológica de rMenB + OMV NZ (Bexsero) y MenACWY (Menveo) en administración simultánea, en comparación con cada una de esas vacunas administradas individualmente a lactantes sanos a los 3, 5, 7 y 13 meses de edad. El 14 de enero de 2013, el Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de la European Medicines Agency había concedido una autorización de comercialización para el uso de Bexsero en individuos de dos meses de edad en adelante (16). Los datos de los estudios clínicos conducidos en varias categorías de edad mostraban que la vacuna era *generalmente* bien tolerada e inmunogénica cuando se administraba con diversos antígenos de vacunas, incluyendo difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTaP). El estudio proponía incluir 750 lactantes sanos divididos en tres grupos de 250 cada uno que recibirían la vacuna Bexsero más la Menveo, la Bexsero sola, o la Menveo sola. En Argentina, la vacuna Menveo estaba aprobada por la ANMAT (17), pero la Bexsero no (18).

Para los lactantes que participaran, hasta no concluir el estudio habría incertidumbre sobre la eficacia inmunológica y la seguridad propia de la suma de las dos vacunas, y también de su eficacia y seguridad, dada su intercalación con el calendario oficial de vacunaciones. Para intentar salvar esta objeción, el protocolo pedía dejar pasar un período de ventana de 15 días antes y después del tratamiento experimental, entre la administración de las vacunas rutinarias y la administración de las vacunas del estudio clínico, a fin de minimizar cualquier reactividad concomitante. Pero el estudio no podía proponer y aun menos garantizar beneficio individual para los participantes, y tampoco presuponer o garantizar la no existencia de riesgos, en especial, si Bexsero se administraba con vacuna triple *celular* en lugar de vacuna triple *acelular*, ya que el uso concomitante de Bexsero con la vacuna triple de células enteras no se

había investigado en estudios clínicos debido a la alta incidencia conocida de fiebre y otros efectos secundarios como convulsiones febriles y el episodio hipotónico-hiporreactivo (HHE) atribuidos al componente de la tos ferina de células enteras. Sin embargo, en Argentina, las tres primeras dosis (2, 4 y 6 meses de edad), el primer refuerzo (12 meses) y el segundo refuerzo (5-6 años) de vacuna para la tos ferina eran de células enteras. Por eso, los lactantes incorporados en la Argentina quedarían expuestos a los riesgos conocidos de fiebre, a convulsiones febriles, al HHE, y a otros posibles riesgos desconocidos. Atendiendo a esa objeción, el estudio proponía investigar estos riesgos y, para hacerlo, se instruiría a los padres para llenar una tarjeta diaria que describiera efectos locales y sistémicos, incluyendo cualquier evento adverso serio.

Con relación a los beneficios, el estudio no tenía previstos cambios en la estrategia de vacunación para aquellos lactantes incluidos en un grupo que, frente a datos epidemiológicos locales específicos –como la aparición de un mayor número de casos de infección por los serogrupos B o W135– no recibieran en el estudio la vacuna para ese serotipo prevalente. Tampoco se consideraba cómo actuar con el calendario de vacunación propuesto por el estudio si el niño se retrasaba en el cumplimiento del calendario nacional de vacunación, ni se establecía cómo actuar frente a un lactante prematuro, ni se lo consideraba como criterio de exclusión. Y si bien se definía como criterio de exclusión al contacto doméstico con individuo colonizado documentado bacteriológicamente, no se especificaba si debían buscarse portadores en forma sistemática entre los convivientes. Tampoco se definían con claridad los estándares que deberían solicitarse a cada centro participante para garantizar la adecuada conservación de la vacuna. El estudio señalaba que, si el padre o tutor legal era incapaz de leer y escribir, una persona ajena al estudio funcionaría como testigo imparcial durante la lectura y la firma del consentimiento informado, pero no se especificaba cómo se debía hacer en ese caso para el llenado diario de la tarjeta de control de eventos adversos. Por otro lado, el hecho de que pudiera haber padres o tutores con diferentes niveles de instrucción y distinto nivel de alarma podía hacer que resultara problemático el llenado de la tarjeta para el registro de los efectos adversos relacionados con la vacuna.

En España, el informe antes citado de junio de 2013 del Ministerio de Sanidad había afirmado:

En estos momentos se desconoce la efectividad de la vacuna, la persistencia de los niveles protectores de anticuerpos a medio y largo plazo y su trascendencia en la práctica clínica. En cuanto a la seguridad, se ha observado una alta proporción de reacciones locales y fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en lactantes vacunados, sobre todo cuando se administra concomitantemente con otras vacunas del calendario. No se dispone de información sobre la eficacia y seguridad en inmunodeprimidos y otros grupos de población especialmente vulnerables. (2 p.5)

La propuesta de investigación en Argentina no tenía en cuenta ese precedente, ni ese informe figuraba en la bibliografía aportada o considerada por el investigador y patrocinador. De allí que, si bien los datos epidemiológicos mostraban la necesidad de contar con una vacuna quíntuple anti-meningocócica para dar respuesta preventiva a los serotipos B y A-C-Y-W135, el estudio propuesto no resultaba éticamente aceptable en términos de seguridad, eficacia, riesgo/beneficio y responsabilidad en el respeto de los derechos de los niños a incluir.

GLOBALIZACIÓN DE INTERESES Y SOBERANÍA EN SALUD PÚBLICA

Una investigación transnacional sobre vacunas de hepatitis B en neonatos

En marzo de 2004, y junto a las investigaciones de las provincias de Córdoba y Santiago del Estero que fueron finalmente sancionadas, el mismo investigador que las había encabezado propuso llevar a cabo, en el Hospital Materno Neonatal de Córdoba, el “Estudio fase II de inmunogenicidad de una vacuna combinada DtaP-IPV-HB-PRP-T, comparada con Pentaxim, y Engerix B Pediátrico, a los 2, 4, y 6 meses de edad en niños argentinos sanos”, patrocinado por el laboratorio Aventis-Pasteur. El estudio proponía la comparación en 624 niños sanos, de una vacuna hexavalente (contra difteria, tétanos, pertussis, hepatitis B, poliomiéлитis y *Haemophilus influenzae* tipo b) de

Aventis-Pasteur, para demostrar su no inferioridad respecto a la combinación de una vacuna pentavalente DtaP-IPV//PRP ~ T (contra difteria, tétanos, pertussis, poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo b) de Aventis-Pasteur, más una vacuna monovalente (contra hepatitis B) de GlaxoSmithKline. Esta última combinación era el estándar nacional de vacunación. El fundamento para desarrollar la nueva vacuna, se decía, era proponer a los países de América Latina, Medio Oriente y Asia, una vacuna que redujera la cantidad de inyecciones a una, brindando la misma eficacia para la prevención de las seis enfermedades a las que estaba destinada. Por su gravedad, este caso merece ser analizado más extensamente.

El calendario oficial de vacunaciones en la Argentina establecía que la primera dosis de vacunación contra hepatitis B debía administrarse al nacimiento y el protocolo proponía administrar la primera dosis contra hepatitis B a los dos meses de edad (incorporando niños de 50 a 70 días de edad). En el estudio propuesto se pretendió salvar esa modificación del calendario diciendo que una encuesta seroepidemiológica realizada en Argentina, en la población general, había demostrado que el 98% de las personas analizadas no presentaban antígenos contra la hepatitis B, por lo que se podía demorar la primera inyección de la vacuna contra la hepatitis B y aplicarla a los dos meses de edad en vez de al nacer. Sin embargo, la única referencia bibliográfica aportada era de bajo nivel de evidencia, ya que los datos de la muestra de 1.454 casos estudiados en ella, habían sido tomados de tan solo tres hospitales públicos de dos ciudades en Argentina: Buenos Aires y Córdoba. Y una de las autoras de la publicación pertenecía al laboratorio SmithKline Beecham, productor de la vacuna Engerix B (19).

Los criterios de inclusión del protocolo establecían que los niños fueran de madre negativa al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), lo que debería ser evaluado durante el último trimestre de embarazo, con lo cual se afirmaba que no habría riesgo de que el recién nacido contrajera la hepatitis B y podría ser vacunado a los dos meses. En caso de que las madres resultaran positivas para el antígeno de la hepatitis B, se procedería a la vacunación de los neonatos al nacer. En ese sentido, en el consentimiento informado se afirmaba que la aplicación de la primera dosis

de vacuna contra la hepatitis tenía el fin de evitar la transmisión del virus de la hepatitis B de una madre portadora del virus a su hijo/a en el momento del parto o en los días posteriores, ya que la transmisión del virus *solo* podía producirse si la madre era portadora del virus. Como veremos a continuación esa información no era correcta.

En Francia, país de origen del patrocinante del estudio, la inmunización de los recién nacidos debía realizarse sistemáticamente cada vez que el estudio obligatorio del antígeno de la hepatitis B en las madres al sexto mes de embarazo resultara positivo, y la vacunación debía comenzar el día del nacimiento acompañada de una inyección de 100 UI de inmunoglobulina anti-HBs. Sin embargo, la eficacia de la inmunogenicidad producida por la vacuna no era total: del 10% al 15% de los recién nacidos de madres positivas para el antígeno de la hepatitis B aparecían infectados. La causa podía estar en una tolerancia inmunitaria inducida en modo intrauterino. Además, el modo de contaminación por el virus de la hepatitis B permanecía desconocido en aproximadamente el 30% de los casos. Es por eso que la información del consentimiento resultaba contraria a las evidencias disponibles sobre la transmisión de la hepatitis B y a las políticas públicas de vacunación al nacer derivadas de esas evidencias. Esto tiene importancia clínica, pues el pasaje a la cronicidad de la infección aguda de hepatitis B, aunque observable del 5% al 10% de los adultos, resultaba más frecuente en los inmunodeprimidos y en los niños menores de 4 años (30%), y era casi sistemática en el recién nacido infectado al nacer. Las recomendaciones de la OMS y la política de vacunaciones de Argentina sobre la aplicación de la hepatitis B al nacer se dirigían precisamente a la prevención de estas complicaciones graves y a la reducción del número de portadores del HBsAg, y el pasaje a la forma crónica de la enfermedad en los niños menores de 4 años era un dato esencial para el diseño de una política pública de vacunación contra la hepatitis B.

En 1992, la OMS había recomendado que la vacunación contra hepatitis B se introdujera en todos los países lo antes posible tras el nacimiento (20). Según ese organismo internacional, y a diferencia de la encuesta mencionada en el protocolo, la Argentina se encontraba entre los países con mediana prevalencia de hepatitis B (entre el 2% y

el 7%) y, tanto en los países con una epidemia viral de mediana prevalencia como en los de baja prevalencia (menos del 2%), la vacunación de rutina contra la hepatitis B era de alta prioridad. Esto era así porque una alta proporción de infecciones crónicas en estos países eran adquiridas durante la niñez, y la mayoría de estas infecciones ocurrían en niños de madres que no estaban infectadas con el virus de la hepatitis B. Esas infecciones no eran prevenibles por servicios de prevención perinatal de la hepatitis B que analizaran el antígeno HBsAg en las mujeres embarazadas y proveyeran inmunización posterior a los niños de madres HBsAg positivas. Es por eso que la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B, en todos los recién nacidos, se inició en Argentina por la Resolución 940/00 del Ministerio de Salud, a partir del 1 de noviembre del año 2000, como primer paso de una estrategia más amplia. La inmunización universal de los recién nacidos fue considerada la única manera de que la enfermedad pudiera ser controlada a largo plazo.

Francia formaba parte de los países con baja prevalencia de hepatitis B. La tasa de portadores del antígeno HBs de la hepatitis era del 0,1 al 0,2% en los donantes de sangre, del 0,2% en los jóvenes reclutados en el servicio nacional, y del 1% entre las mujeres embarazadas (21-23). El estudio del antígeno HBs de la hepatitis al sexto mes de embarazo era obligatorio desde el 14 de febrero de 1992 para prevenir la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B, a través de la inmunización pasiva-activa de los recién nacidos cuando la madre era portadora del antígeno HBs de la hepatitis. La hepatitis B fue incluida en la lista de enfermedades de declaración obligatoria en 1999 (24), y se hizo efectiva después de febrero de 2003. En septiembre de 2003, la Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) y el Institut National de la Santé et de la Recherche (INSERM) organizaron una reunión de consenso sobre la vacunación de la hepatitis B (25). La vacunación pasó entonces a recomendarse a partir de los dos meses de edad, salvo para los niños nacidos de madres con antígeno HBs positivos, a los que se debía vacunar de modo imperativo al nacimiento, asociando la administración de inmunoglobulinas anti-HBs. Sin embargo, para aquellos lactantes cuyos padres prefirieran que la vacunación contra la hepatitis B se realizara al mismo tiempo que las otras vacunas y por una sola

inyección (su consulta a los padres era obligatoria), se podían utilizar las vacunas combinadas hexavalentes contra la difteria, tétanos, coqueluche, polio, *Haemophilus influenzae* y hepatitis B (26).

Aunque los esquemas de vacunación para hepatitis B eran muy flexibles, en orden a prevenir la *transmisión perinatal* del virus de la hepatitis B de la madre al niño, la primera dosis de vacuna de la hepatitis B había que darla tan pronto como fuera posible después del nacimiento y, preferentemente, dentro de las 24 horas. En los países en los que los partos tienen lugar, de modo predominante, en los servicios de salud, la estrategia más factible para prevenir la transmisión de la madre al niño era dar una dosis de vacuna contra la hepatitis B a todos los niños al nacimiento, como en Argentina. Una estrategia alternativa era analizar a todas las mujeres embarazadas para el antígeno HBsAg e inmunizar, comenzando por el nacimiento, a todos los niños de madres infectadas, como en Francia. Sin embargo, se requieren muchos recursos para estudiar a todas las mujeres embarazadas y rastrear a los hijos de madres infectadas. Más aún, muy pocos países han implementado servicios que hayan identificado a todos los niños de madres infectadas y los hayan rastreado como para asegurarse completar toda la serie de dosis de vacunas contra la hepatitis B. En general, era más factible administrar la vacuna de hepatitis B al nacimiento en niños nacidos en servicios de salud, y, en modo adicional, la disponibilidad de vacuna monovalente de hepatitis B en inyecciones de dosis única podía facilitar su administración por quienes atendían a los niños nacidos en su hogar. Sin embargo, todas estas evidencias no se mencionaban en el protocolo ni en el consentimiento.

La versión del protocolo del 5 de marzo de 2004 había sido presentada por el patrocinador y fue aprobada el 15 de marzo de ese año, por el Comité Independiente de Ética para Ensayos de Farmacología Clínica, un comité que no pertenecía a la institución que incorporaría a los niños a la investigación, que evaluaba protocolos a realizarse por cualquier patrocinador en cualquier centro de investigación, y que de hecho funcionaba como un comité que habilitaba en primera instancia a las más diversas investigaciones, aunque sin responsabilidad alguna en la protección de las personas incorporadas a investigaciones en salud. Como el

Hospital Materno Neonatal, establecimiento en el que se realizaría la investigación, no contaba con comité de ética, el protocolo también fue evaluado por el comité de ética del Hospital Pediátrico (creado dos meses antes) que lo aprobó el 26 de marzo de 2004. Ese comité, sin embargo, fue acreditado por la Comisión Provincial de Investigación en Seres Humanos dos meses después de ese dictamen. El 30 de julio de 2004, finalmente, la ANMAT autorizó la realización del estudio y la importación de todo el material necesario para su realización. En abril del año 2005, el Consejo de Ética y Derechos Humanos para las Investigaciones Biomédicas, organismo multidisciplinario gubernamental/no gubernamental que funcionaba en el ámbito de la Secretaría de Derechos Humanos de la Nación, tomó conocimiento de la investigación. El 8 de julio, después de haber podido investigar y evaluar el caso, emitió opinión recomendando no autorizar la realización de la investigación o suspenderla en caso de que se estuviera realizando, dado que con criterios injustificados se modificaba la política pública nacional del calendario oficial de vacunaciones en la Argentina, no se respetaban normas éticas internacionales, y se exponía a riesgos indebidos a los recién nacidos. En septiembre de 2005, la European Medicines Agency recomendaba la suspensión de Hexavac, la vacuna hexavalente de Aventis-Pasteur propuesta en ese protocolo a realizarse en Argentina, por la baja inmunogenicidad de la vacuna hexavalente en relación con la eficacia de inmunización contra la hepatitis B, y como medida precautoria, dadas las preocupaciones acerca de la protección a largo plazo contra la hepatitis B (27).

A MODO DE CONCLUSIONES

Investigación en vacunas y vulnerabilidad

Los niños sujetos a protocolos de investigación son especialmente vulnerables en países con altos índices de pobreza e indigencia. Los niños en situación de pobreza tienen mayor susceptibilidad a ser dañados, explotados, coaccionados, manipulados y engañados, porque conviven en un contexto de menor poder, conocimiento, recursos y educación; y son especialmente vulnerables en su situación de salud porque

tienen mayores dificultades de acceso al cuidado y la atención incluyendo el acceso a vacunas y medicamentos. Los padres de niños pobres tienen mayores dificultades para comprender el sentido de participar en un protocolo de investigación y de comprender términos como consentimiento informado, así como de hacer preguntas que puedan brindarles un conocimiento completo y adecuado de las propuestas de investigación como para poder decidir en modo auténticamente voluntario y libre. Las investigaciones de vacunas en América Latina –y en otras regiones del mundo– no pueden desconocer esta realidad de sus poblaciones. El criterio de eficacia para un estudio sobre vacunas nunca puede ser meramente biológico, ya que el calendario de vacunaciones que un país establece como política pública tiene en consideración un conjunto de aspectos que miden la eficacia, en términos de salud pública, e impacto sobre el bienestar general de la población nacional. La evaluación riesgo-beneficio debe ser realizada de modo diferente en un país industrializado y con bajos índices de pobreza en su población que en países con un mediano o alto porcentaje de población en la pobreza o la indigencia.

Un sistema nacional de revisión ética para la salud pública ante la globalización

Las investigaciones de vacunas requieren de la revisión por parte de un consejo de revisión ética a escala nacional y su seguimiento debe ser sistemático. Por esto es que todos los estudios en población infantil deben ser fuertemente regulados y controlados por esa autoridad nacional, para lo cual debe establecerse un sistema nacional de revisión de las investigaciones biomédicas en general y de los estudios sobre vacunas en población infantil en particular. Los países deben establecer un sistema de tres niveles con base primaria en los comités de revisión ética de las instituciones de salud que incorporan sujetos a las investigaciones, un nivel medio de responsabilidad jurisdiccional local, y un nivel de revisión nacional con la responsabilidad de evaluar los supuestos de mayor riesgo e impacto sobre el bienestar individual y social.

En los protocolos de investigación de vacunas se deben atender, particularmente, los conflictos de intereses. En agosto de 1999, el Committee

15. Poder Judicial de la Nación, Juzgado Nacional en lo Penal Económico No 2 Secretaría No 4. Causa 925/2011: GlaxoSmithKline Argentina S.A. – Abate Héctor – Tregnaghi Miguel S/Infracción Ley 16.463. Buenos Aires: PJN; 28 dic 2011.
16. European Medicine Agency. Bexsero: Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida) EMA/755874/2012 [Internet]. 2013 [citado 10 nov 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf.
17. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición ANMAT 0134 [Internet]. 6 ene 2011 [citado 10 nov 2014]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2011/Dispo_0134-11.pdf.
18. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Vacunas [Internet]. 2014 [citado 10 nov 2014]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/vacunas.asp>.
19. Silveira TR, Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI, Urdeneta E, Casta Clemens SA. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 1999;6(6):378-383.
20. World Health Assembly. Resolution WHA45.17: Immunization and vaccine quality. Geneva: WHA; 1992.
21. Antona D, Levy-Bruhl D. Epidémiologie de l'hépatite B en France à la fin du XXème siècle. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2003;33(Suppl A):34-41.
22. Denis F, Tabaste JL, Ranger-Roger S, le groupe d'étude multicentrique. Prévalence de l'AgHBs chez 21476 femmes enceintes: enquête de 12 CHU français. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 1994;(12):53-54.
23. Pillonel J, Courouze AM, Saura C. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 1998;(47):203-205.
24. République Française. Décret no 99-363 du 6 mai 1999 fixant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire et modifiant le code de la santé publique (troisième partie: Décrets) [Internet]. 6 mai 1999 [citado 10 oct 2014]. Disponible en: http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=44F817141738908C43206490097030F4.tpdjo09v_3?cidTexte=JORFTEXT000000394632&categorieLien=id.
25. Haute Autorité de Santé. Les recommandations du jury de la réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) [Internet]. 2 oct 2003 [citado 10 oct 2014]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240758/fr/les-recommandations-du-jury-de-la-reunion-de-consensus-sur-la-vaccination-contre-le-virus-de-l-hepatite-b-vhb?xtmc=&xtcr=2.
26. République Française, Ministère de la Santé. Calendrier vaccinal 2003: Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2003;(6):33-36.
27. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of Hexavac [Internet]. 20 sep 2005 [citado 10 oct 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
28. Bradsher K, Buckley C. China Fines GlaxoSmithKline Nearly \$500 Million in Bribery case. *The New York Times*. 19 sep 2014.

FORMA DE CITAR

Tealdi JC. Problemas bioéticos en la investigación de nuevas vacunas: ¿obedecen a razones de salud pública? *Salud Colectiva*. 2015;11(1):87-97.

Recibido: 7 de octubre de 2014

Aprobado: 11 de diciembre de 2014



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio, se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.