

Mujeres embarazadas y la agenda de investigación de vacunas contra el virus del Zika:

Orientación ética sobre las prioridades, inclusión y generación de evidencia

RESUMEN

El grupo de trabajo
sobre la ética de la
investigación sobre el
virus del Zika y el
embarazo

Julio 2017



Introducción

La rápida propagación del virus del Zika ha impulsado el desarrollo de vacunas dirigidas a combatirlo por parte de la comunidad mundial de salud pública. La consecuencia más grave de la infección por este virus, el síndrome congénito por el virus del Zika, es el resultado de la infección durante el embarazo. En consecuencia, las mujeres embarazadas figuran de manera prominente en las preocupaciones relacionadas con este virus a nivel mundial. Asimismo, ellas deberían tener un lugar preponderante en las iniciativas para el desarrollo de la vacuna contra el virus del Zika. Sin embargo, la ruta para lograr esto no está claramente establecida.

Históricamente, las necesidades de las mujeres embarazadas no han estado representadas adecuadamente en el desarrollo de las intervenciones biomédicas, incluyendo el desarrollo de vacunas. Los nuevos productos que se diseñan rara vez tienen en cuenta las necesidades específicas de las mujeres embarazadas, y la evidencia acerca de la seguridad y la eficacia de muchas intervenciones durante el embarazo es limitada y tardía. Del mismo modo, los investigadores se han mostrado reticentes a llevar a cabo investigaciones sobre intervenciones biomédicas con mujeres embarazadas. Hay muchas causas para esta reticencia, incluyendo malinterpretaciones o interpretaciones excesivamente cautelosas sobre lo que está permitido por las regulaciones de la investigación y las normas internacionales, así como preocupaciones sobre responsabilidad jurídica. Por otra parte, la investigación biomédica con mujeres embarazadas es complicada desde el punto de vista ético. Las evaluaciones de los riesgos y la perspectiva de beneficio deben tener en cuenta los intereses tanto de la mujer embarazada como del feto, los cuales usualmente, pero no siempre, están alineados.

En el caso del virus del Zika, los intereses de las mujeres y de su progenie sí se encuentran alineados. Las mujeres gestantes son quienes tienen el mayor interés en la salud de sus bebés, y también quienes sufrirán al lado de ellos si no se evita el síndrome congénito por el virus del Zika. No obstante, aún quedan por responderse varias preguntas relevantes sobre lo que se requiere específicamente para asegurar que dichos intereses sean debidamente protegidos y tenidos en cuenta de manera equitativa en la investigación de la vacuna contra el virus del Zika. Se requiere además de una guía sobre las condiciones bajo las cuales es éticamente aceptable, sino un requisito, incluir mujeres embarazadas en los ensayos de vacunas contra el virus del Zika. Estas preguntas adquieren un carácter aún más urgente a medida que el ritmo del desarrollo de vacunas se acelera y que las amenazas contra las mujeres embarazadas y su progenie continúan como resultado de nuevos brotes virales.

El grupo de trabajo sobre la ética de la investigación sobre el virus del Zika y el embarazo

Con el fin de abordar las preguntas mencionadas, hemos recibido financiación proveniente del Wellcome Trust para conformar el grupo de trabajo sobre la ética de la investigación del virus del Zika y el embarazo. Nuestro grupo está conformado por 15 miembros expertos en las áreas de bioética, salud pública, filosofía, pediatría, obstetricia y medicina maternofoetal, investigación de vacunas e inmunización materna, y entre los que se incluyen cinco colegas de América Latina.

Para asegurarnos que nuestras recomendaciones están basadas en los desarrollos científicos de vanguardia y en la respuesta más actualizada de la salud pública frente al virus del Zika, consultamos a más de 60 expertos líderes en la ciencia de vacunas e inmunología; flavivirus y virología general; diseño de ensayos clínicos; salud pública y preparación en caso de emergencias; obstetricia y medicina maternofoetal, pediatría, enfermedades infecciosas, y ética de la investigación, así como en lo relacionado con el marco legislativo y las regulaciones sobre vacunas y preparados biológicos. Estas consultas se complementaron con una revisión extensiva de la literatura científica y la investigación académica sobre las pautas internacionales de ética y las regulaciones con respecto a las investigaciones con mujeres embarazadas, además de análisis históricos para explorar los conceptos de la percepción del riesgo.

Nuestras recomendaciones son aplicables a la situación actual caracterizada por continuos brotes del virus del Zika, modalidades de prevención con efecto limitado e inexistencia de una vacuna cuyo uso haya sido aprobado, así como a cualquier escenario futuro en el que persistan vacíos críticos de evidencia sobre la seguridad y eficacia de las vacunas contra la infección por el virus del Zika en el embarazo. Nos enfocamos en los esfuerzos de investigación y desarrollo de vacunas contra el virus del Zika destinadas para el uso en contextos de brotes del virus. Este enfoque se alinea con los criterios para el perfil del producto meta (TPP, por sus iniciales en inglés) establecidos por la Organización Mundial de la Salud para la coordinación de los esfuerzos de investigación y el establecimiento de prioridades para el desarrollo de vacunas contra el virus del Zika. Por otra parte, las vacunas contra el virus del Zika destinadas para el uso en el contexto de un brote serán las más necesarias para aplicación durante el embarazo con el fin de prevenir los riesgos inminentes asociados a la exposición congénita al virus del Zika.

Estas orientaciones responden a tres imperativos morales, a saber: (1) desarrollar una vacuna contra el virus del Zika que pueda ser usada de manera responsable y efectiva durante el embarazo; (2) recopilar datos específicos sobre la seguridad e inmunogenicidad durante el embarazo de todas las vacunas experimentales contra el virus del Zika a las

cuales las mujeres embarazadas puedan estar expuestas, y (3) asegurar que las mujeres embarazadas tengan acceso equitativo a la participación en ensayos de vacunas contra el virus del Zika que ofrezcan una relación razonablemente favorable entre los beneficios potenciales de la investigación y los riesgos relacionados con la misma. A partir de estos tres imperativos, estas orientaciones detallan recomendaciones concretas sobre cómo una gama de actores relevantes puede asegurar, bajo criterios éticos, la inclusión de los intereses de las mujeres embarazadas en varias etapas de la investigación y el desarrollo de vacunas contra el virus del Zika, así como a lo largo del ciclo de vida del producto.

RECOMENDACIONES

IMPERATIVO I

La comunidad mundial de investigación y salud pública debe buscar y priorizar el desarrollo de vacunas contra el virus del Zika que sean aceptables para el uso en mujeres embarazadas en el contexto de un brote viral.

Actualmente, hay en marcha esfuerzos significativos para desarrollar vacunas contra el virus del Zika con el objetivo principal de prevenir el síndrome congénito asociado a este virus. No todas las vacunas experimentales¹ contra el virus del Zika necesitan ser aceptables o apropiadas para el uso durante el embarazo. Sin embargo, la estrategia para desarrollar una vacuna dirigida a proteger a las mujeres en edad fértil antes de que queden embarazadas, aunque es de crucial importancia, no será suficiente para prevenir de manera efectiva y equitativa los daños causados por el síndrome congénito del Zika. La experiencia previa con programas de inmunización resalta que no todas las mujeres lograrán ser inmunizadas antes de un embarazo, quedando no solo ellas, sino también su progenie desprotegidos frente a dicho síndrome. Es más, la evidencia que demuestra que los riesgos asociados a la infección congénita por el virus del Zika perduran hasta el segundo o tercer trimestre de la gestación, contradice los temores de que una vacuna contra este virus podría ser beneficiosa solamente si se administra antes del embarazo o en una fase temprana del mismo.

“Aceptable para el uso en el embarazo,” significa que las instancias asesoras, los profesionales de la salud pública y los encargados de formular políticas pueden, en el contexto de un brote, respaldar el uso de una vacuna así denominada en mujeres embarazadas, con base en los beneficios previstos asociados a la vacuna y su perfil de seguridad.

Recomendación 1. Las mujeres embarazadas deben ser designadas como población prioritaria para recibir las vacunas contra el virus del Zika diseñadas para el uso en zonas de transmisión permanente y en zonas de futuros brotes del virus.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** las organizaciones de salud relevantes en los niveles mundial y nacional, los encargados de formular políticas, los financiadores y otras entidades involucradas en la definición de la agenda de investigación sobre la vacuna contra el virus del Zika.

¹ A lo largo de este documento, el término “vacuna experimental” se usa para referirse a vacunas contra el virus del Zika que están en desarrollo.

Recomendación 2. Se deben destinar recursos económicos y en especie para financiar y facilitar el desarrollo de vacunas contra el virus del Zika que sean aceptables para el uso durante el embarazo.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** las organizaciones de salud relevantes en los niveles mundial y nacional, los encargados de la formulación de políticas, los patrocinadores, los financiadores y las instituciones de investigación que se encuentren en posición para contribuir con recursos financieros o de otro tipo.

Recomendación 3. Se deben identificar e impulsar los mecanismos apropiados y disponibles de incentivos para apoyar el desarrollo de vacunas contra el virus del Zika que sean aceptables para el uso durante el embarazo. Además, se deben adoptar estrategias para mitigar las acciones que desalienten tal desarrollo.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** los encargados de la formulación de políticas, las autoridades reguladoras, los comités asesores de vacunas, los patrocinadores y los financiadores que sean relevantes y que supervisen y/o administren los programas para la creación de incentivos o para la mitigación de las acciones que los suprimen y que pueden influenciar las decisiones y estrategias con respecto al desarrollo del producto.

IMPERATIVO II

Todas las vacunas contra el virus del Zika dirigidas a mujeres en edad fértil deben incluir en su desarrollo una compilación oportuna de datos que puedan usarse para determinar la seguridad y eficacia de su administración durante la gestación, independientemente de que se prevea o no su aceptación para el uso durante el embarazo.

Con respecto a este imperativo, hay dos consideraciones importantes que deben tenerse en cuenta:

[1] *La falta de recolección de datos apropiados y oportunos sobre el uso de vacunas durante el embarazo puede retrasar o negar de manera significativa los beneficios potenciales de vacunas seguras y efectivas para las mujeres embarazadas y su prole, y*

[2] *datos inadecuados sobre las vacunas a las cuales las mujeres embarazadas puedan estar expuestas de manera inadvertida pueden acarrear daños innecesarios en el evento de una administración no intencionada. Sin datos apropiados, los empleados de la salud pública, los proveedores de servicios de salud y las mujeres embarazadas serán incapaces de tomar decisiones informadas sobre el uso responsable de las vacunas*

contra el virus del Zika durante el embarazo, así como sobre el manejo juicioso de la exposición no intencional a estas vacunas durante la gestación.

Para las vacunas experimentales contra el virus del Zika que están en desarrollo y las cuales se prevé que serán aceptables para el uso durante el embarazo en los programas de salud pública y los ámbitos clínicos:

Recomendación 4. Los planes de desarrollo clínico deben incluir la recolección oportuna de datos sobre los indicadores clave y los resultados acerca de la seguridad y eficacia de la aplicación de vacunas durante el embarazo, incluyendo los datos provenientes de la cohorte de embarazadas (y su progenie) que están en los ensayos clínicos al mismo tiempo que de los demás grupos de estudio de la población general.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** quienes desarrollan vacunas, los patrocinadores, los entes de control y las autoridades reguladoras.

Para todas las vacunas contra el virus del Zika autorizadas y consideradas aceptables para el uso durante el embarazo:

Recomendación 5. Con el fin de avanzar en el desarrollo del acervo de evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de la administración de estas vacunas durante el embarazo, se deben llevar a cabo estudios prospectivos con la participación de mujeres embarazadas que reciban la vacuna en establecimientos clínicos y de salud pública, de tal manera que se puedan recopilar de manera sistemática datos de ellas y su progenie.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** las agencias de salud pública, fabricantes e investigadores. Cuando proceda, las autoridades reguladoras deberán utilizar mecanismos de cumplimiento obligatorio para requerir que se lleven a cabo estudios post-autorización y planes de farmacovigilancia para mujeres embarazadas y su progenie.

Para todas las vacunas experimentales contra el virus del Zika que están en desarrollo y las cuales no se prevé que serán consideradas aceptables para el uso durante el embarazo, pero que están dirigidas a mujeres en edad fértil:

Recomendación 6. Los planes de desarrollo clínico de estas vacunas deben incluir una recopilación sistemática de los indicadores y los resultados relevantes sobre la seguridad y la eficacia de la administración de la vacuna durante el embarazo, en todas las instancias en las que las mujeres que participen en los ensayos se encuentren en estado de embarazo sin saberlo al momento de la exposición o queden embarazadas dentro de un periodo de tiempo relevante a partir de la administración de la vacuna.

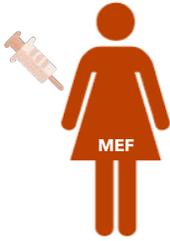
- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** quienes desarrollan vacunas, patrocinadores, entes de control y autoridades reguladoras.

Para las vacunas contra el virus del Zika autorizadas para el uso en programas de salud pública, respuesta a brotes y otros contextos no relacionados con la investigación y las cuales al momento de la autorización no sean consideradas como aceptables para el uso durante el embarazo:

Recomendación 7. La administración inadvertida de vacunas a mujeres embarazadas en contextos clínicos y de salud pública debe ser prevista. Por lo tanto, se deben adoptar mecanismos para la recolección y el análisis sistemáticos de los datos obtenidos acerca de ellas y su progenie sobre los indicadores y los resultados relevantes relacionados con la seguridad y la eficacia de la vacuna durante el embarazo.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** las agencias de salud pública, fabricantes e investigadores. Cuando proceda, las autoridades reguladoras deberán utilizar los mecanismos de cumplimiento obligatorio que estén disponibles para requerir que tras la autorización se pongan en marcha dichos sistemas y se desarrolle el estudio correspondiente.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES 4-7

	Pre-autorización	Post-autorización
	<p><i>Vacunas que se prevé que serán aceptables para el uso en el embarazo</i></p> <p>Recomendación 4. Los planes de desarrollo clínico deben incluir la recolección oportuna de datos sobre los indicadores clave y los resultados acerca de la seguridad y eficacia de la aplicación de vacunas durante el embarazo, incluyendo los datos provenientes de la cohorte de embarazadas (y su progenie) que están en los ensayos clínicos al mismo tiempo que de los demás grupos de estudio de la población general.</p>	<p><i>Vacunas consideradas aceptables para el uso durante el embarazo</i></p> <p>Recomendación 5. Con el fin de avanzar en el desarrollo del acervo de evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de la administración de estas vacunas durante el embarazo, se deben llevar a cabo estudios prospectivos con la participación de mujeres embarazadas que reciban la vacuna en establecimientos clínicos y de salud pública, de tal manera que se puedan recopilar de manera sistemática datos de ellas y su progenie.</p>
	<p><i>Vacunas que no se prevé que serán aceptables para el uso en el embarazo, pero que están dirigidas a MEF</i></p> <p>Recomendación 6. Los planes de desarrollo clínico de estas vacunas deben incluir una recopilación sistemática de los indicadores y los resultados relevantes sobre la seguridad y la eficacia de la administración de la vacuna durante el embarazo, en todas las instancias en las que las mujeres que participen en los ensayos se encuentren en estado de embarazo sin saberlo al momento de la exposición o queden embarazadas dentro de un período de tiempo relevante a partir de la administración de la vacuna.</p>	<p><i>Vacunas que al momento de la autorización no se consideran aceptables para el uso en el embarazo</i></p> <p>Recomendación 7. La administración inadvertida de vacunas a mujeres embarazadas en contextos clínicos y de salud pública debe ser prevista. Por lo tanto, se deben adoptar mecanismos para la recolección y el análisis sistemáticos de los datos obtenidos acerca de ellas y su progenie sobre los indicadores y los resultados relevantes relacionados con la seguridad y la eficacia de la vacuna durante el embarazo.</p>

*MEF: mujeres en edad fértil

Recomendación 8. Al menos un experto en salud materna y un experto en pediatría deben hacer parte del equipo responsable del diseño, supervisión ética, generación, análisis y evaluación de la evidencia sobre las vacunas contra

el virus del Zika, incluyendo las actividades que involucran los ensayos de vacunas y los estudios observacionales, la revisión ética de la investigación, la supervisión de los datos y la seguridad, la revisión de la regulación y los registros y la vigilancia de la salud pública.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** los investigadores, los comités de ética de la investigación, los comités de supervisión de datos y seguridad, los analistas de datos, los entes de control, las autoridades de regulación y las agencias de salud pública.

Recomendación 9. Siempre que sea posible, las opiniones de las mujeres embarazadas deben ser tenidas en cuenta al momento de diseñar e implementar los ensayos de vacunas contra el virus del Zika en los cuales las mujeres enroladas estén embarazadas o puedan quedar en embarazo. Lo anterior, con el fin de aumentar la probabilidad de que los diseños de los ensayos puedan favorecer lo máximo posible los intereses de las mujeres gestantes.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** los comités de ética de la investigación y a quienes desarrollan e implementan protocolos para ensayos de vacunas y estudios observacionales.

Recomendación 10. Los datos de base sobre las tasas de resultados adversos en el embarazo y el nacimiento deben ser recolectados y analizados regularmente en las poblaciones que recibirán las vacunas contra el virus del Zika. Estos datos son necesarios para interpretar de manera apropiada y comunicar al público, y especialmente a las mujeres embarazadas, si algunos de los resultados adversos luego de administrar la vacuna contra el virus del Zika durante el embarazo pueden ser correctamente atribuidos a la vacuna.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** los financiadores, las agencias de salud pública (en especial aquellas que supervisan los sistemas rutinarios de información sanitaria), los investigadores y a quienes prestan servicios de salud maternoinfantil.

Recomendación 11. Todos los hallazgos sobre el uso de vacunas contra el virus del Zika durante el embarazo deben ser comunicados con información de contexto suficiente y una explicación adecuada de su significado para las políticas de salud, la práctica clínica y la toma de decisiones personales, con el fin de asegurar que la evidencia es interpretada y comunicada de manera apropiada.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** los responsables de la comunicación con los encargados de formular políticas, los profesionales de la medicina, los pacientes, los participantes en los ensayos de vacunas, las comunidades de investigación y los medios de comunicación.

IMPERATIVO III

Las mujeres embarazadas con riesgo de contraer la infección por el virus del Zika deben tener acceso equitativo a la participación en los ensayos de vacunas contra el virus del Zika que suponen una perspectiva de beneficio.

El denegar a las mujeres embarazadas un acceso equitativo para participar en los ensayos de vacunas contra el virus del Zika que se llevan a cabo en áreas con transmisión local activa excluirá injustamente a estas mujeres y a su progenie de la perspectiva de beneficio directo que pueden obtener al recibir una vacuna en investigación.

El acceso equitativo requiere que la elegibilidad para participar o para continuar en un ensayo de una vacuna dependa de una evaluación razonable de los beneficios potenciales que participar en la investigación conlleva para la mujer y su progenie con respecto a los riesgos relacionados con dicha investigación. El acceso equitativo también requiere que se permita a las mujeres embarazadas autorizar o declinar por cuenta propia su participación en el ensayo.

Recomendación 12. Las mujeres embarazadas deben ser consideradas como elegibles para un eventual enrolamiento en los ensayos de vacunas contra el virus del Zika que se prevea tendrán beneficio directo, a menos que se pueda determinar de manera razonable que los riesgos de participar superan los beneficios potenciales.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** quienes desarrollan e implementan protocolos para los ensayos de vacunas, las autoridades regulatorias, los comités de ética de la investigación y otras entidades que supervisen la investigación con seres humanos.

Recomendación 13. A las mujeres participantes en los ensayos de vacunas contra el virus del Zika que se percaten de su estado de embarazo durante el ensayo clínico se les debe garantizar la oportunidad, a través de un proceso sólido de renovación del consentimiento informado, de permanecer en el ensayo y completar el esquema de vacunación, cuando se considere de manera razonable que la perspectiva de beneficio directo de completar el esquema supera los riesgos incrementales de recibir las dosis subsiguientes.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** quienes desarrollan e implementan protocolos de ensayos de vacunas, las autoridades regulatorias, los comités de ética de la investigación y otras entidades que supervisen la investigación con seres humanos.

Los juicios razonables sobre un balance favorable de los riesgos y los beneficios asociados a la investigación implican una interpretación fiable de la evidencia disponible que indique que la probabilidad y la magnitud de los riesgos asociados a la investigación son superadas por la probabilidad y la magnitud de los beneficios previsible.

Recomendación 14. Las mujeres participantes en los ensayos de vacunas contra el virus del Zika que se percaten que están embarazadas durante el ensayo deben recibir todos los beneficios complementarios asociados a la participación en el ensayo que les corresponderían, incluso en el caso de que se retiren del mismo o no sean elegibles para seguir recibiendo las dosis de vacuna (restantes); a estas mujeres, cuando sea apropiado, se les debe ofrecer las dosis restantes después del parto.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** quienes desarrollan e implementan protocolos para los ensayos de vacunas, las autoridades regulatorias, los comités de ética de la investigación y otras entidades que supervisen la investigación con seres humanos.

Recomendación 15. En el caso de que una mujer embarazada con edad legal para otorgar consentimiento sea considerada elegible para participar o continuar en un ensayo de vacuna contra el virus del Zika, su consentimiento individual es suficiente para autorizar su participación.

- ▶ **ESTA RECOMENDACIÓN ESTÁ DIRIGIDA A** quienes desarrollan e implementan protocolos para los ensayos de vacunas, las autoridades regulatorias, los comités de ética de la investigación y otras entidades que supervisen la investigación con seres humanos.

La visión hacia el futuro

Se espera que las vacunas contra el virus del Zika constituyan un arma importante en el arsenal contra los próximos y los futuros brotes del virus. Abordar de manera adecuada los intereses específicos de las mujeres embarazadas en los esfuerzos de investigación y desarrollo de la vacuna contra el virus del Zika no solamente es esencial para mitigar los posibles daños que enfrentan las mujeres embarazadas y su prole, sino también es un asunto de justicia y respeto. Estas orientaciones proporcionan recomendaciones concretas para asegurar que las necesidades de las mujeres embarazadas y su prole sean atendidas de manera adecuada y ética dentro de la respuesta de la salud pública frente al virus del Zika en lo que respecta a la investigación y el desarrollo de vacunas. Aunque esto constituye un desafío complejo, mediante esfuerzos concertados y proactivos para abordar las necesidades de las mujeres embarazadas y su prole tempranamente y a lo largo del

proceso de investigación y desarrollo de la vacuna contra el virus del Zika, podremos garantizar que estas mujeres sean incluidas responsable y equitativamente en los esfuerzos de investigación y desarrollo de vacunas y que, como consecuencia, las mujeres embarazadas y su progenie se beneficien de la inversión en las vacunas contra el virus del Zika a nivel mundial.