

# ¿Volver a qué? El papel de la ética de la investigación en época de pandemia<sup>1</sup>

## Back to What? The Role of Research Ethics in Pandemic-era

Jan Helge Solbakk \*  
Heidi Beate Bentzen \*\*  
Søren Holm \*\*\*  
Anne Kari Tolo Heggstad \*\*\*\*  
Bjørn Hofmann \*\*\*\*\*  
Annette Robertsen \*\*\*\*  
Anne Hambro Alnæs \*\*\*\*  
Shereen Cox \*\*\*\*\*  
Reidar Pedersen \*\*\*\*\*  
Rose Bernabe \*\*\*\*\*

### Resumen

La pandemia de COVID-19 ha generado en todo el mundo una amenaza sin precedentes que no solo impone la urgente necesidad de reflexionar críticamente y de producir nuevo conocimiento, sino

---

1 La voz pandemia procede de dos términos del griego antiguo (*pan* o “totalidad” y *dēmos* o “pueblo”), por lo que pandemia literalmente significa “todo el pueblo” o “todo el mundo”.

---

\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, U. de Oslo, Blindern. j.h.solbakk@medisin.uio.no\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, Facultad de Derecho, Centro Noruego para la Informática y el Derecho, U. de Oslo, Oslo, Noruega. <h.b.bentzen@medisin.uio.no>

\*\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, U. de Oslo, Noruega; Departamento de Derecho, Escuela de Ciencias Sociales, U.de Manchester, Manchester, Reino Unido. <soren.holm@manchester.ac.uk>

\*\*\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, U. de Oslo; Fac. de Estudios de la Salud, Universidad Especializada VID Oslo, Bergen, Stavanger y Sandnes, Noruega. <a.k.t.heggstad@medisin.uio.no>

\*\*\*\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, U. de Oslo; Depto. de Ciencias de la Salud, U. Noruega para la Ciencia y la Tecnología, Gjøvik, Noruega. <bjoern.hofmann@ntnu.no>

\*\*\*\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, U. de Oslo; División de Emergencias y Cuidados Intensivos, Depto. de Anestesiología, Htal Universitario de Oslo, Noruega. <ANEROB@ous-hf.no>

\*\*\*\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, U. de Oslo, Noruega. <ahambro@online.no>

\*\*\*\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, U. de Oslo, Noruega. <shereen.cox@medisin.uio.no>

\*\*\*\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad, U. de Oslo, Noruega. <reidar.pedersen@medisin.uio.no>

\*\*\*\*\* Fac. de Medicina, Centro para la Ética Médica, Instituto de Salud y Sociedad; Facultad de Salud y Ciencias Sociales, U. del Sudeste de Noruega, Kongsberg, Noruega. <r.de.l.c.bernabe@medisin.uio.no>

que también exige la acción inmediata, a pesar de las lagunas de información que aún prevalecen y la incertidumbre existente a múltiples niveles. En cuanto al papel de la ética de la investigación en estos tiempos de pandemia, algunos defienden el excepcionalismo mientras que otros, incluidos los autores de este artículo, hacen énfasis en la urgente necesidad de mantener el compromiso con los principios éticos fundamentales y con las obligaciones de derechos humanos más fundamentales, que se reflejan en las pautas y directrices para la investigación que han sido cuidadosamente elaboradas a lo largo del tiempo. En este artículo analizamos algunos de los argumentos que se plantean en el debate actual sobre los estudios de desafío humano o estudios de infección humana controlada (EIHC) y el papel concomitante de la ética de la investigación en temas de salud en épocas de pandemia. Sugerimos que resultaría útil pensar la cuestión a partir de la diferenciación entre riesgo, incertidumbre en sentido estricto y la ignorancia. Presentamos algunos ejemplos de casos en los que se causó daño en nombre de la investigación científica y discutimos la relevancia de este legado en la situación actual.

Palabras clave: COVID-19; estudios de desafío humano; excepcionalismo; ética de la investigación; incertidumbre; vulnerabilidad

### **Abstract**

The Covid-19 pandemic creates an unprecedented threatening situation worldwide with an urgent need for critical reflection and new knowledge production, but also a need for Imminent action despite prevailing knowledge gaps and multilevel uncertainty. With regard to the role of research ethics in these pandemic times some argue in favor of exceptionalism, others, including the authors of this paper, emphasize the urgent need to remain committed to core ethical principles and fundamental human rights obligations all reflected in research regulations and guidelines carefully crafted over time. In this paper we disentangle some of the arguments put forward in the ongoing debate about Covid-19 human challenge studies (CHIs) and the concomitant role of health-related research ethics in pandemic times. We suggest it might be helpful to think through a lens differentiating between risk, strict Uncertainty and ignorance. We provide some examples of lessons learned by harm done in the name of research in the past and discuss the relevance of this legacy in the current Situation.

Keywords: COVID-19, human challenge studies, exceptionalism, research ethics, uncertainty, vulnerability

### **Resumo**

A pandemia COVID-19 criou uma ameaça sem precedentes em todo o mundo que não só impõe uma necessidade urgente de refletir criticamente e produzir novos conhecimentos, mas também exige uma ação imediata, apesar das lacunas de informação que ainda prevalecem e da incerteza em vários níveis. Em relação ao papel da ética em pesquisa nestes tempos de pandemia, alguns defendem o excepcionalismo enquanto outros, incluindo os autores deste artigo, enfatizam a necessidade urgente de manter um compromisso com os princípios e obrigações éticos fundamentais. Padrões de direitos humanos fundamentais, refletidos nas diretrizes de pesquisa e diretrizes que foram cuidadosamente desenvolvidas ao longo do tempo. Neste artigo, analisamos alguns dos argumentos levantados no debate atual sobre estudos de desafio humano ou estudos de infecção humana controlada (EIHC) e o papel concomitante da ética em pesquisa em questões de saúde em tempos de pandemia. Sugerimos que seria útil pensar a questão a partir da diferenciação entre risco, incerteza em sentido estricto e ignorância. Apresentamos alguns exemplos de casos em que o dano foi causado em nome da pesquisa científica e discutimos a relevância desse legado na situação atual.

Palabras-chave : COVID-19, estudios de desafío humano, excepcionalismo, ética em pesquisa, incerteza, vulnerabilidade

*Die Welt, wie sie ist, und wie sie war,  
ist unser aller Ziel.  
Dazu treiben wir Geschichte,  
dazu treiben wir Philosophie.  
Es ist nicht wahr dass alles verstehen  
alles verzeihen heisst.  
Aber es ist wahr  
dass nur der Erkennende lebt.<sup>2</sup>*

*Joachim Wach, Das Verstehen, 1926.*

## Introducción

La época actual es incierta para todos, donde sea que vivamos y sea lo que fuere que deseemos saber sobre la pandemia de COVID-19. Hoy es mucho lo que (aún) no sabemos: cómo evolucionará y cómo se propagará, cuándo terminará (si es que lo hace), cómo y por qué comenzó, si las personas infectadas desarrollan o no inmunidad permanente, si será posible desarrollar tratamientos y vacunas efectivos y seguros y, por último, aunque no menos importante, cuál será el impacto de la pandemia sobre todos y cada uno, sean individuos, familias, sociedades, naciones, regiones o el planeta entero. Este artículo tiene por objetivo abordar el debate actual sobre los CHI de COVID-19 y el papel de la ética de la investigación médica y de la salud en la situación actual, caracterizada por la urgente necesidad de desarrollar métodos efectivos de detección, tratamiento y prevención para hacer frente a la pandemia de COVID-19, especialmente de manera tal que se minimice el daño y que se beneficie a todos los seres humanos. Si bien hoy toda la atención está centrada en la pandemia de COVID-19, es fundamental no olvidar que en el pasado han existido otras pandemias sorpresivas y que otros patógenos futuros y aún desconocidos pueden provocar crisis con implicaciones sin precedentes. Así, las cuestiones que abordamos

en este artículo van más allá de la pandemia de COVID-19 y atañen más que nada a la forma en la que debemos transitar (la ética de la investigación) en tiempos de graves amenazas para la salud individual, pública y poblacional y en las que aún prevalecen diferentes formas de incertidumbre<sup>3</sup>.

El informe de la Asociación Médica Británica sobre la investigación biomédica y los derechos humanos manifiesta que “lo que anima la investigación es el deseo de conocer las causas de una enfermedad o disfunción y de hallar métodos efectivos para su prevención y tratamiento” (BMA 2001:205). Sin embargo, como expresa a continuación, “incluso estos objetivos humanitarios pueden ser riesgosos”, particularmente en circunstancias que se perciben como extremas o excepcionales (BMA 2001:5). De los nueve factores de riesgo para la investigación abusiva que identifica el informe, tres son especialmente relevantes en el contexto actual: (1) la percepción de la existencia de una necesidad científica urgente y primordial; (2) la percepción de la existencia de una necesidad nacional o la presión del gobierno para realizar investigaciones; y (3) la situación de las poblaciones contingentes elegidas para participar en la investigación (BMA 2001:210).

En una Carta al Editor enviada recientemente al *American Journal of Bioethics*, Stoeklé y Hervé afirman que este no es momento para la reflexión ética, sino para la acción política y la “confianza indiscutible en el personal de atención médica y en los científicos, no solo en Francia, sino en todas partes del mundo” (Stoeklé y Hervé 2020)

Quienes responden a esta opinión, en un artículo que lleva el título opuesto, manifiestan:

De acuerdo con Stoeklé y Hervé, en épocas de crisis como la actual, causada por la pandemia de COVID-19, crece la

2 El mundo, tal y como es, así como era, es todo nuestro objetivo. Para ello hacemos historia, para ello hacemos filosofía. No es verdad que entender todo signifique perdonar todo. Lo que sí es verdad es que sólo vive quien conoce.

3 Para una diferenciación entre las diferentes formas de incertidumbre, ver el siguiente párrafo y el cuadro 1

percepción de que los estándares éticos pueden ser relajados, debido a la urgente necesidad de encontrar soluciones. Para ellos, 'la ética solo es útil cuando se dispone de tiempo y, en este momento, tiempo es exactamente lo que no tenemos'. Sin ninguna duda, se trata de una percepción errónea. La ética siempre ha conservado su identidad en tanto que racionalización de la acción humana. Por lo tanto, la reflexión ética para la toma de decisiones siempre es útil y debe fortalecerse aún más en tiempos de pandemia (Hellmann et al. 2020).

Otra forma de visualizar esta tensión consiste en diferenciar el *ethos* epistemológico de la investigación biomédica, esto es, el desarrollo de conocimientos y habilidades para el diagnóstico, tratamiento y prevención efectivos, del *ethos* ético de la misma empresa, es decir, el esfuerzo por proteger los intereses y el bienestar de los pacientes y los individuos sanos que participan en una investigación de este tipo. Aquí el término *ethos* se utiliza en el sentido de "criterios aceptados". En la investigación, se utilizan dos de estos criterios normativos o reglas de juego: las epistemológicas (como la verdad, la probabilidad, la coherencia, la relevancia, lo fructífero, el interés y la utilidad) y las éticas (como la autonomía, el consentimiento informado, la justicia, la beneficencia y la no maleficencia, la veracidad, la dignidad, la confianza, la vulnerabilidad y la solidaridad). La tensión entre estos dos criterios normativos es permanente y probablemente nunca podrá ser completamente resuelta. Sin embargo, en épocas caracterizadas por una sensación de urgencia, existe el peligro de un aumento de la tensión o, peor aún, de la desatención y la violación de las normas tanto epistemológicas como éticas, que puede resultar en una visión muy corta de miras con resultados cuestionables.

En las siguientes secciones argumentamos a favor de una ética de la precaución, con especial énfasis en el papel de la ética de la investigación en situaciones particularmente desafiantes, como

en el caso de las pandemias. Es decir que analizaremos y evaluaremos críticamente la justificación epistemológica y ética de varias investigaciones que se han implementado o que se encuentran en la etapa de la planificación. Sostenemos que, en la situación actual, caracterizada por una sensación de urgencia médica y científica palpable y la existencia de una necesidad nacional y mundial, no debe haber lugar para ningún tipo de excepciones o atajos epistemológicos o éticos. Muy por el contrario—y quizás hoy más que nunca—, es preciso que las investigaciones biomédicas y de la salud sean realizadas de conformidad con las reglas de juego existentes y los compromisos fundamentales de derechos humanos.

### Tres formas de incertidumbre

Frente a la "incertidumbre tóxica" (Outka 2020) que ha causado la pandemia, sugerimos que sería útil diferenciar entre tres formas diferentes de incertidumbre: el riesgo, la incertidumbre en sentido estricto y la ignorancia o el desconocimiento. El riesgo representa una forma de incertidumbre con resultados potenciales conocidos y donde se conocen las distribuciones de probabilidad. Sin embargo, no es posible abordar la plétora de incertidumbres que está causando la pandemia COVID-19 únicamente con este estrecho marco de estimación de los riesgos, por lo que también es preciso incluir dos tipos de incertidumbre adicionales. La incertidumbre en sentido estricto o fundamental es una forma de incertidumbre en la que se conocen los posibles resultados, pero se desconocen las distribuciones de probabilidad, mientras que la ignorancia o el desconocimiento alude a formas de incertidumbre en las que solo se conocen algunos de los posibles resultados y se desconoce la probabilidad estadística de la ocurrencia de cada uno de ellos (Wynne 1992; Rørtveit y Strand 2001; Nielsen & Sørensen 2017; Hofmann 2020. La importancia de diferenciar entre estas tres formas de incertidumbre en el contexto actual puede visualizarse en el cuadro 1.

**Cuadro 1. El COVID-19 y tres formas de incertidumbre (el riesgo, la incertidumbre en sentido estricto y la ignorancia)**

<p><b>Riesgo</b> (Goldstein y Burstyn 2020; Sethuraman et al. 2020; Mutambudzi et al. 2020; McIntosch et al. 2020)</p> <p>(Resultados y distribuciones de probabilidad conocidos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exactitud de las pruebas (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) para los diferentes dispositivos de prueba en diferentes contextos.</li> <li>Efectos y efectos secundarios de los nuevos tratamientos.</li> <li>Prevalencia de la enfermedad.</li> <li>El riesgo de contagiarse de COVID-19 para los trabajadores de la salud versus para los trabajadores no esenciales.</li> </ul>
<p><b>Incertidumbre en sentido estricto</b> (Hofmann 2020; McIntosch et al. 2020; Yelin et al. 2020; European Group in Ethics in Science and Technology 2020).</p> <p>(Resultados conocidos y distribuciones de probabilidad desconocidas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Número básico de reproducción (R).</li> </ul>
<p><b>Ignorancia</b> (McIntosch et al. 2020; Hofmann 2020; Yelin et al. 2020; Kalil 2020).</p> <p>(Resultados y distribuciones de probabilidad desconocidos)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de letalidad de los casos / tasa de letalidad de la infección.</li> <li>Intervalo preciso durante el cual un individuo infectado por SARS-CoV-2 puede transmitir la infección.</li> <li>Efecto patogénico del SARS-CoV-2 en diferentes grupos etarios.</li> <li>Grado de transmisión de la enfermedad de sujetos asintomáticos o presintomáticos y medida en la que contribuye a la pandemia.</li> <li>Si todos los pacientes infectados desarrollan una respuesta inmune protectora y cuánto tiempo durará cualquier efecto protector.</li> <li>Reinfección.</li> <li>Tiempo de persistencia del SARS-CoV-2 en las superficies.</li> <li>Si las respuestas inmunes preexistentes afectan el riesgo o la gravedad del COVID-19 y si influirán en las respuestas a la vacuna contra el SARS-CoV-2.</li> <li>Secuelas a largo plazo y consecuencias tardías del COVID-19.</li> </ul>

**El desastre que le mostró al mundo por qué la ética y los derechos humanos importan**

Al final de otro desastre global, la Segunda Guerra Mundial, se adoptaron diversas iniciativas normativas para evitar la repetición de una catástrofe similar, como la creación de la Organización de las Naciones Unidas y la elaboración de la Declaración Universal de los Derechos Humanos.

Asimismo, a fin de impedir que, en el futuro, y especialmente en situaciones de crisis, se realizaran investigaciones de forma inhumana, se desarrollaron estándares éticos más sólidos para la investigación biomédica. Eleanor Roosevelt, entonces Primera Dama de Estados Unidos, fue la primera presidenta de la Comisión de Derechos Humanos de la ONU, que se ocupó de redactar la Declaración Universal de Derechos Humanos (1948). En el primer párrafo del Preámbulo de la

Declaración se declara que “la libertad, la justicia y la paz en el mundo tienen por base el reconocimiento de la dignidad intrínseca y de los derechos iguales e inalienables de todos los miembros de la familia humana” (OHCHR). De los treinta artículos que componen la Declaración, el artículo 1 y el artículo 5 son especialmente relevantes para la ética de la investigación: el artículo 1 vuelve a afirmar la libertad y la igualdad de todos los seres humanos en términos de su dignidad y sus derechos, mientras que el artículo 5 hace énfasis en el derecho a la protección ante las torturas y las penas o tratos crueles, inhumanos o degradantes. La esencia de estas declaraciones normativas se remonta al código ético para la investigación médica elaborado el año anterior, en 1947, por el tribunal que se estableció en Nuremberg para juzgar los crímenes de la guerra<sup>4</sup>.

De los diez principios establecidos en este código y con el que deben cumplir los médicos-investigadores al realizar experimentos con seres humanos, el quinto en particular se ha tornado muy relevante estos días, debido a la presión ejercida por influyentes actores interesados del campo de la medicina, así como agencias y bioeticistas para que se permita la realización de *estudios de infección humana controlada* (EIHC), también llamados estudios de desafío humano (HCT, por sus siglas en inglés) o estudios de desafío (CS, por sus siglas en inglés), a fin de intentar acortar el tiempo que requiere el desarrollo de vacunas que protejan contra el COVID-19, causado por el virus SARS-CoV-2 (Callaway 2020; Eyal 2020; Eyal et al. 2020; Jamrozik y Selgelid 2020 a/b; Plotkin & Caplan 2020; Schaefer et al. 2020; Shah et al. 2020; Singer & Chappell 2020; OMS 2020; Wolemonwu 2020). En la siguiente sección de este artículo examinaremos y criticaremos en detalle cuatro declaraciones de posición que sostienen que los EIHC de COVID-19 son justificables, tanto en términos epistemológicos como éticos: *Pandemic ethics: The case for experiments on human volunteers* (Ética de la pandemia: en defen-

sa de los experimentos en voluntarios humanos), de P. Singer y R. Y. Chappell (2020); el informe titulado *Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies* (Criterios clave para la aceptabilidad ética de los estudios de infección humana controlada (EIHC) de COVID-19), elaborado por un grupo de trabajo creado por la OMS (OMS 2020); la declaración *Ethics of controlled human infection to study COVID-19* (La ética de la infección controlada en humanos para el estudio del COVID-19), de Shah, Miller, Darton et al. (2020) y *COVID-19 human challenge studies: ethical issues* (Estudios humanos con desafíos de COVID-19: cuestiones éticas), una declaración de Jamrozik y Selgelid Jamrozik & Selgelid (2020a). Asimismo, también tendremos en cuenta otros artículos recientes que defienden el uso de EHD de COVID-19. Todos ellos responden a los argumentos que se presentan en contra de esta metodología.

En el cuadro 2 presentamos un resumen de los argumentos prevalecientes a favor y en contra de este tipo de estudios. El principio N° 5 del Código de Nuremberg sostiene: “No debe realizarse experimento alguno cuando hay una razón *a priori* para suponer que puede ocurrir la muerte o una lesión irreparable; excepto, quizá, en los experimentos en los que los médicos investigadores son también sujetos de experimentación<sup>5</sup>.”

Por su parte, el Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de las Naciones Unidas de 1966, de carácter vinculante para sus signatarios, al tiempo que repite (en la primera cláusula del artículo 7) que ninguna persona será sometida a torturas o tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes, añade una segunda cláusula que afirma: “En particular, nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos” (ACNUDH 1966). La prohibición tiene por objeto evitar que vuelvan a cometerse atrocidades como las que tuvieron lugar durante la Segunda Guerra Mundial y las primeras décadas después de su finalización. Si bien esta pro-

4 Estados Unidos vs. Karl Brandt, et al. (Caso N° 1) Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Superintendent of Documents, U. S. Government Printing Office Washington D.C. Volume I (Tribunales Militares de Nuremberg) pp. 181–182.

5 Estados Unidos vs. Karl Brandt, et al. (Caso N° 1) Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Superintendent of Documents, U. S. Government Printing Office Washington D.C. Volume I (Tribunales Militares de Nuremberg) p. 182.



hibición está implícita en la primera cláusula, el asunto se consideró de una importancia tal que requería una disposición específica y precisa (ONU 1955:87-88). Durante el proceso de elaboración del Pacto, surgió la propuesta de autorizar medidas de carácter obligatorio “en aras de la salud de la comunidad”, pero fue rechazada porque

se temió que pudiera prestarse a abusos (ONU 1955:88). Así, el requisito del consentimiento se formula como absoluto, sin excepciones. El Comité de Derechos Humanos ha reafirmado lo que ya se menciona explícitamente en el artículo 4 (2): incluso en situaciones de emergencia pública, el artículo 7 no puede ser derogado (HRC 1992).

**Cuadro 2. Un resumen de los argumentos a favor y en contra de los estudios de IHC (EIHC) y de los EIHC de COVID-19**

Tipo de argumento	A favor	En contra
El argumento de la aceleración y del menor tiempo	Los EIHC pueden acelerar de manera sustancial las pruebas y la campaña de vacunación Eyal (2020) y Callaway (2020) Es posible obtener resultados más rápidamente con EIHC que con ensayos de Fase III para las vacunas (The International Alliance for Biological Standardization 2019; Jamrozik y Selgelid 2020a/b; Menikoff 2020; Eyal et al. 2020:1753–1754).	El desarrollo de un modelo de desafío sólido para probar las vacunas contra el SARS-CoV-2 puede demorar entre uno y dos años. Dado que los ensayos para las vacunas contra el SARS-CoV-2 entrarán en la fase III de forma inminente, estos factores científicos y técnicos por sí solos hacen que sea poco probable que los EIHC aceleren el establecimiento de la eficacia de la vacuna (Deming et al. 2020).
El argumento del bajo costo (The International Alliance for Biological Standardization 2019; Jamrozik y Selgelid 2020a).	Los EIHC son menos costosos que los ensayos convencionales.	
El argumento del mérito científico (Bamberg et al. 2020:93–94; Shah et al. 2017:20–22; Jamrozik y Selgelid 2020b:602–603; Shah et al. 2020:2 & Wolemonwu 2020:2).	Los EIHC se pueden utilizar para entender mejor la dinámica de la infección, la patogénesis viral y el riesgo de patogénesis de la vacuna.	La modelación de la enfermedad basada en voluntarios jóvenes sanos tendría una cuestionable validez científica al extrapolarse a poblaciones de mayor edad o a poblaciones de riesgo, que presentan una morbilidad desproporcionada (Deming et al. 2020).
El argumento del entorno controlado (Schaefer et al. 2020)	Los EIHC se llevan a cabo en un ambiente controlado, lo que permite que los investigadores estudien la progresión natural de la enfermedad con mayor facilidad que en el campo.	
El argumento de la menor cantidad de participantes (The International Alliance for Biological Standardization 2019; Jamrozik & Selgelid 2020a).	Los EIHC requieren un número mucho menor de participantes.	

Tipo de argumento	A favor	En contra
El argumento excepcionalista	<p>Las enfermedades extraordinarias requieren soluciones extraordinarias (Stoeklé &amp; Hérve 2020); Plotkin &amp; Caplan 2020).</p> <p>La urgencia de la pandemia actual justifica significativamente un estudio de desafío (Schaefer et al. 2020).</p>	
El argumento endémico	<p>La probabilidad de morir o de desarrollar una discapacidad como consecuencia de una infección sería menor en un ensayo de EIHC (Eyal 2020:26).</p> <p>Los riesgos en cuestión no conllevan un aumento neto importante del riesgo (a la luz de los riesgos de fondo de infección) (Jamrozik &amp; Selgelid 2020a:3).</p> <p>Los participantes enfrentan un riesgo de fondo de infección en la comunidad (OMS 2020:9).</p> <p>Solo deben participar personas con un riesgo inicial de exposición al virus especialmente alto durante o poco después del período de prueba (por ejemplo, personas que residen en áreas con altas tasas de transmisión) (Eyal et al. 2020:1754–1755).</p>	
El argumento del riesgo y la seguridad	Participar en un ensayo EIHC de COVID-19 sería menos riesgoso que hacerlo en un ensayo convencional de eficacia para la misma vacuna (Eyal 2020:25).	<p>El riesgo de los EIHC de COVID-19 es mucho mayor que el umbral del riesgo mínimo (OMS 2020:10).</p> <p>Un desafío que utilice virus vivo de SARSCoV-2 conlleva un riesgo de muerte (Eyal 2020:24).</p> <p>Actualmente, carecemos del suficiente conocimiento sobre la patogénesis del SARSCoV-2 que permita elaborar criterios de inclusión y exclusión para un EIHC de SARS-CoV-2 (Deming et al. 2020).</p>
El argumento del beneficio médico	La probabilidad de evitar la muerte en caso de infección sería sustancialmente mayor en el marco de un ensayo EIHC (Eyal 2020:27).	



Tipo de argumento	A favor	En contra
El argumento altruista	<p>Podría parecer que quien se ofrece como voluntario para participar en un estudio de este tipo no tiene la capacidad para tomar decisiones racionales. Pero los humanos hacemos muchas cosas importantes por razones altruistas (Callaway 2020).</p> <p>La motivación de los voluntarios que participan en estudios de desafío debe ser la promoción de la salud y el bienestar humanos, no sus necesidades económicas (Wolemonwu 2020).</p>	
El argumento del valor social	<p>Beneficios para el participante + beneficios para la sociedad &gt; riesgos para el participante (Menikoff 2020:81; Eyal et al. 2020:1754)</p> <p>Dados los riesgos para los participantes, antes de iniciar un estudio de desafío de SARS-CoV-2 es preciso probar que posee un valor social muy sustancial. Podría decirse que esta exigencia ya se cumple, habida cuenta del elevado número de muertos y los graves trastornos causados por la pandemia (Schaefer et al. 2020).</p> <p>Los EIHC de COVID-19 podrían servir para determinar cuáles de las casi 100 vacunas en investigación y de los más de 100 tratamientos experimentales para COVID-19 actualmente en desarrollo deben ser priorizados (Shah et al. 2020:2).</p>	<p>Es posible que los resultados obtenidos para adultos jóvenes sanos no sean generalizables a las personas mayores y a las personas con comorbilidades, las que más se beneficiarían de vacunas eficaces (Schaefer et al. 2020).</p>

### ¿Pueden justificarse los estudios de desafío humano de SARS-CoV-2?

Los estudios de infección humana controlada (EIHC) “son estudios clínicos que, como parte del protocolo, exponen deliberadamente a los participantes del ensayo a un patógeno infeccioso. Estos estudios a menudo se realizan en el contexto del desarrollo de vacunas y consisten en exponer a los participantes a un patógeno después de haber sido inmunizados con una vacuna experimental” (The Academy of Medical Sciences

2018:3). Las principales ventajas de los EIHC en comparación con los grandes ensayos de campo consisten en su capacidad para generar datos mucho más rápidamente, sus menores costos y que no requieren miles de participantes, normalmente solo entre 10 y 50 participantes (The International Alliance for Biological Standardization 2019; Jamrozik & Selgelid 2020a; Eyal 2020). Las cuatro declaraciones de posición sobre los EIHC a las que hicimos referencia más arriba sugieren que los candidatos adecuados para tales estudios son los “jóvenes sin condiciones médicas subyacentes” (Shah et al. 2020)/“jóvenes volun-

tarios sanos” (Singer y Chappell 2020)/“adultos jóvenes sanos”(Singer & Chappell 2020).

La última parte del 5° principio del Código de Nuremberg merece especial atención en este contexto, porque rechaza los experimentos de alto riesgo con seres humanos, sean jóvenes o viejos, “excepto quizás” en los casos en que los propios médicos investigadores estén dispuestos a realizar tales experimentos sobre ellos mismos.

Todos los que apoyan la realización de este tipo de estudios admiten que aún existe un grado “significativo de incertidumbre” en cuanto a los efectos patogénicos del SARS-CoV-2 tanto en los ancianos como en los jóvenes, y que tales estudios conllevan un riesgo alto o significativo y que potencialmente podrían causar un daño grave o la muerte (Eyal 2020); Eyal et al. 2020; Jamrozik & Selgelid 2020a/b; Plotkin & Caplan 2020; Schaefer et al. 2020; Shah et al. 2020; Singer & Chappell 2020; OMS 2020). Incluso si se siguiera la recomendación del Código de Nuremberg de hacer que los propios investigadores participen en estos estudios, esto exige gran cautela, por al menos seis razones. En primer lugar, dado que aún existe una gran incertidumbre sobre el efecto patogénico del SARS-CoV-2 en diferentes grupos etarios, los estudios de desafío no podrían justificarse, debido a la falta de conocimiento sólido sobre las consecuencias a corto plazo del SARS-CoV-2<sup>6</sup> y a la ausencia casi total de datos sobre los efectos de largo plazo del virus<sup>7</sup>. Por estas razones, sería muy difícil justificar la participación de incluso las personas más informadas, como serían los investigadores de COVID-19, porque incluso quienes más saben, hoy se encuentran en la tercera forma de incertidumbre, que llamamos ignorancia.<sup>8</sup> Merece la pena señalar aquí que en un documento sobre estudios de desafío para el desarrollo de vacunas adoptado en 2016 por el Comité de Expertos en Patrones Biológicos de la OMS, no se menciona la posibilidad de aceptar este tipo de estudios cuando el riesgo es

tan elevado como el que se menciona en el informe elaborado por el grupo de trabajo de la OMS en 2020, esto es, un riesgo “alto” y con el potencial de causar “daños graves” OMS 2016). Por el contrario, el documento de 2016 hace hincapié en “minimizar los riesgos para los sujetos” y se hace referencia a “situaciones en las que puede haber un riesgo mayor que el mínimo”, o riesgos “... considerablemente mayores que los mínimos”, pero aún manejables como “... por ejemplo, aceptar que [los candidatos para participar del estudio] desarrollarán una enfermedad aguda pero manejable, que se resolverá pero que, mientras tanto, puede causar una morbilidad considerable, como ser una diarrea grave que puede tratarse con reposición de líquidos y electrolitos” (OMS 2016:8–9). Con todo, los riesgos “considerablemente mayores que los mínimos” aún están lejos de ser iguales a un riesgo alto con el potencial de causar daños graves. Más adelante, en el mismo párrafo del documento del Comité de Expertos de la OMS de 2016, se agrega lo siguiente: “Sin embargo, aceptar tales riesgos ciertamente requiere que los elementos del consentimiento voluntario estén basados en que los participantes estén realmente informados” OMS 2016:9). Sin embargo, es difícil encontrar la forma de cumplir con esta condición cuando aún hay tanto que se desconoce sobre los efectos patogénicos de corto y largo plazo del SARS-CoV-2. El consentimiento informado válido constituye un requisito de derechos humanos absoluto y vinculante. En segundo lugar, si algo sale mal después de infectar a voluntarios jóvenes sanos con el virus, hoy los tratamientos disponibles son limitados. Así, si se acepta realizar este tipo de estudios para el SARS-CoV-2, no se estaría cumpliendo con dos de las principales condiciones que establecen los marcos éticos actuales para los estudios de desafío: que el patógeno estudiado no genere infecciones capaces de causar daños graves o para las cuales no exista un tratamiento eficaz (Lynch 2020). A pesar de esto, hay estudios humanos

6 Un artículo reciente, donde se reseña y se sintetiza la evidencia disponible sobre la infección asintomática de SARS-CoV-2, halló anomalías pulmonares subclínicas incluso en personas asintomáticas (Oran 2020).

7 Esta forma adicional de incertidumbre ha sido admitida por Jamrozik y Selgelid (2020a:4).

8 Jamrozik y Selgelid (2020a:4) abordan brevemente la pregunta acerca de si “los estudios de desafío humano de alto riesgo serían más admisibles” si los propios investigadores participaran de la investigación. Los autores lo desaconsejan, en particular porque “el personal médico y los investigadores pueden sentirse presionados a participar”.

con desafíos de COVID-19 que están avanzando y ya se ha reclutado a más de 30.000 voluntarios (Cohen 2020; Guarino & Johnson 2020). Si algo sale mal en estos ensayos, la compensación a los participantes debe ser una cuestión de importancia. En una publicación reciente, Carl Elliot sostiene que, aunque los estudios de desafío buscan reclutar voluntarios sanos, si el modelo se basa en remunerar a estos voluntarios, los estudios podrían atraer a individuos económicamente vulnerables que consideran su participación como un medio para lograr un fin (Elliott 2020). Y, tal como afirmó Ruth Macklin (Macklin 2020).

Dada la práctica estándar, prácticamente no hay duda de que una remuneración, que puede ser considerable, servirá como un incentivo para apuntarse. El resultado probable es que una cantidad desproporcionada de voluntarios provendrá de grupos de menores ingresos e incluso muchos serán personas que han perdido sus trabajos debido a la pandemia. También es probable que muchos voluntarios pertenezcan a una minoría racial y étnica, lo que plantea una seria cuestión de justicia social.

Es posible que los voluntarios económicamente vulnerables que resulten afectados o “permanentemente discapacitados” no reciban una compensación, especialmente en Estados Unidos (Elliott 2020). A diferencia de otros países desarrollados, los patrocinadores de la investigación en los EE. UU. no tienen ninguna obligación legal de solventar la atención médica de los participantes de la investigación que sufran lesiones o enfermedades, por lo que pocos lo hacen (Elliott 2020). Además, el Programa Nacional de Compensación por Lesiones causadas por Vacunas de Estados Unidos excluye las vacunas experimentales (Elliott 2020).

Así, en Estados Unidos, es posible que quienes participan en estudios con desafíos y resulten lesionados no reciban ningún tipo de compensación. En tercer lugar, la etiqueta técnica de “estudios de infección humana *controlada*” resulta engañosa, porque podría conducir a que los jóvenes voluntarios sanos y otros individuos no

expertos interpreten que en estos estudios existe una especie de control. En cuarto lugar, en la actualidad no se sabe si los estudios de infección controlada realizados con adultos jóvenes y sanos (o con investigadores de COVID-19) proporcionarán resultados capaces de mejorar las tasas de supervivencia y/o de recuperación de los más afectados por el SARS-CoV-2, es decir, las personas ancianas, frágiles y con comorbilidades (Jamrozik y Selgelid 2020a; Deming et al. 2020; Schaefer et al. 2020). Por lo tanto, existe un importante problema de validez externa. En quinto lugar, el argumento de que los participantes “podrían beneficiarse de una infección controlada y/o vacunación si desarrollan inmunidad al virus” (Shah et al. 2020) también se ve socavado por la gran incertidumbre existente, tal como lo admiten abiertamente los propios defensores de este tipo de estudios (Shah et al. 2020; OMS 2020: nota N° 27 p.13). Sexto, y quizás la razón más importante, tales estudios violan el principio ético fundamental de la investigación en seres humanos: el principio de la *prioridad del individuo*. Este principio surgió como una respuesta normativa a los horrores médicos que se habían cometido durante la Segunda Guerra Mundial en los campos de concentración de la Alemania nazi y de Japón. Aun así, a pesar de la Declaración Universal de Derechos Humanos y del Código de Nuremberg, después de la guerra se realizaron varios estudios éticamente riesgosos con grupos vulnerables.

Para subrayar este punto y analizar sus implicaciones, presentaremos dos ejemplos. Primero, los estudios de hepatitis que comenzaron a realizarse en 1953 en la Willowbrook State School, una institución para niños con discapacidades mentales ubicada en Staten Island, Nueva York. En estos estudios se incluyeron más de 700 niños, predominantemente afroamericanos y puertorriqueños, mientras que un subgrupo de casi 100 niños no infectados recibió una suspensión que contenía las cepas locales del virus de la hepatitis, preparada a partir de las heces de seis niños infectados, recolectadas “durante los primeros 8 días de ictericia manifiesta” (Ward et al. 1958; Krugman & Giles 1973). El Dr. Krugman, investigador principal, había obtenido el consen-

timiento por escrito de los padres de estos niños. Pero investigaciones posteriores mostraron que el consentimiento de los padres podría haber sido obtenido por coacción indirecta, ya que, supuestamente, la participación de sus hijos en el estudio era una condición para que los niños fueran admitidos a la escuela Willowbrook. Krugman siguió defendiendo estos controvertidos estudios durante toda su vida, debido a sus méritos científicos, que consistieron en la “confirmación de la existencia de dos tipos de hepatitis, la A y la B, cada una con diferentes vías de infección (oral y por contacto cercano)”, y la elaboración de una “vacuna rudimentaria” que contenía el virus de la hepatitis B. (Goodman y McElligott 2003:125). En 1971, en una carta al editor de la revista *The Lancet*, Krugman justificó la exposición “a las cepas de Willowbrook [del virus de la hepatitis] de un pequeño número de niños recién ingresados”, por las siguientes razones: (1) la *inevitabilidad*, dado que los niños “inevitadamente quedarían expuestos” a las mismas cepas de virus “en las condiciones naturales existentes en la institución”, (2) la *seguridad*, ya que serían admitidos en “una unidad especial, bien equipada y con personal adecuado”, protegiéndolos así de la exposición a otras enfermedades infecciosas prevalentes en la institución, (3) la *inmunidad*, ya que “probablemente desarrollarían una infección subclínica seguida de inmunidad”, y (4) el *consentimiento informado*, dado que “solo se incluirían los niños cuyos padres hubieran dado su consentimiento informado” (Krugman 1971:966–967).

El segundo estudio que vale la pena mencionar se llevó a cabo a principios de la década de 1960 en el Hospital Judío de Enfermedades Crónicas en Brooklyn, Nueva York. El investigador principal de este estudio de inyección de células cancerígenas, el Dr. Chester M. Southam, investigaba desde 1953 el papel del sistema inmunológico en la protección contra el cáncer. Dividió a los participantes en dos grupos diferentes, a los que se les inyectó una suspensión de células cancerígenas extrañas para estudiar la diferencia entre ambos en cuanto al rechazo inmunológico de las células. El primer grupo era una cohorte de 300

pacientes del Memorial Hospital de Ohio que sufrían diferentes formas de cáncer generalizado, y el segundo grupo incluía 300 individuos sanos de la Penitenciaría del Estado de Ohio, (Chester & Southam 1963) es decir, una prisión ubicada en el centro de la ciudad de Columbus, Ohio. Estos estudios documentaron que las personas sanas rechazaban las células cancerígenas más rápidamente que los pacientes enfermos de cáncer (4 a 6 semanas, frente a entre 6 semanas y 3 meses) (Chester & Southam 1963). En su presentación de los estudios de Southam, John D. Arras calificó al segundo grupo de participantes como de “reclusos voluntarios sanos”, llamativamente sin incluir ninguna reflexión sobre si era éticamente justificable reclutar presos para un estudio que no los beneficiaría ni sobre cuán apropiado era considerar que los presos puedan tener la libertad de ofrecerse como voluntarios (Arras 2008:75). En este punto, el propio Southam parece haber sido consciente, al menos en parte, del dilema de reclutar personas privadas de libertad. En una entrevista publicada en la revista *Science*, el investigador admitió que, aunque teóricamente no existía la posibilidad de que las inyecciones produjeran cáncer, no había querido inyectarse a sí mismo ni a sus colegas, cuando había un grupo de voluntarios normales en la Penitenciaría de Ohio que, estando plenamente informados sobre el experimento y sus posibles riesgos, se mostraban ansiosos por participar:

“No habría dudado”, dijo Southam, “si hubiera tenido un propósito útil. Pero me parecía un falso heroísmo, como la vieja pregunta de si el general debía marchar detrás o delante de sus tropas. No me considero indispensable —si no estuviera haciendo este trabajo, otra persona lo haría— y no consideré que el experimento fuera peligroso. Pero, seamos realistas, hay un número relativamente escaso de investigadores del cáncer, y parecía estúpido correr incluso el mínimo riesgo”.<sup>9</sup>

Southam luego persuadió a Emmanuel E. Mandel, entonces director del Hospital Judío de Enfermedades Crónicas, para que, como una ter-

9 Esta presentación de la entrevista a Southam está tomada del artículo de E. Langer: Human Experimentation: Cancer Studies at Sloan-Kettering Stir Public Debate on Medical Ethics (1964).

cera parte de su estudio de respuesta inmune, le permitiera inyectar células cancerígenas extrañas en 22 pacientes ancianos con otras enfermedades crónicas debilitantes. La justificación científica para este estudio era la de obtener “evidencia directa” de que había sido la enfermedad del cáncer la que había causado el retraso en el rechazo de las células cancerosas extrañas, y no la avanzada edad, la debilidad o las enfermedades crónicas adicionales de su primer grupo de participantes.<sup>10</sup> Tal evidencia, sostenía el investigador, sería posible de obtener realizando el mismo estudio de respuesta inmune en un grupo de pacientes ancianos que sufrieran otras enfermedades crónicas y debilitantes, no de cáncer. En la carta que Southam le escribió a Mandel el 5 de julio de 1964, también abordaba la cuestión de si se justificaba o no solicitar el consentimiento (“permiso por escrito”) de los pacientes, algo que desaconsejaba por dos razones: primero, porque en el Memorial Hospital se lo consideró un “estudio de rutina, mucho menos riesgoso que otros procedimientos de rutina” y segundo, porque el único riesgo relacionado con el uso de células cancerosas en estas inyecciones era la “fobia y la ignorancia que rodea a la palabra ‘cáncer’” (Chester & Southam 1963). En la misma carta, Southam informaba a Mandel que, en el caso de los 300 reclusos, se habían obtenido “autorizaciones firmadas”, pero que esto se debía “a la personalidad de estos hombres, orientada a la ley, más que por alguna razón médica” (Chester & Southam 1963). En 1966, ambos médicos fueron juzgados y declarados culpables de fraude, engaño y conducta no profesional, además de ser particularmente criticados por suponer que tenían derecho a realizar cualquier tipo de investigación sin el consentimiento de los participantes, siempre que la investigación en cuestión estuviera justificada científicamente. Sin embargo, dos años más tarde, Southam fue elegido presidente de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer para el período 1968-1969.

En 2001, Miller y Grady propusieron una forma de evaluar la posibilidad de justificar éticamente los estudios humanos con desafíos planificados, que consistía en ubicar a cada candidato a lo largo de un continuo que iba desde los estudios legítimos hasta los estudios claramente inaceptables. En la “zona fronteriza” entre estos dos extremos ubicaban aquellos estudios que no son ni indiscutiblemente justificables ni claramente inaceptables. Entre los legítimos incluyen los estudios sobre el resfriado común, el cólera<sup>11</sup> y la malaria,<sup>12</sup> mientras que los EIHC para la enfermedad de Lyme o *Helicobacter pylori* son catalogados como “más controvertidos” (Graham et al. 2004). Finalmente, entre los estudios claramente inaceptables mencionan dos ejemplos: los EIHC de VIH y los EIHC del virus s de la hepatitis C. (Miller & Grady 200:1032). Sus argumentos para caracterizar a estos dos modelos de EIHC como inaceptables eran dos: un tratamiento “inexistente o ineficaz” y “síntomas intolerables y/o probabilidad de morbilidad grave o de mortalidad” (Miller & Grady 200:1032). En el comentario del CIOMS sobre la pauta N° 4 de las “Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos” se hace referencia a otros dos posibles estudios que se consideran inaceptables:

Por ejemplo, un estudio que contempla infectar deliberadamente a personas sanas con el virus de carbunco o ébola —ambos con un muy elevado riesgo de mortalidad debido a la ausencia de tratamientos efectivos— no sería aceptable incluso cuando pudiera dar lugar al desarrollo de una vacuna efectiva contra estas enfermedades. Por consiguiente, los investigadores, los patrocinadores y los comités de ética de la investigación deben asegurarse de que los riesgos sean razonables en vista del valor social y científico de la investigación, y de que el estudio no exceda un límite máximo de riesgo para los participantes (CIOMS 2017:12).

10 “Evidencia directa” es la frase que el mismo Southam utiliza en su carta a Mandel.

11 Un estudio de CHI con 197 voluntarios sanos contribuyó al desarrollo y la autorización, en 1993, del estudio CVD 103-HgR de la vacuna viva oral contra el cólera (Roestenberg et al. 2018:4).

12 En 2015, obtuvo la aprobación de la EMA la primera vacuna contra la malaria supuestamente lograda mediante estudios CHI. (Roestenberg et al. 2018:4; EMA 2015).



Otro ejemplo es el de un EIHC sobre el virus del Zika que se consideró inaceptable en el momento de la evaluación (The International Alliance for Biological Standardization 2019:88). El comité de revisión ética de los NIH rechazó el estudio por razones vinculadas con tres tipos de incertidumbre: la incertidumbre sobre el riesgo para los participantes de la investigación, así como para terceros (el feto y los contactos sexuales de los participantes), la incertidumbre sobre la duración de la protección necesaria y, tercero, la incertidumbre sobre el valor social del estudio (The International Alliance for Biological Standardization 2019:88).<sup>13</sup>

A la luz de la diferenciación de Miller y Grady entre estudios de desafío legítimos, más controvertidos y claramente inaceptables, y de los estándares éticos actuales relacionados con dichos estudios, es preciso reflexionar sobre los estudios realizados por los Dres. Krugman y Southam. Esto, no solo por razones históricas, sino también porque el ejercicio puede servir para determinar en qué aspectos los argumentos a favor de los EIHC en el contexto actual de la pandemia COVID-19 se diferencian de los planteados por Krugman y Southam, y en cuáles parecen superponerse. Si se utiliza la propuesta de Miller y Grady y se ubica estos estudios en la línea ética de la permisibilidad decreciente, la investigación de Southam sobre la respuesta inmune con ancianos debilitados, a pesar de sus méritos científicos, merece caracterizarse como éticamente inaceptable, por al menos tres razones: (a) no se obtuvo el consentimiento de los participantes, (b) involucró un elemento de engaño y (c) el hecho de que los participantes no se beneficiaron de ningún modo de los estudios. La reticencia de Southam a incluirse a sí mismo y a sus colegas como sujetos de estudio se basó en dos consideraciones: pri-

mero, los posibles riesgos causados por la inyección de células cancerígenas extrañas; segundo, dado que ni él ni sus colegas estaban físicamente debilitados, no eran candidatos adecuados para el estudio. En dos de las declaraciones de posición mencionadas anteriormente, se expresan reservas frente la participación de los investigadores como sujetos de estudio en los EIHC de COVID-19, aunque por una razón diferente: “El personal médico y los investigadores pueden sentirse presionados a participar” (Jamrozik y Selgelid 2020a:4) y “estas personas pueden sentirse presionadas a participar (socavando, así, el carácter voluntario del consentimiento informado)” (OMS 2020:14).

Los estudios humanos con desafíos que realizó Krugman en Willowbrook son más difíciles de localizar y clasificar de acuerdo con la diferenciación lineal de Miller y Grady, sobre todo porque su defensa de los estudios presenta sorprendentes similitudes con los argumentos utilizados a favor de realizar EIHC para acelerar el desarrollo de vacunas eficientes contra el virus SARS-CoV-2. Primero, la referencia al mérito científico de los estudios: la “confirmación de la existencia de dos tipos de hepatitis, la A y la B, cada una con diferentes vías de infección,” y la elaboración de una “vacuna rudimentaria” que contenía el virus de la hepatitis B. (Goodman y McElligott 2003:125). Shah, Miller, Darton et al. utilizan un tipo de argumento similar:

Por ejemplo, los EIHC podrían esclarecer la dinámica de la infección, la patogénesis viral y el riesgo de patogénesis de la vacuna o identificar correlatos de protección, todo lo cual podría dar forma al desarrollo y la implementación de vacunas (Shah et al. 2020:2)

13 En Shah et al. (2017:27), en la Recomendación N° 2, puede hallarse un veredicto similar sobre un ensayo CHI de Zika: “La determinación acerca de si un estudio de desafío humano del virus del Zika tiene suficiente valor social como para seguir adelante, depende de las razones para hacerlo y de si existen formas alternativas de obtener la información. La razón más convincente para realizar un ensayo de desafío humano del virus del Zika, dados los riesgos y la incertidumbre, sería la imposibilidad de realizar ensayos de campo, a la luz de una epidemia en retroceso. Si bien esta condición actualmente no se cumple, podría hacerlo en el futuro. Otra razón valiosa para realizar un ensayo de desafío sería su capacidad de acelerar el desarrollo de una vacuna que pudiera prevenir la infección congénita del Zika. Esta justificación debe ir acompañada de pruebas sólidas de que las partes interesadas utilizarían los resultados de un ensayo de desafío humano de Zika (por ej., si las agencias reguladoras indican que el hallazgo de una correlación aceleraría la autorización de una vacuna). El comité no ha recibido pruebas suficientes de que este criterio actualmente se cumpla. Por último, es poco probable que el uso de un ensayo de desafío únicamente para conocer la patogenia y la historia natural de la infección por Zika justifique el riesgo que implica, dada la existencia de formas alternativas para obtener información similar”.



En segundo lugar, su alto valor social. En 1971, en su Carta al Editor de la revista *The Lancet*, Krugman enfatizaba el elevado valor social de sus estudios más allá de Willowbrook: “No es necesario señalar el beneficio adicional para la población mundial, asolada durante generaciones por el problema insoluble de la hepatitis” (Krugman 1971:966). En apoyo de tales argumentos, Shah, Miller, Darton et al. sostienen que:

Los EIHC del SARS-CoV-2 podrían tener un alto valor social de varias formas. Por ejemplo, podrían servir para determinar cuáles de las casi 100 vacunas en investigación y de los más de 100 tratamientos experimentales para COVID-19 actualmente en desarrollo deben ser priorizados. También podrían ayudar a identificar los agentes más prometedores, que servirían de insumo para diseñar ensayos más grandes, guiarían las decisiones para ampliar la fabricación temprana y, por lo tanto, acelerarían el desarrollo y la implementación de productos (Shah et al. 2020:2).<sup>14</sup>

En la misma línea, Singer y Chappell (2020)<sup>15</sup> se refieren al alto valor social de estos estudios, o en sus palabras, sus “beneficios humanitarios más amplios” (Singer & Chappell (2020); Shah et al. (2020:1); OMS (2020:1); Jamrozik y Selgelid (2020a:1). En tercer lugar, *la exposición al riesgo de un pequeño número de personas en beneficio de los otros*. Las cuatro declaraciones de posición (Singer y Chappell (2020); Shah et al. (2020:1); OMS (2020:1); Jamrozik y Selgelid (2020a:1) y también la Alianza Internacional para la Estandarización Biológica: “Los CHI son una forma de aprender y poner a prueba, al tiempo que se minimiza el número de sujetos” (2019:86), utilizan diferentes versiones de este argumento. En cuarto lugar, el *argumento endémico*: los niños “inevitablemente quedarían expuestos” a las mismas cepas de virus “en las condiciones naturales existentes en la institución” (Krugman 1971).

Dos versiones de 2020 del mismo argumento afirman que: “los riesgos en cuestión no implican un aumento neto importante del riesgo (a la luz de los riesgos de infección de fondo)” (Jamrozik y Selgelid 2020a:3) y “los participantes se enfrentan al riesgo de fondo de infección en la comunidad” (OMS 2020:9; Eyal et al. 2020:1754–1755; Eyal 2020:26). En quinto lugar, el argumento de *la seguridad y la mejor atención*. En palabras de Krugman, los sujetos del estudio serían admitidos en “una unidad especial, bien equipada y con personal adecuado” (Krugman 1971:967), mientras que Shah, Miller y Darton consideran crítico el seguimiento a largo plazo de los sujetos

Para minimizar los riesgos para el personal a cargo del estudio, los participantes deben estar aislados, su contacto con otros debe ser reducido en la medida de lo posible y deben proveerse equipos de protección personal resistentes (Krugman 1971:967).

De la misma manera, el grupo de trabajo de la OMS destaca la importancia de la “atención médica de apoyo, incluida la atención crítica” y el “seguimiento a largo plazo” como dos estrategias clave de minimización de los riesgos (OMS 2020:9).<sup>16</sup> Sexto, el *argumento de la inmunidad*: Krugman sostenía que los niños involucrados en sus estudios “probablemente desarrollarían una infección subclínica seguida de inmunidad” (Krugman 1971:967) mientras que el grupo de trabajo de la OMS se refiere a la “inmunidad inducida por vacunas experimentales” como un beneficio potencial para los participantes del estudio (OMS 2020:8; Eyal 2020:30). Jamrozik y Selgelid combinan el argumento de la seguridad/mejor atención con el argumento de la inmunidad

[Entre] los posibles beneficios directos de infectarse con el virus SARS-CoV-2 en el curso de un estudio humano con desafíos, los participantes estarán expuestos a un menor riesgo relacionado con la infec-

14 Sobre el argumento del mérito científico, véase también Bamberg et al. (2020:93–94), Shah et al. (2017:20–22), Jamrozik y Selgelid (2020b: 602–603) y Wolemonwu (2020:2).

15 Para este argumento, ver también Eyal et al. (2020:1754), Menikoff (2020:81) y Schaefer et al. (2020).

16 También Eyal (2020:26) destaca la importancia de que los participantes de los CHI de COVID-19 tengan “acceso a tratamientos de soporte vital y atención médica estándar”.

ción que si se infectaran en la comunidad (por ejemplo, debido al diagnóstico y la atención médica tempranos) y adquirirán inmunidad frente a futuras infecciones en el contexto de un alto riesgo de fondo (Jamrozik y Selgelid 2020a: 3).<sup>17</sup>

En séptimo y último lugar, pero no menos importante, tanto Krugman como los autores de las cuatro declaraciones de posición mencionadas hacen énfasis en la importancia del *consentimiento informado*.<sup>18</sup>

Esta comparación entre los argumentos de Krugman y los argumentos esgrimidos en las cuatro declaraciones de posición aquí analizadas y en otros artículos recientes que abogan por el uso de EIHC de COVID-19, muestra que sus puntos de vista generales son prácticamente iguales. De hecho, la única diferencia en términos de sustancia radica en el uso de individuos o grupos vulnerables como participantes de los estudios, que dos de las cuatro declaraciones de posición desaconsejan.<sup>19</sup> Singer y Chappel no abordan este tema, mientras que, en un artículo reciente sobre EIHC en entornos endémicos, Jamrozik y Selgelid, los autores de la cuarta declaración de posición, argumentan que a veces puede ser justificable y, de hecho, “éticamente importante” incluir poblaciones vulnerables, “... especialmente cuando los resultados de la investigación obtenidos en otras poblaciones probablemente no sean generalizables a las poblaciones vulnerables en cuestión. Esta es una consideración que a veces favorece la realización de (más) EIHC en países

de ingresos bajos y medios (PIBM)” (Jamrozik & Selgelid 2020b:11).

¿A dónde nos conduce todo esto? ¿Deberíamos aceptar las opiniones “neokrugmanianas” de los defensores de los EIHC de COVID-19, o deberíamos confiar en los principios normativos que se formularon en reacción al tipo de estudios que realizaron Southam y Krugman? Entre estos, el principio de la prioridad del individuo es el más fundamental. La primera vez que este principio fue formulado para la ética de la investigación biomédica fue en la versión de 1964 de la Declaración de Helsinki, en su Principio Básico N° 5, que manifiesta:

Todo proyecto de investigación biomédica que involucre seres humanos debe estar precedido de una cuidadosa evaluación de los riesgos predecibles, en comparación con los beneficios previsibles para ellos o para otros. La preocupación por los intereses del sujeto siempre debe prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad (AMM 1964)

Este principio ha sido conservado en todas las versiones de la Declaración. En la última de ellas (WMA 2013), se incluye como Principio General N° 8: “Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación”. Si bien la Declaración de Helsinki es una norma de ética profesional, este principio fue reformulado e incluido en el Artícu-

17 Una versión ligeramente diferente de este argumento dice así: “En resumen, si los investigadores que realizan ensayos de desafío actúan como se recomienda, es cierto que la probabilidad de infectarse seguirá siendo mayor como participante de un ensayo de desafío que si no se participa en ningún ensayo o como participante en un ensayo estándar de eficacia. Pero seguramente la probabilidad de muerte o discapacidad sea mucho menor dentro de un ensayo de desafío que en estos escenarios alternativos. En general,  $a \times b$  podría ser menor para cualquier individuo que participa de un ensayo de desafío que para quien no participa en ningún ensayo o como participante en un ensayo estándar de eficacia. Lo que el individuo perdería en la probabilidad de evitar la infección (con esa probabilidad en aumento), lo podría ganar en una mejor protección contra la muerte” (Eyal 2020:27).

18 Krugman (1971:967): consentimiento informado por delegación; Shah y col. (2020:3): “Consentimiento sólido”; Jamrozik y Selgelid (2020a:4): “consentimiento apropiado” o “adecuado”; OMS (2020:15): “Los estudios de desafío de SARS-CoV-2 deben involucrar un riguroso consentimiento informado”. Para esto, ver también Bambery et al. (2020:97–98); Eyal (2020:29); Plotkin y Caplan (2020:3987); Schaefer et al. (2020) y Wolemonwu (2020:3).

19 Shah et al. (2020:3): “Los sitios deben seleccionarse por razones científicas sólidas y las poblaciones especialmente vulnerables deben ser evitadas”; OMS (2020:13): “Debe excluirse a las personas que posean un elevado riesgo de fondo como consecuencia de situaciones de injusticia social, porque su inclusión podría considerarse explotación no ética (es decir, se estaría sacando ventaja de aquellos que ya han sido injustamente desfavorecidos). También debería excluirse todo posible participante que podría ser razonablemente percibido como vulnerable de otras formas, las que socavarían su consentimiento o lo pondría en mayor riesgo (por ejemplo, como resultado de la tensión mental que pueden sufrir los individuos que durante el estudio se encuentran en aislamiento hospitalario”.

lo 3 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO, adoptada por todos los Estados Miembros de las Naciones Unidas en octubre de 2005, y en particular con referencia a la primera sección del artículo sobre la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales: “Los intereses y el bienestar de la persona deberían tener prioridad con respecto al interés exclusivo de la ciencia o la sociedad” (UNESCO 2005).

En su declaración de posición, Singer y Chappell afirman que los actuales principios éticos de investigación se basan en “supuestos elaborados en tiempos más tranquilos, cuando había mucho menos en juego” (Singer & Chappell 2020). Esta afirmación es históricamente incorrecta, ya que no es la primera vez que el mundo se enfrenta a una crisis de salud pública desde que se desarrollaran los principios básicos de la ética de la investigación. Hemos logrado sobrevivir los tiempos menos tranquilos sin violar esos principios, por lo que no existe ninguna razón particular para hacerlo ahora.

Así, para concluir nuestro análisis y crítica de los estudios de infección humana controlada (EHC) de SARS-CoV-2: existe una línea histórica coherente sobre el principio ético de la investigación que va desde Nuremberg, pasando por la Declaración de Helsinki y sus revisiones, hasta las sucesivas declaraciones de derechos humanos de la ONU y otros documentos normativos. Este principio consiste en que, en la ética de la investigación, los intereses del participante individual son primordiales. Es decir que, si surgiera un conflicto entre los intereses de la sociedad (por ejemplo, la aceleración del desarrollo de una vacuna) y los intereses de los participantes (por ejemplo, evitar la muerte o el daño permanente), entonces los intereses de la sociedad deben ceder ante los intereses del participante. No hay ninguna excepción para tiempos de crisis o para casos en los que los intereses sociales son importantes.

Si bien este principio puede ser discutido, y algunos lo han hecho, los principios éticos bien fundamentados y sostenibles no pueden ser ignorados solo porque parecen ser inconvenientes en un

momento determinado. La preocupación aquí no es solo por un principio filosófico abstracto, sino por una parte del núcleo normativo de todos los procesos existentes de la ética de la investigación. Si este principio es tomado en serio, entonces prohíbe la realización de estudios de desafío de SARS-CoV-2 en la actualidad, en un momento en que el virus a ser utilizado sería el virus nativo, con su plena virulencia, y cuando aún no se cuenta con un tratamiento de rescate.

### En contra del excepcionalismo epistemológico y ético en la investigación

En una declaración realizada en el foro de políticas de la revista *Science*, Alex London y Jonathan Kimmelman alertan contra el “excepcionalismo de la investigación en tiempos de pandemia” y contra el uso de las crisis como excusa para rebajar los estándares científicos (London y Kimmelman 2020:476–477). Los autores se centran en cinco condiciones epistemológicas relativas a la relevancia y al valor social que debería incorporar la investigación, incluso en tiempos de emergencia. En primer lugar, la *importancia*:

Los ensayos deben abordar las principales lagunas en la evidencia... Al momento de escribir este artículo, se han registrado más de 18 ensayos clínicos en los que se inscribieron más de 75.000 pacientes en América del Norte para probar varios regímenes de hidroxiquina como tratamiento para el COVID-19. Este esfuerzo masivo concentra recursos en hipótesis clínicas casi idénticas, crea competencia por el reclutamiento y descuida las oportunidades para poner a prueba otras hipótesis clínicas (London y Kimmelman 2020:476–477).

Segundo, el diseño riguroso. En tercer lugar, la *integridad analítica*: “Los diseños deben especificarse previamente en protocolos, registrarse de forma prospectiva y analizarse de acuerdo con las especificaciones previas”. Cuarto, un *informe completo*: “los ensayos deben informarse de forma completa, rápida y coherente con análisis

previamente especificados”. Y la quinta y última, la viabilidad: “Los estudios deben tener una posibilidad creíble de alcanzar su objetivo de reclutamiento y de completarse en un plazo en el que aún sea posible tomar medidas a partir de la evidencia” (London y Kimmelman 2020:477).

Deborah Doroshov, Scott Podolsky y Justin Barr hacen advertencias similares contra el uso de este tipo de argumentos para justificar el excepcionalismo de la investigación, en particular con referencia a la experiencia pasada:

La pandemia de la enfermedad de coronavirus (COVID-19) ha provocado una interrupción notable en la investigación biomédica. En las instituciones académicas de todo el mundo, los laboratorios se han visto obligados a detener todas las actividades excepto las más críticas. Los ensayos clínicos de nuevos agentes para enfermedades como el cáncer se han suspendido temporalmente, lo que limita el acceso a medicamentos potencialmente capaces de prolongar la vida [...] Aunque este auge ya ha comenzado a transformar para mejor nuestra respuesta a la pandemia, las respuestas médicas y científicas a crisis pasadas sugieren que la urgencia también puede hacer que se comprometa la calidad y la ética de la investigación, lo que, a su vez, puede menoscabar la confianza pública en el gobierno y en la ciencia, desperdiciar recursos valiosos y llevar a la pérdida de vidas humanas (Doroshov et al. 2020).

### Atajos epistémicos y trampas éticas

Otro problema con la producción de conocimiento de la pandemia COVID-19 es el descenso de los estándares de calidad de los estudios publicados. Hay evidencia de que el proceso de revisión

por pares ha sido acelerado (procesos “expres” o “revisión por pares basada en opiniones”) (Ioannidis 2020). y al día de hoy (28 de octubre de 2020) un total de 37 artículos de investigación sobre COVID-19 han sido retractados (Retraction Watch 2020). Un ejemplo sorprendente es el caso de un estudio observacional basado en las historias clínicas de casi 100.000 pacientes de todo el mundo publicado en la prestigiosa revista Lancet en mayo de 2020, que llegaba a la conclusión de que los pacientes que habían sido tratados con hidroxiclороquina tenían un mayor riesgo de muerte y de sufrir problemas cardíacos que quienes no recibieron el fármaco, y que la hidroxiclороquina no había aportado ningún beneficio (Mehra et al. 2020a). El 4 de junio de 2020, los autores se retractaron de este estudio debido a las dudas surgidas sobre la veracidad de los datos utilizados y los análisis realizados (Mehra et al. 2020b). Luego, el 16 de junio de 2020, los resultados preliminares del ensayo clínico del estudio Recovery de la Universidad de Oxford se difundieron por todas partes. Los autores planteaban que la dexametasona, un medicamento de uso común, reducía en un tercio las muertes de los pacientes más enfermos de COVID-19 (Oxford University 2020).<sup>20</sup> Ojalá que el estudio publicado demuestre que esta conclusión está justificada, pero es lamentable que los investigadores de COVID-19 se dediquen a “hacer ciencia mediante comunicados de prensa”<sup>21</sup> en lugar de seguir los procedimientos de publicación generalmente aceptados. Como manifestó el Dr. Atul Gawande, del Hospital Brigham and Women de Boston:

Normalmente, los investigadores detallan su trabajo de forma exhaustiva en artículos de revistas científicas. Antes de la publicación, otros científicos analizan en profundidad cómo se diseñó el estudio, quiénes eran los pacientes y si se descubrió algún efecto secundario potencial, un proceso llamado revisión por pares. Es

20 El 16 de octubre de 2020, la OMS informó que “la dexametasona es el único fármaco eficaz para el coronavirus”. Esta información puede consultarse en: <https://www.aa.com.tr/en/latest-on-coronavirus-outbreak/who-dexamethasone-only-effective-drug-for-coronavirus/2009114>.

21 Hemos tomada prestada la expresión “hacer ciencia mediante comunicados de prensa” de una entrevista sobre el estudio de Oxford realizada al Dr. George Anesi, director del Equipo de Biorespuesta de Cuidados Médicos Críticos del Hospital de la Universidad de Pensilvania. Disponible en: <https://www.nbcnews.com/health/health-news/science-press-release-doc-tors-view-covid-19-drug-results-excitement-n1231183>.



un proceso que toma tiempo —semanas o meses en algunos casos— para que un grupo de expertos independientes e imparciales examinen los manuscritos y planteen sus posibles inquietudes (Edwards 2020).

Los atajos epistémicos inevitablemente generan evidencia deficiente y a menudo llevan a tomar decisiones equivocadas, con consecuencias potencialmente graves para las personas vulnerables. Aunque sean tentadores, los atajos epistémicos deben ser evitados, dado que en épocas excepcionales se necesita la misma evidencia de calidad que en épocas normales. Al correr riesgos, no solo deben tenerse en cuenta los posibles beneficios, sino también los posibles daños.

Uno de los riesgos que vale la pena mencionar aquí es que las personas seleccionadas para probar las vacunas emergentes se convierten en víctimas de un aumento de la enfermedad, es decir que, debido a los efectos de una vacuna no probada, presentan síntomas más graves en comparación con otras personas, por ejemplo, quienes contraen COVID-19 a través de las vías habituales de contagio. Los posibles voluntarios de la vacuna contra el COVID-19 podrían, por ejemplo, terminar con complicaciones potencialmente mortales (como obstrucciones pulmonares irreversibles e intratables) mientras que, en la situación actual, la mayoría de los pacientes no vacunados que se infectan solo presentan los síntomas de una gripe leve. Dado que todavía no existe ninguna terapia conocida, los peligros que corren estos voluntarios son éticamente inaceptables (Macklin 2020). Podemos mencionar dos casos de aumento de la gravedad de la enfermedad causado por vacunas insuficientemente probadas, que ocurrieron a fines de la década de 1960 en relación con la inoculación infantil contra el VSR (virus respiratorio sincial) (Acosta et al. 2015). De manera similar, en los Estados Unidos, entre octubre de 1976 y enero de 1977, más de 40 millones de ciudadanos adultos fueron vacunados con una vacuna contra el virus de la influenza porcina. En el mismo período, más de 500 personas vacunadas enfermaron de una enfermedad neurológica rara (el síndrome de Guillain-Barré) y 25 de ellos murieron (Langmuir 1979:660). Estos

acontecimientos inesperados llevaron a la cancelación inmediata del programa de vacunación, lo que indica que, en algunos casos, los efectos de una vacuna insuficientemente probada pueden causar más daños que beneficios. Por lo tanto, la reflexión ética y el cumplimiento de las reglas epistemológicas del juego son más necesarios que nunca. En un documento que reflexiona sobre lo que se podría aprender del Programa de Vacunación contra la Gripe Porcina de 1976, Sencer y Millar advierten contra la politización de la información científica de una manera a la que vale la pena que también presten atención los actuales líderes del campo de la salud pública y sus pares políticos:

Si bien todas las decisiones relacionadas con el Programa Nacional de Inmunización contra la Influenza (NIIP, por sus siglas en inglés) se habían tomado en sesiones públicas (publicación de los hallazgos iniciales del virus en el boletín semanal de los CDC, el Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR); la cobertura del reportero del New York Times Harold Schmeck sobre el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (ACIP), la conferencia de prensa del presidente y cuatro audiencias del Congreso), lo que faltó fue una comunicación efectiva de parte de personas científicamente calificadas, por lo que prevaleció la percepción de que el programa estaba política, no científicamente, motivado. En retrospectiva (y para algunos observadores en ese momento), la publicitada reunión del presidente y la conferencia de prensa posterior, que incluyó fotografías del momento en el que se le aplicaba la vacuna, fueron un error. Estas instancias parecían subrayar la sospecha de que la motivación del programa era política, más que una respuesta de salud pública ante una posible catástrofe (Sencer y Millar 2006).

El anexo 11 del borrador del plan de preparación ante una pandemia del Departamento de Educación para la Salud y el Bienestar (DHEW) es-

tablece: “Para las decisiones de política y en la comunicación, aclarar lo que no se sabe es tan importante como indicar lo que se sabe. Cuando se hacen suposiciones, se debe comunicar el fundamento de esas suposiciones y las incertidumbres que las rodean” (HHS 2003).

Este objetivo se logra mucho mejor si las explicaciones las comunican las personas más cercanas al problema, que pueden brindar información científica autorizada. Es probable que la información científica proveniente de una figura política no científica fomente el escepticismo, no el entusiasmo.

### Ética de la investigación y uso compasivo

Otra función de la ética de la investigación es brindar orientación sobre el “uso compasivo” de medicamentos no aprobados para tratar el COVID-19. En los últimos meses, hemos leído sobre el uso compasivo de hidroxiclороquina y remdesivir para pacientes con COVID-19 (Koppock, 2020). Por uso compasivo (también llamado “acceso ampliado”) nos referimos a:

... una vía potencial para que un paciente con una afección con peligro inmediato de vida o una enfermedad grave obtenga acceso a un producto médico experimental (un fármaco, un producto biológico o un dispositivo médico) para su tratamiento fuera de los ensayos clínicos cuando no existen opciones terapéuticas alternativas comparables o satisfactorias (FDA 2020).

En principio, el uso compasivo debe estar supervisado por una agencia de regulación y, en algunos países como Estados Unidos, España e Italia, también debe contar con la aprobación del comité de ética de la investigación (Borysowski et al. 2017). Las normas de Estados Unidos y de los Estados miembros de la UE estipulan los requisitos que deben cumplirse antes de que un medicamento experimental pueda ser ofrecido a un individuo, a un grupo limitado o a una población más amplia (Borysowski et al. 2017).

Pero, ¿cuál es exactamente el papel de la ética de la investigación? El uso compasivo es una terapia, en el sentido de que su propósito es curar, pero, al mismo tiempo, el uso compasivo no es solo una terapia. Después de todo, se trata de la provisión de un fármaco con niveles de eficacia y seguridad aún indeterminados. Teniendo en cuenta que la tasa de éxito de un fármaco experimental asciende a solo el 14% (calculada desde la fase 1 hasta que se obtiene la licencia para su distribución en el mercado) (Borysowski et al. 2017), una magnitud no muy impresionante, los riesgos del uso compasivo en realidad pueden ser mayores que los riesgos de un ensayo clínico controlado, especialmente cuando los médicos no cuentan con pautas definitivas para la dosificación o los criterios de exclusión. En este caso, es imperativo que el acceso a medicamentos experimentales mediante el uso compasivo se base en pautas de la ética de la investigación. Además, ante una oleada de pacientes que padecen una nueva enfermedad desconocida, los médicos e investigadores motivados de todo el mundo, además de las empresas farmacéuticas y las agencias de financiación, deberían adoptar “un enfoque más integrado de aprendizaje en acción”, y deberían unir fuerzas, es decir, colaborar los unos con los otros para el equilibrio entre “explotación y exploración” y, con suerte, acortar “el período que transcurrirá hasta que se descubran e implementen tratamientos eficaces” (Angus 2020).

### La ética de la investigación y el acceso posterior a los ensayos

Uno de los principios fundamentales de la ética de la investigación es la provisión de los beneficios de la investigación a la población prevista de pacientes. Todas las principales directrices éticas internacionales para la investigación incluyen disposiciones en este sentido, con diferentes grados de especificación. El artículo 34 de la Declaración de Helsinki, por ejemplo, requiere que los “auspiciadores, investigadores y los gobiernos de los países anfitriones” de los ensayos clínicos garanticen disposiciones posteriores al ensayo para aquellos participantes que, al finalizar el estudio, aún necesiten la intervención que ha sido “iden-



tificada como beneficiosa en el ensayo” (WMA 2013). La Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO proporciona más especificidad y orientación. El artículo 15 manifiesta:

1. Los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo. Los beneficios que se deriven de la aplicación de este principio podrán revestir las siguientes formas: a) asistencia especial y duradera a las personas y los grupos que hayan tomado parte en la actividad de investigación y reconocimiento de los mismos; b) acceso a una atención médica de calidad; c) suministro de nuevas modalidades o productos de diagnóstico y terapia obtenidos gracias a la investigación; d) apoyo a los servicios de salud; e) acceso a los conocimientos científicos y tecnológicos; f) instalaciones y servicios destinados a crear capacidades en materia de investigación; g) otras formas de beneficio compatibles con los principios enunciados en la presente Declaración.

2. Los beneficios no deberían constituir incentivos indebidos para participar en actividades de investigación (UNESCO 2005).

La pauta N° 2 de las *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos* del CIOMS proporciona una especificación similar en términos de la provisión de los frutos de la investigación a la población o comunidad donde se llevó a cabo la investigación, más especialmente para la investigación realizada en entornos de escasos recursos (CIOMS 2016). Luego, en la pauta N° 20, estipula la aplicabilidad de la pauta N° 2 para la investigación durante los desastres y los brotes de enfermedades (CIOMS 2016).

Durante la pandemia de COVID-19, vemos cómo estos principios son puestos a prueba una y otra vez. Hemos tenido momentos llenos de alegría

y solidaridad. La secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 y la identificación de las proteínas y las enzimas relevantes se realizaron a la velocidad de la luz gracias a la colaboración espontánea entre universidades de diferentes países (Nature 2020). También vimos destinarse fondos públicos a la investigación sobre COVID-19 y el desarrollo de terapias (AJ Impact/European Union 2020; NOVAVAX 2020; Hirsch & Breuniger, 2020). Al mismo tiempo, vimos que se utilizaron fondos públicos para realizar pedidos anticipados de posibles vacunas de COVID-19 para las que se investigó también con fondos públicos (Togo 2020) y que las compañías farmacéuticas fueron despiadadas con el público en la provisión de los kits para diagnosticar el COVID-19 (DutchNews.nl 2020). Hay verdaderas razones para preocuparse, sobre todo si a las empresas farmacéuticas se les sigue dando libertad para fijar los precios, lo que normalmente significa que las nuevas intervenciones cuesten “una pequeña fortuna” (Lazarus 2020).

Para lidiar con estos potenciales problemas de acceso provocados por la exclusividad del mercado de patentes, Hoen (2020). Costa Rica encabezó una iniciativa que hoy es el Llamamiento a la Solidaridad de la OMS para un Acceso Mancomunado a Tecnología contra la COVID-19 (WHO 2020a). Específicamente, es un llamamiento a “las principales partes interesadas y a la comunidad mundial para que mancomunemente voluntariamente los conocimientos, la propiedad intelectual y los datos necesarios para combatir la COVID-19” (WHO 2020b). Fue este mismo espíritu de solidaridad el que estimuló la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 y es este mismo espíritu de mancomunación, colaboración y distribución de beneficios que nos da esperanza sobre la posibilidad de lograr el acceso oportuno y equitativo a intervenciones muy necesarias (Emanuel et al. 2020). Como vimos más arriba, la ética de la investigación ha proporcionado esta base y su tarea sigue siendo garantizar que el descubrimiento y el desarrollo de fármacos contra el COVID-19 sigan este curso. Hasta la fecha, un total de 38 países (entre los que no se encuentran ni Estados Unidos ni el Reino Unido) han firmado el Llamamiento a la Solidaridad de la OMS.

## El papel de la ética de la investigación en las investigaciones sobre y con las personas más vulneradas por la pandemia de COVID-19: El caso de las personas mayores en residencias de ancianos

Las personas mayores que residen en hogares de ancianos se encuentran entre las más vulnerables de la sociedad contemporánea, lo que ha quedado en evidencia en varios países durante la pandemia de COVID-19. En mayo de 2020, un informe de la ciudad de Bergen (una de las más grandes de Noruega) reveló que el 87% de las muertes por COVID-19 ocurridas en la ciudad correspondían a pacientes que vivían en hogares de ancianos (Bergens Tidende 2020). En Suecia, las muertes de los residentes de hogares de ancianos representan casi la mitad del total de muertes relacionadas con el COVID-19 (Savage 2020a), mientras que, en Inglaterra, se estima que más de la mitad del total de muertes por coronavirus corresponderán a personas que viven en residencias (Savage 2020b).

Es perentorio realizar investigaciones sobre las formas de prevenir las muertes en hogares de ancianos durante una pandemia y de minimizar el riesgo de contagio, cuestiones de gran urgencia ética y política sanitaria. Sin embargo, existen varios desafíos éticos relacionados con la inclusión de residentes de hogares de ancianos en proyectos de investigación, porque la pandemia los ha convertido en víctimas con una vulnerabilidad *adicional*.<sup>22</sup> Cuanto más vulnerable sea un participante de la investigación, mayor será el riesgo de causarle daño. Además, la asimetría de poder inherente a la relación entre el investigador y sus pacientes alimenta el desequilibrio de poder, un aspecto por el que los investigadores de-

beríamos preocuparnos cada vez más. Muchos pacientes ancianos y vulnerables que viven en hogares carecen de competencias que les permitan dar su consentimiento o son verbalmente deficientes. El principio del consentimiento es uno de los principios más básicos de la investigación. El Comité de Derechos Humanos de la ONU señala que cuando en la investigación se incluyen personas incapaces de dar un consentimiento válido, se justifica el otorgamiento de una protección especial (HRC 1992). En algunos casos, un pariente cercano puede dar su consentimiento en nombre del paciente, pero esto plantea un problema, porque no podemos estar seguros de que este consentimiento refleje los deseos del propio paciente. Por lo tanto, los investigadores deben ser conscientes de las señales, las reacciones verbales y no verbales, y los indicadores de malestar y resistencia de los participantes a lo largo de todo el proceso de investigación. En este punto, sostenemos que los investigadores requieren una sensibilidad moral para no causar daños o poner en riesgo a los sujetos, no solo de tipo físico, sino también psicológico y social (Heggstad et al. 2013). No alcanza con ceñirse a la “ética procedimental” al inicio de un proyecto de investigación o con haber obtenido la aprobación de un comité de ética de la investigación. La sensibilidad moral en la investigación quizás sea aún más importante durante las pandemias, cuando los protocolos de investigación parecen “apresurarse” y se ignoran las dudas. Además de la sensibilidad moral, también sostenemos que los investigadores deben contar con una suerte de calma ética, o lo que Guillemin y Gillam denominan una “reflexividad ética” (2004) a lo largo de todo el proceso de investigación.

22 La diferenciación entre la vulnerabilidad y el ser vulnerado es importante para distinguir entre las formas de vulnerabilidad persistentes y las variables (Solbakk 2011:228-238). La forma persistente de vulnerabilidad, que todos compartimos, forma parte de la condición humana, mientras que la segunda forma es dependiente del contexto, en el sentido de que algunas personas son vulneradas (es decir, dañadas o heridas) debido a que padecen enfermedades, a la pobreza, la falta de libertad, etc. Esta distinción apunta a la necesidad de diferenciar al menos dos regímenes de protección distintivos. En primer lugar, un régimen basado en los derechos humanos destinado a proteger la vulnerabilidad persistente o universal. Este régimen requiere una acción negativa por parte del Estado, en el sentido de que su responsabilidad es garantizar las libertades básicas garantizando un orden social justo que brinde igual protección a la vulnerabilidad de cada ciudadano. Sin embargo, estas medidas de protección deben ser complementadas con medidas de protección adicionales —de acción afirmativa— a fin de hacer frente a estados y situaciones accidentales, en las que la vulnerabilidad humana ya no se encuentra intacta. Para designar estas situaciones se ha sugerido la metáfora de la “vulnerabilidad vencida” (“fallen vulnerability”, Kottow 2004:281).

## Comentarios finales

Los argumentos presentados en este artículo sugieren que la ética de la investigación en tiempos de pandemia cumple un papel excepcionalmente importante, pero no solo en cuanto a no desviarse de los principios éticos y epistemológicos básicos ganados con tanto esfuerzo durante el período posterior a la finalización de la Segunda Guerra Mundial. Por el contrario, quizás más que nunca, hoy es vital reafirmar la importancia de la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales en tanto que fundamento normativo sobre el que debe basarse la investigación médica con seres humanos. No existe un camino alternativo viable para la ética de la investigación. Necesitamos urgentemente regresar a los valores y principios fundamentales consagrados en la Declaración Universal de Derechos Humanos. Por lo tanto, compartimos las opiniones expresadas por el Grupo Europeo de Ética en la Ciencia y las Nuevas Tecnologías en una declaración sobre la pandemia de COVID-19:

En estas circunstancias de profunda incertidumbre, es natural centrarse en la acción inmediata y en la rapidez de las medidas. Sin embargo, esto no debe conducir a una suspensión continua de los derechos y las libertades. Por tanto, llamamos a la vigilancia sobre la necesidad, la prueba y la proporcionalidad para toda intervención política o tecnológica que suspenda los derechos fundamentales en forma temporaria. Es preciso prestar la debida atención a los impactos inmediatos y duraderos de estas medidas sobre nuestras sociedades (European Group in Ethics in Science and Technology 2020).

*Este trabajo es traducción del texto que fue publicado originariamente en Medicine, Health Care and Philosophy, vol. 24, pp. 3–20, (2021).*

Recibido 18-3-2020

Aprobado 6-4-2021

## Bibliografía

- ACNUDH PACTO INTERNACIONAL DE DERECHOS CIVILES Y POLÍTICOS, 1966. Adoptado y abierto a la firma, ratificación y adhesión por la Asamblea General en su resolución 2200 A (XXI), de 16 de diciembre de 1966. Entrada en vigor: 23 de marzo de 1976, de conformidad con el artículo 49.
- ACOSTA, P.L., CABALLERO, M.T & POLACK, F.P., 2015. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease, *Clinical and Vaccine Immunology*, 23 (3), pp.189–195. <https://doi.org/10.1128/CVI.00609-15>.
- AJ ALAJAZEERA, 2020. EU may deploy emergency funds in COVID-19 vaccine race, May13 <https://www.aljazeera.com/economy/2020/5/13/eu-may-deploy-emergency-funds-in-covid-19-vaccine-race>
- AMM ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, 1964. Declaración de Helsinki. Disponible en: <https://www.cirp.org/library/ethics/helsinki/> (en inglés)/ <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> (en español).
- ANGUS, D.C., 2020. Optimizing the trade-off between learning and doing in a pandemic, *JAMA* 323 (19), pp.1895–1896.
- ARRAS, J.D., 2008. The Jewish chronic disease case, in EMANUEL, E.J., GRADY, C.C. et al. (eds.), *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethic*, pp.73–79, Oxford University Press, Oxford/ Nueva York.
- BERGENS TIDENDE, 2020. <https://www.bt.no/nyheter/lokalt/i/70vxd4/26-av-30-doede-var-sykehjemsbeboere>.
- BAMBERY, B., SELGELID, M., WEIJER, C. et al., 2020. Ethical criteria for human challenge studies in infectious diseases, *Public Health Ethics* 9 (1), pp.92–103.
- BORYSOWSKI, J., EHNI, H.J. & GÓRSKI, A., 2017. Ethics review in compassionate use, *BMC Medicine*. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0910-9>.
- BRITISH MEDICAL ASSOCIATION. 2001. *The Medical Profession & Human Rights, Handbook for*

- a Changing Agenda, BMA, London, pp.205–240.
- CALLAWAY, E., 2020. Should we infect healthy people with coronavirus? *Nature*, 580, p.17.
- CHESTER M. & SOUTHAM, M.D., 1963. Carta a Emanuel Mandel, M.D., 5 de julio de 1963. Citada en: Katz (1972:10-12)
- CIOMS CONSEJO DE ORGANIZACIONES INTERNACIONALES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS, 2017. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Disponible en: [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_INTERIOR-FINAL.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf).
- CCPR COMITÉ DE DERECHOS HUMANOS DE LAS NACIONES UNIDAS, 1992. Observación General 20 del CCPR: Artículo 7 (Prohibición de la tortura y los tratos o penas crueles, inhumanos y degradantes), 10 de marzo, párr. 3. Disponible en: <https://www.acnur.org/fileadmin/Documentos/BDL/2001/1399.pdf> [consultado el 5 de junio de 2020]
- COHEN, J., 2020. Controversial 'human challenge' trials for COVID-19 vaccines gain support, *Science*, July. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/news/2020/07/controversial-human-challenge-trials-covid-19-vaccines-gain-support>
- DEMING, M.E., MICAHEL, N.M., ROBB, R. et al., 2020. Accelerating development of SARS-CoV-2 Vaccines—The role for controlled human infection models, *NEJM N Engl J Med*, 2020 383, pp.63. DOI: 10.1056/NEJM2020076
- DOROSHOW, D., PODOLSKY, S. & BARR, J., 2020. Biomedical research in times of emergency: Lessons from history, *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M20-2076>.
- DUTCHNEWS, N.L., 2020. Roche says it has provided Dutch with key corona test recipe. Disponible en: <https://www.dutchnews.nl/news/2020/03/roche-saysit-has-provided-dutch-with-key-corona-test-recipe/>
- EDWARDS, E., 2020. Doctors view dexamethasone results on COVID-19 with excitement and skepticism, *NBC News*, June 16 Disponible en: <https://www.nbcnews.com/health/health-news/science-press-release-doctors-view-covid-19-drug-results-excitement-n1231183>
- ELLIOTT, C., 2020. An Ethical Path to a Covid Vaccine, *The New York Review of Books*, Nueva York.
- EMA AGENCIA MÉDICA EUROPEA, 2015. Mosquirix™ International non-proprietary name: Plasmodium falciparum and hepatitis B vaccine (recombinant, adjuvanted), July. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/mosquirixsummary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-outside-eu/mosquirixsummary-public_en.pdf)
- EMANUEL, E.J., PERSAD, G. & KERN, A., 2020. An ethical framework for global vaccine allocation. The Fair Priority Model offers a practical way to fulfill pledges to distribute vaccines fairly and equitably, *Science* 369 (6509), pp.1309–1312.
- EUROPEAN GROUP IN ETHICS IN SCIENCE AND TECHNOLOGY, 2020. Statement on European Solidarity and the Protection of Fundamental Rights in the COVID-19 Pandemic, April 2. Disponible en: [https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research\\_and\\_innovation/ege/ec\\_rtd\\_ege-statement-covid-19.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/research_and_innovation/ege/ec_rtd_ege-statement-covid-19.pdf).
- Eyal, N., 2020. Why challenge trials of SARS-CoV-2 vaccines could be ethical despite risk of severe adverse events, *Ethics & Human Research*, 42 (4), pp.24–34. <https://doi.org/10.1002/eahr.500056>.
- Eyal, N., Lipsitch, M. & Smith, P.G., 2020. Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensur, *The Journal of Infectious Diseases*, 221, pp.1752–1756.
- FDA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2020b. Expanded Access (compassionate use) Submission Data Acces. <https://www.fda.gov/?url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fnews-events%2Fexpanded-access%2Fexpanded-access-compassionate-use-submission-data-archive>
- CDER, CBER and CDRH Expanded Access INDs and Protocols (2015-2019) Disponible en <https://www.fda.gov/news-events/expanded-access/expanded-access-compassionate-use-submission-data>
- GUILLEMIN, M., & GILLAM, L., (2004). Ethics, Reflexivity, and “Ethically Important Moments” in Research. *Qualitative Inquiry*, 10(2), pp.261–280. <https://doi.org/10.1177/1077800403262360>.
- GOLDSTEIN, N.D., & BURSTYN, I., 2020. On the importance of early testing even when imperfect in a pandemic such as COVID-19, *Global Epidemiology*. <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2020.100031>.
- GOODMAN, J., & CELLIGOTT, A.M., 2003. *Useful Bodies: Humans in the Service of Medical Science in the Twentieth Century*, Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland, EE.UU.
- GRAHAM, D.Y., OPEKUN, A.R., OSATO, M.S. et al., 2004. Challenge model for *Helicobacter pylori*



- infection in human volunteers, *Gut*, 53 (9), pp.1235–1243.
- GUARINO, B. & JOHNSON, C.Y., 2020. Volunteers sign up to put their lives on the line for a coronavirus vaccine. *The Washington Post*, June 15. Disponible en [https://www.google.com/search?q=GUARINO%2C+B.%2C+%26+JOHNSON%2C+CY.%2C+2020.+Volunteers+sign+up+to+put+their+lives+on+the+line+for+a+&client=firefox-b-d&sxsrf=ALeKk010eQpDBlWqj97ijUZeJHba6fR-5hQ%3A1622947927033&ei=Vzi8YIHFAbiv5OUP7f-46AM&oq=GUARINO%2C+B.%2C+%26+JOHNSON%2C+CY.%2C+2020.+Volunteers+sign+up+to+put+their+lives+on+the+line+for+a+&gs\\_lcp=Cgnd3Mtd2l6EAW-6BwgjELADECC6BwgAEEcQsANQi8EUWl-vBFGCe2BRoAXACeACAAYIEiAH6BJIB-BzAuMS41LTGYAQCGAQKgAQGqAQdnd-3Mtd2l6yAEJwAEB&scient=gws-wiz&ved=0ahUKEwjBzLeVglLxAhW4F7kGHe0\\_Dj0Q-4dUDCAO](https://www.google.com/search?q=GUARINO%2C+B.%2C+%26+JOHNSON%2C+CY.%2C+2020.+Volunteers+sign+up+to+put+their+lives+on+the+line+for+a+&client=firefox-b-d&sxsrf=ALeKk010eQpDBlWqj97ijUZeJHba6fR-5hQ%3A1622947927033&ei=Vzi8YIHFAbiv5OUP7f-46AM&oq=GUARINO%2C+B.%2C+%26+JOHNSON%2C+CY.%2C+2020.+Volunteers+sign+up+to+put+their+lives+on+the+line+for+a+&gs_lcp=Cgnd3Mtd2l6EAW-6BwgjELADECC6BwgAEEcQsANQi8EUWl-vBFGCe2BRoAXACeACAAYIEiAH6BJIB-BzAuMS41LTGYAQCGAQKgAQGqAQdnd-3Mtd2l6yAEJwAEB&scient=gws-wiz&ved=0ahUKEwjBzLeVglLxAhW4F7kGHe0_Dj0Q-4dUDCAO)
- HHS DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2003. Annex 11: Pandemic influenza response and preparedness plan. Washington: The Department, August 26.
- HEGGESTAD, A.K.T., NORTVEDT, P. & SLETTEBØ, Å., 2013. The importance of moral sensitivity when including persons with dementia in qualitative research, *Nursing Ethics*, 20 (1), pp.30–40.
- HELLMANN, F., BITTENCOURT, S.C., BRZOZOWSKI, F.S., et al., 2020. COVID-19: Think first, act better later, *AJOB*. Disponible en: <https://www.bioethics.net/2020/05/covid-19-think-first-act-better-later/>.
- HIRSCH, L. & BREUNIGER, K., 2020. Trump signs \$8.3 billion emergency coronavirus spending package, *Mars 6*. Disponible en: <https://www.cnbc.com/2020/03/06/trump-signs-8point3-billion-emergency-coronavirus-spending-package.html>
- HOEN, E., 2020. Protect against market exclusivity in the fight against COVID-19, *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0876-6>.
- HRC COMITÉ DE DERECHOS HUMANOS DE LAS NACIONES UNIDAS, 1992. Observación General 20 del CCPR: Artículo 7 (Prohibición de la tortura y los tratos o penas crueles, inhumanos y degradantes), 10 de marzo de 1992, párr. 7. Disponible en: <https://www.acnur.org/fileadmin/Documentos/BDL/2001/1399.pdf> [consultado el 5 de junio de 2020].
- KOPPOCK, K., 2020. FDA Announces Two Drugs Given 'Compassionate Use' Status in Treating COVID-19, 19.03, 2020. Disponible en: <https://www.pharmacytimes.com/news/fda-announces-two-drugs-approved-for-compassionate-use-in-treating-covid-19>
- HOFMANN, B., 2020. The first casualty of an epidemic is evidence, *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1111/jep.13443>.
- IOANNIDIS, J.P., 2020. Coronavirus disease 2019: The harms of exaggerated information and non-evidence-based measures, *European Journal of Clinical Investigation*, 50, (4), pp.e13222.
- JAMROZIK, E., & SELGELID, M.J., 2020a. COVID-19 human challenge studies: Ethical issues, *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30438-2).
- 2020b. Human infection challenge studies in endemic settings and/or low-income and middle-income countries: Key points of ethical consensus and controversy. <https://jme.bmj.com/content/46/9/601>.
- KALIL, A.C., 2020. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics, *JAMA*, 323, pp.1897.
- KATZ, J., 1972. *Experimentation with Human Beings. The Authority of the Investigator, Subject, Profession, and State in the Human Experimentation Process*, Russel Sage Foundation, Nueva York.
- KOTTOW, M.H., 2004. Vulnerability: What kind of principle is it? *Medicine, Health Care and Philosophy*, 7, pp.281–287.
- KRUGMAN, S., 1971. Experiments at the Willowbrook State School, *The Lancet*, 297 (7709), pp.966–967.
- KRUGMAN, S., & GILES, G.P., 1973. Viral hepatitis, Type B (Ms-2-Strain). Further observations on natural history and prevention, *NEJM*, 288 (15), pp.755–760.
- LANGER, E., 1964. Human Experimentation: Cancer Studies at Sloan-Kettering Stir Public Debate on Medical Ethics, *Science, New Series*, Vol. 143, N° 3606 (7 de febrero), pp.551–553.
- LANGMUIR, A.D., 1979. Guillain-Barré syndrome: The swine influenza virus vaccine incident in the United States of America, 1976–77: Preliminary communication, *Journal of the Royal Society of Medicine*, 72, (9), pp.660–669.
- LAZARUS, D., 2020. Here's why a COVID-19 vaccine could end up costing you a small fortune, *Los Angeles Times*, 2020. Disponible en: <https://www.latimes.com/business/story/2020-04-21/column-coronavirus-drug-pricing>

- LONDON, A., & KIMMELMAN, J., 2020. Against pandemic research exceptionalism, *Science*, 368, (6490), pp.476–477. <https://doi.org/10.1126/science.abc1731>.
- LYNCH, H.F., 2020. The right to withdraw from controlled human infection studies: Justifications and avoidance, *JME*. <https://doi-org.ezproxy.uio.no/>. <https://doi.org/10.1111/bioe.12704>.
- MACKLIN, R., 2020. Human Challenge Studies for Covid-19 Vaccine: Questions about Benefits and Risks, *Hastings Bioethics Forum, Research Ethics*. Disponible en: <https://www.thehastingscenter.org/human-challenge-studies-for-covid-19-vaccine-questions-about-benefits-andrisks/>.
- MCINTOSCH, K., HIRSCH, M.S., & BLOOM, A., 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>.
- MEHRA, M.R., DESAI, S.S., RUSCHITZKA, F. et al., 2020a. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis, *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
- MEHRA, M.R., RUSCHITZKA, F. & PATEL, A.N., 2020b. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A multinational registry analysis, *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324).
- MENIKOFF, J., 2020. The regulation of Covid-19 «Challenge» studies, *AJOB*, 20, (7), pp.80–82.
- MILLER, F.G. & GRADY, C., 2001. The ethical challenge of infection-inducing challenge experiments, *Clinical Infectious Diseases*, 33, pp.1028–1033.
- MUTAMBUDZI, M., NIEDZWIEDZ, C.L., MACDONALD, E.B. et al., 2020. Occupation and risk of COVID-19: Prospective cohort study of 120,621 UK Biobank participants. *medRxiv*, The preprint server for health sciences. <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20109892>.
- NATURE 2020. Editorial. Everyone wins when patents are pooled, *Nature*, 581, p.240.
- NIELSEN, K.H., & SØRENSEN, M.P., 2017. How to take non-knowledge seriously, or “the Unexpected virtue of ignorance”, *Public Understanding of Science* 26 (3), pp.385–392.
- NOVAVAX, 2020. Novavax to Receive up to \$388 Million Funding from CEPI for COVID-19 Vaccine Development and Manufacturing. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-receive-388-million-funding-cepi-covid-19-vaccine>.
- ONU NACIONES UNIDAS, 1955. Doc A/2929. 10° Sesión de la Asamblea General de las Naciones Unidas. Borrador del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos. Comentarios del Secretario General, 1° de julio, pp. 87–88.
- OMS, 2016. Human Challenge Trials for Vaccine Development: Regulatory considerations. [https://www.who.int/biologicals/expert\\_committee/Humanchallenge\\_Trials\\_IK\\_final.pdf](https://www.who.int/biologicals/expert_committee/Humanchallenge_Trials_IK_final.pdf).
- 2020. Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies, Mai 6. Disponible en: <https://www.who.int/ethics/publications/key-criteria-ethical-acceptability-of-covid-19-human-challenge/en/>.
- ORAN, D.P., 2020. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review, *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>.
- OUTKA, E., 2020. How Pandemics Seep into Literature. <https://www.theparisreview.org/blog/2020/04/08/how-pandemics-seep-intoliterature/>.
- OXFORD UNIVERSITY, 2020. Dexamethasone reduces death in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19, June 16. Disponible en: <https://www.ox.ac.uk/news/2020-06-16-dexamethasone-reduces-death-hospitalised-patients-severe-respiratory-complications>
- PLOTKIN, S.A., & CAPLAN, A., 2020. Extraordinary diseases require extraordinary solutions, *Vaccine* (Editorial), 38, pp.3987–3988.
- RETRACTION WATCH. Retracted coronavirus (COVID-19) papers. Disponible en: <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>
- ROESTENBERG, M., HOOGERWERF, M.A., FERREIRA, D.M. et al., 2018. Experimental infection of human volunteers, *The Lancet Infectious Diseases*, 18 (10), pp.e312–e322.
- RØRTVEIT, G., Y R. STRAND. 2001. Risiko, usikkerhet og uvitenhet i medisinen [Risk, uncertainty and ignorance in medicine], *Tidsskr Nor Lægeforen*, 121, pp.1382–1386.
- SAVAGE, M., 2020a. What’s going wrong in Sweden’s care home?, *BBC News*, May. <https://www.bbc.com/news/world-europe-52704836>.
- SAVAGE, M., 2020b. More than half of the deaths related to the coronavirus in England will be people for care homes, *The Guardian*, June



7. Disponible en: <https://www.theguardian.com/society/2020/jun/07/more-than-half-of-englands-coronavirus-related-deaths-will-be-people-from-care-homes>
- SCHAEFER, G.O., TAM, C., SAVULESCU, J. et al., 2020. COVID-19 vaccine development: Time to consider SARS-CoV-2 challenge studies? <https://ssrn.com/abstract=3568981>.
- SENCER, D.J. & MILLAR, D., 2006. Reflections on the 1976 Swine Flu Vaccination Program, *Emerging Infectious Diseases* 12, p.1. Center for disease control and prevention (CDC). [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/1/05-1007\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/12/1/05-1007_article).
- SETHURAMAN, N., JEREMIAH, S.S. & RYO, A., 2020. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2, *JAMA*, (323), pp.2249.
- SHAH, S.K., KIMMELMAN, J. & LYERLY, A.D., 2017. Ethical considerations for Zika virus human challenge trial. <https://petrieflom.law.harvard.edu/resources/article/ethical-considerations-for-zika-virus-human-challenge-trials>
- SHAH, S.K., MILLER, F.G. & DARTON, T.C., 2020. Ethics of controlled human infection to study COVID-19, *Science*, 368 (6493), pp.832-834.
- SOLBAKK, J.H. 2011. The principle of respect for human vulnerability and global bioethics in R. CHADWICK, R., TEN HAVE, H. & MESLIN, E. (ed), *The SAGE Handbook of Health Care Ethics: Core and Emerging Issues*, Sage, Los Angeles/Londres/Nueva Delhi/Singapur/Washington DC, pp.228–238.
- SINGER, P., & CHAPPELL, R.Y., 2020. Pandemic ethics: The case for experiments on human volunteers, *Washington Post*, April 27.
- STOEKLÉ, H.C., & HÉRVE, C., 2020. COVID-19: Act first, think later, *AJOB Journal homepage*. <https://www.tandfonline.com/loi/uajb20>.
- THE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES, 2018. Controlled Human Infection Model Studies. <https://acmedsci.ac.uk/file-download/55062331>.
- THE INTERNATIONAL ALLIANCE FOR BIOLOGICAL STANDARDIZATION, 2019. Human challenge trials in vaccine development, *Biologicals* 61, pp.85–95. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2018.02.002>.
- TOGO, I., 2020b. AstraZeneca receives \$1 billion in U.S. funding for Oxford University coronavirus vaccine, *Forbes*, Mai 21. Disponible en: <https://www.forbes.com/sites/isabeltogoh/2020/05/21/astrazeneca-receives-1-billion-from-us-government-to-produce-oxford-coronavirus-vaccine/?sh=23a2598c61d1>
- UNESCO, 2005. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. Disponible en: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001428/142825s.pdf#page=85>.
- WARD, R., KRUGMAN, S., GILES, G.P. et al., 1958. Infectious hepatitis. Studies of its natural history and prevention, *NEJM*, 258, (9), pp.407–416.
- WHO WORLD HEALTH ORGANIZATION 2020b (En español, en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/solidarity-call-to-action/solidarity-call-to-action-01-june-2020-es.pdf?sfvrsn=c4a65f18\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/solidarity-call-to-action/solidarity-call-to-action-01-june-2020-es.pdf?sfvrsn=c4a65f18_2)
- WOLEMONWU, W.C., 2020. Human Challenge Trials for a COVID-19 Vaccine: Should we bother about exploitation? *Voices in Bioethics* 6. <https://journals.library.columbia.edu/index.php/bioethics/article/view/6893>.
- WYNNE, B., 1992. Uncertainty and environmental learning—Reconceiving science in the preventive paradigm, *Global Environmental Change*, 2, pp.111–127.
- YELIN, D., WIRTHEIM, E., VETTER, P. et al., 2020. Long-term consequences of COVID-19: Research need, *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5).