



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Principales criterios para la aceptabilidad ética de los estudios de exposición a la COVID-19 con seres humanos

6 de mayo del 2020

Grupo de Trabajo de la OMS de Orientación sobre los Estudios de Exposición a la COVID-19 con Seres Humanos

1. Preámbulo

La pandemia de la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, plantea una amenaza extraordinaria a escala mundial para la salud pública, la estabilidad socioeconómica, la seguridad alimentaria y otros bienes sociales (1, 2). Sin medidas de control, la COVID-19 probablemente cobraría millones de vidas y crearía presiones extremas para los sistemas de atención de salud en todo el mundo. Aunque las medidas de control, como el distanciamiento físico, pueden ayudar a reducir la propagación de la COVID-19, estas medidas implican enormes costos sociales y económicos que pueden afectar de manera desproporcionada a los grupos desfavorecidos. Los principales retos para la respuesta de salud pública actual consisten en: *a)* la falta de vacunas y tratamientos seguros y eficaces, y *b)* las lagunas en el conocimiento científico con respecto a la patogenicidad, la inmunidad y la transmisión (3, 4).

En los estudios controlados de infección humana (o “estudios de exposición con seres humanos”) se infecta de manera deliberada a voluntarios sanos. Estos estudios pueden ser particularmente útiles para probar vacunas (5, 6). Pueden hacerse con mucha más rapidez que los ensayos de vacunas sobre el terreno, en parte porque se necesita exponer a muchos menos participantes a vacunas experimentales para obtener estimaciones (preliminares) de su eficacia y seguridad. Estos estudios pueden usarse para comparar la eficacia de varias vacunas experimentales y, de esa forma, seleccionar las más prometedoras para estudios más amplios. Por lo tanto, los estudios de exposición bien diseñados podrían no solo acelerar el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 (7-9), sino también aumentar las probabilidades de que las vacunas que finalmente se utilicen sean más efectivas.

Los estudios de exposición se usan también para estudiar los procesos de infección e inmunidad desde su inicio (5). Por lo tanto, podrían usarse para: *a)* validar las pruebas de inmunidad contra el SARS-CoV-2; *b)* determinar los correlatos de la protección inmunitaria, y *c)* investigar el riesgo de transmisión que representan las personas infectadas (4, 10). Las observaciones de este tipo podrían mejorar considerablemente la respuesta general de la salud pública a la pandemia.

La finalidad de este documento es proporcionar orientación a los científicos, los comités de revisión ética de la investigación, los financiadores, los responsables de formular políticas y

los reguladores sobre los principales criterios que deberían cumplirse para que los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 sean éticamente aceptables.

2. Aspectos éticos de los estudios de exposición infecciosa con seres humanos

Los estudios de exposición tienen una larga trayectoria, que comenzó con las primeras investigaciones sobre la viruela, la fiebre amarilla y la malaria, que cambiaron el curso de la salud pública mundial (5). En los últimos 50 años se han hecho estudios de exposición de manera segura en decenas de miles de voluntarios adultos, con su consentimiento, bajo la supervisión de comités de ética de la investigación (5, 11, 12). De manera más reciente, estos estudios han ayudado, por ejemplo, a acelerar el desarrollo de vacunas contra la fiebre tifoidea (13) y el cólera (14), y a determinar los correlatos de la protección inmunitaria contra la gripe (10).

Puede parecer intuitivamente que la investigación que implica la infección deliberada de voluntarios sanos no es ética, y en la historia hay numerosos ejemplos notorios de investigaciones que no fueron éticas en las que se infectó a los sujetos de manera deliberada (5). Sin embargo, hay consenso entre los eticistas que han reflexionado sobre los estudios de exposición con seres humanos en que la infección intencional de participantes en investigaciones puede ser éticamente aceptable en ciertas condiciones, como aquellas en las cuales se realizan los estudios de exposición modernos (5, 15-20).

No obstante, los estudios de exposición son delicados desde el punto de vista ético, por lo que deben diseñarse y realizarse con mucho cuidado para reducir al mínimo el daño a los voluntarios y preservar la confianza del público en la investigación.¹ En particular, los investigadores deben adherirse a los requisitos habituales de la ética de la investigación. Además, las investigaciones deben ceñirse a estándares particularmente rigurosos en los casos en que: *a*) los estudios consistan en la exposición de participantes sanos a riesgos relativamente altos; *b*) los estudios impliquen intervenciones que se realicen por primera vez con seres humanos (incluida la exposición)² o presenten un alto grado de incertidumbre (por ejemplo, acerca de la infección, la enfermedad y las secuelas), o *c*) la confianza del público en la investigación sea especialmente importante, como ocurre durante emergencias de salud pública (5, 15, 17-19, 21).

3. Por qué están considerándose estudios de exposición con el SARS-CoV-2

La respuesta mundial de salud pública a la COVID-19 podría mejorar mucho con vacunas y tratamientos seguros y eficaces, mediciones fiables de los correlatos de la protección

¹ Entre otros requisitos que se subrayan en este documento, para preservar la confianza del público en la investigación es necesario reducir el daño al mínimo no solo para los voluntarios, sino también para el personal de investigación y otros terceros.

² No obstante, los estudios de exposición que se realizan por primera vez con seres humanos podrían implicar menos incertidumbre que, por ejemplo, las primeras pruebas de medicamentos realizadas con seres humanos, porque ya se cuenta con muchos más datos humanos con respecto a la patogenia. Aunque millones de personas han contraído la infección por el SARS-CoV-2, todavía se están recabando datos, de manera que persiste una gran incertidumbre.

inmunitaria y un mayor conocimiento científico de la enfermedad y su transmisión (3, 4). Hay amplio acuerdo en que las vacunas serían especialmente importantes, y en la actualidad se están estudiando más de 100 vacunas experimentales (22).³ Bien diseñados, los estudios de exposición con seres humanos proporcionan uno de los medios más eficientes y poderosos desde el punto de vista científico para probar vacunas, en particular porque no es posible hacer de manera adecuada una generalización de los modelos animales a los seres humanos (11-13, 24).⁴ Por consiguiente, los estudios de exposición podrían redundar en grandes beneficios para la salud pública en la medida en que: *a*) aceleren el desarrollo de vacunas; *b*) aumenten la probabilidad que, en última instancia, puedan usarse las vacunas (experimentales) más eficaces; *c*) validen las pruebas de inmunidad, y *d*) mejoren el conocimiento sobre la infección por el SARS-CoV-2 y su transmisión.

Es muy probable que los estudios de exposición aceleren la disponibilidad de vacunas en los casos en que haya una coordinación apropiada entre los investigadores, los fabricantes y los reguladores (18, 21). En todo caso, tales estudios deberían incorporarse en programas de investigación de mayor alcance para proporcionar estimaciones más precisas de la seguridad y la eficacia (e incluir posiblemente diseños adaptativos de ensayos si fuera apropiado) (5, 9, 24). Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 podrían agregar valor a otros tipos de investigaciones sobre vacunas al posibilitar: *a*) una evaluación precisa de la infección asintomática; *b*) pruebas más rápidas y estandarizadas de varias vacunas experimentales, y *c*) pruebas de vacunas en contextos donde la transmisión continua sea limitada (por ejemplo, debido a medidas de salud pública o durante períodos entre epidemias) (5, 18, 25).⁵

Aunque con más datos se podrían aclarar los riesgos relevantes, las estimaciones actuales indican que la participación en estudios de exposición con el SARS-CoV-2 sería menos riesgosa para adultos jóvenes sanos. Se estima que, en las personas de 18 a 30 años (sanas o no), la tasa de hospitalización con COVID-19 es de alrededor de 1% y la tasa de infección mortal es de 0,03%, aproximadamente (26).⁶ De acuerdo con los criterios que se presentan a

³ Véase también la lista de la OMS en [Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines](#) (consultado el 4 de mayo del 2020).

⁴ Aunque, en teoría, los modelos en animales de la COVID-19 podrían reemplazar los estudios de exposición con seres humanos en muchos aspectos, actualmente no resulta claro si se producirá un modelo animal fiable ni cuánto tardaría esto. Más aún, estos modelos requieren en último término validación con datos de estudios epidemiológicos o clínicos con seres humanos.

⁵ Para determinar la eficacia de las vacunas experimentales, es necesario que un número suficiente de sujetos de investigación tanto en el grupo vacunado como en el grupo de control estén realmente expuestos al agente patógeno en cuestión, es decir, que sean “provocados” por el agente patógeno. En la medida en que la transmisión del SARS-CoV-2 sea baja, los ensayos de vacunas sobre el terreno llevarán más tiempo y requerirán un mayor número de participantes para producir resultados claros. En un estudio de exposición con seres humanos, en cambio, se expone a todos los participantes al agente patógeno, razón por la cual el número de participantes es menor y el estudio puede concluir con rapidez.

⁶ En el artículo citado, el riesgo de letalidad de la infección estimado era de 0,03% para las personas de 20 a 29 años y de 0,007% para las de 10 a 19 años. No se notificaron datos específicamente sobre personas de 18 a 20 años, pero se incluyó a este grupo en vista del objetivo de restringir la participación en los estudios de exposición a los adultos (mayores de 18 años), a pesar de que se han propuesto otras gamas de edades (véase, por ejemplo, Eyal, Lipsitch y Smith [9]). En vista de las relaciones reconocidas entre la edad y la probabilidad de presentar una enfermedad grave, los investigadores podrían realizar el estudio de exposición inicial en adultos más jóvenes (por ejemplo, de 18 a 25 años) antes de incluir a jóvenes de mayor edad, aunque en la actualidad no resulta claro si las personas que tienen algunos años más (por ejemplo, las de 25 a 30 años) enfrentan riesgos mucho mayores que las de 18 a 25 años.

continuación, los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben realizarse en establecimientos especializados, con un seguimiento especialmente estrecho y fácil acceso a tratamiento de apoyo temprano para los participantes, incluidos los cuidados intensivos de ser necesario (27). Sin embargo, se podría argumentar que los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 implican (en la actualidad) un grado mayor de riesgo e incertidumbre que otros estudios de exposición con seres humanos generalmente aceptados porque, por el momento, no se comprende bien la patogenia de la COVID-19, no hay ningún tratamiento específico (con la excepción reciente del remdesivir), y la enfermedad grave y la muerte pueden ocurrir también en los adultos jóvenes (17,18, 28, 29).⁷ La confianza mundial del público en la investigación y las vacunas depende de una mayor vigilancia para asegurar que los estudios de exposición con el SARS-CoV-2, si se llevan adelante, se ciñan a los estándares científicos y éticos más rigurosos. En el cuadro 1 se presentan ocho criterios éticos para realizar estudios de exposición con el SARS-CoV-2.

Cuadro 1. Ocho criterios para los estudios de exposición con el SARS-CoV-2

Evaluaciones científicas y éticas		
Criterio 1	Justificación científica	Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben tener una justificación científica poderosa.
Criterio 2	Evaluación de riesgos y posibles beneficios	Debe ser razonable prever que los posibles beneficios de los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 superen los riesgos.
Consulta y coordinación		
Criterio 3	Consulta e involucramiento del público	Los programas de investigación que incluyan exposición con el SARS-CoV-2 deben basarse en consultas e involucramiento del público, así como de los expertos y los responsables de formular políticas pertinentes.
Criterio 4	Coordinación	En los programas de investigación que incluyan exposición con el SARS-CoV-2 debe haber una estrecha coordinación entre investigadores, financiadores, responsables de formular políticas y reguladores.
Criterios de selección		
Criterio 5	Selección de los centros	Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben realizarse en lugares donde la investigación pueda llevarse a cabo de acuerdo con los estándares científicos, clínicos y éticos más rigurosos.

⁷ Por otro lado, varios estudios de exposición ampliamente aceptados (por ejemplo, los de la malaria y la gripe) han llevado a resultados inesperados raros, aunque graves, en participantes sanos (lo cual significa que, en esos estudios, la incertidumbre también era considerable); véanse Nieman et al. (28) y Sherman et al. (29).

Criterio 6	Selección de los participantes	Los investigadores deben asegurarse de que los criterios para la selección de participantes en estudios de exposición con el SARS-CoV-2 limiten y minimicen el riesgo.
Revisión y consentimiento		
Criterio 7	Revisión por expertos	Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben ser revisados por un comité independiente especializado.
Criterio 8	Consentimiento informado	Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben siempre contar con un proceso riguroso de consentimiento informado.

4. Criterios éticos

La siguiente lista de criterios para la aceptabilidad ética de los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 no es exhaustiva, y es necesario cumplir otros criterios habituales y requisitos locales pertinentes para la ética de la investigación. En este documento se tiene en cuenta en la bibliografía emergente con respecto a la ética de los estudios de exposición, incluidos otros marcos (19, 30). Los criterios no son mutuamente excluyentes, sino que están interconectados de diversas maneras importantes. Para que se pueda proceder con estudios de exposición con el SARS-CoV-2, hay que demostrar que se han cumplido los ocho criterios.

Criterio 1: Justificación científica

Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben tener una justificación científica de peso

En el contexto de la pandemia actual puede haber varias justificaciones para hacer estudios de exposición con el SARS-CoV-2 que podrían redundar en diversos beneficios posibles y de distinta magnitud para la salud pública (véase el criterio 2). La justificación científica tendrá más peso en los casos en que la finalidad de los estudios sea obtener resultados de importancia para la salud pública, en particular en la medida en que no sea factible obtener resultados similares con la misma eficiencia o rapidez usando estudios con diseños que impliquen un riesgo menor para los participantes (9, 31).⁸ La justificación de los estudios de exposición debe encuadrarlos en una estrategia general coherente que abarque la coordinación de las investigaciones y otras actividades cuyo fin último sea mejorar la respuesta de salud pública a la COVID-19 (véanse los criterios 2, 3 y 4) (32, 33).

Los resultados de particular importancia son aquellos que quepa esperar que conlleven grandes beneficios para la salud pública antes de lo que sería posible alcanzarlos con otros

⁸ Aunque los estudios de exposición implican el riesgo adicional de infección por una cepa de exposición (a diferencia de los ensayos de vacunas sobre el terreno, que no aumentan la probabilidad de infección), desde el punto de vista ético es importante, para evaluar los riesgos, que los estudios de exposición incluyan menos participantes, los cuales son sometidos a un seguimiento más estrecho y reciben tratamiento de inmediato (véase el criterio 2). Eso podría ser especialmente importante, por ejemplo, si existe la preocupación de que la vacuna pueda agravar la enfermedad (9, 31).

métodos. Eso podría ocurrir, por ejemplo, con estudios que sirvan para: *a)* sustentar la selección de las vacunas (o los tratamientos)⁹ más seguros y eficaces entre distintas alternativas¹⁰ para llevar a cabo estudios incluso para autorizarlos de forma condicional, y *b)* sustentar otras medidas clínicas y de salud pública importantes (por ejemplo, para generar conocimientos sobre correlatos de la protección inmunitaria, la infección asintomática y la transmisión). Los mayores beneficios posibles para la salud pública se darán si hay un plan claro para poner a disposición de la población mundial los conocimientos, las pruebas, las vacunas u otras intervenciones relevantes.

Los investigadores deben tratar de obtener el mayor volumen posible de conocimientos científicos por participante expuesto siempre que eso no socave los objetivos principales del estudio ni exponga a los participantes a riesgos indebidos (véase el criterio 2). Eso podría implicar, por ejemplo, obtener más muestras durante los estudios de exposición para efectuar análisis secundarios de las interacciones entre el huésped y el agente patógeno.

Al justificar los estudios de exposición, se debe especificar su papel en las vías de desarrollo de vacunas, en programas de investigación más amplios y en la planificación de la respuesta de salud pública (18, 32, 33). Por ejemplo, se debe explicar la manera en que los resultados de los estudios de exposición en los que participen solamente adultos jóvenes sanos (véase el criterio 6) se tomarán en cuenta para otras investigaciones¹¹ y describir las medidas de salud pública encaminadas a proteger a los grupos de mayor riesgo (por ejemplo, la vacunación de adultos jóvenes sanos para proteger de manera indirecta a grupos de mayor riesgo) (9, 34).¹²

⁹ En un contexto de incidencia alta de la COVID-19 en la comunidad, probablemente sea más éticamente aceptable realizar ensayos de tratamientos principalmente con pacientes infectados o sus contactos. Sin embargo, podría haber circunstancias en las cuales se justifique probar tratamientos en estudios de exposición.

¹⁰ En los casos en que sea razonable prever que varias vacunas experimentales llegarán a la etapa de pruebas de eficacia con seres humanos, como parece ser el caso de las vacunas contra el SARS-CoV-2, los estudios de exposición pueden ser una manera eficiente de realizar comparaciones directas de la eficacia (que suelen ser difíciles de hacer de otro modo) y, por lo tanto, fundamentar las decisiones a partir de la evidencia sobre las intervenciones que se usarán (véase el criterio 4). Por consiguiente, de acuerdo con el objetivo de encuadrar algunos estudios particulares en las estrategias generales de investigación, se justificaría realizar estudios de exposición con las primeras vacunas disponibles, aunque se prueben al mismo tiempo en ensayos sobre el terreno, para compararlas con otras que se obtengan más adelante.

¹¹ Por ejemplo, más adelante podrían obtenerse datos sobre la eficacia de la vacuna en grupos de alto riesgo con estudios diseñados de otra forma; por ejemplo, estudios comparativos de la inmunidad una vez que se conozcan los correlatos útiles de la protección, ensayos sobre el terreno y estudios observacionales posteriores a la autorización.

¹² El valor científico y social y la aceptabilidad ética de la investigación sobre vacunas no depende de la demostración temprana de la eficacia en grupos de riesgo alto, en parte porque la vacunación de un gran número de personas de riesgo bajo protege de manera indirecta a personas de riesgo alto, como ocurre con la vacunación de toda la población contra la rubéola para proteger a niños que todavía no han nacido (véase también el criterio 6).

Criterio 2: Evaluación de riesgos y posibles beneficios

Debe ser razonable prever que los posibles beneficios de los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 superen los riesgos.

- Se debe hacer una evaluación sistemática de los posibles beneficios y riesgos.
- En la medida de lo posible, se deben cuantificar estos posibles beneficios y riesgos.
- Los posibles beneficios y riesgos deben compararse con otros diseños de estudio factibles.
- Se deben maximizar los beneficios previstos.
- Se deben minimizar los riesgos.

Un requisito habitual de la ética de la investigación es que, en conjunto, los beneficios superen los riesgos. Dada la naturaleza delicada desde el punto de vista ético de los estudios de exposición con el SARS-CoV-2, la evaluación de sus posibles beneficios y riesgos debe ser especialmente rigurosa.¹³ Se deben evaluar los posibles beneficios y riesgos de cada uno de tres grupos clave: *a)* los participantes, *b)* la sociedad en general, y *c)* los terceros que sean contactos de los participantes.

En la medida de lo posible, se deben cuantificar (y, si es necesario, modelizar) los posibles beneficios y riesgos de los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 y compararlos con los de otros diseños de estudio pertinentes. Por ejemplo, la cuantificación de los beneficios debe incluir estimaciones de: *a)* cuándo y con cuánta mayor rapidez cabría prever de manera realista que las vacunas estén disponibles para el uso como resultado de haber realizado estudios de exposición (por ejemplo, antes de realizar ensayos en mayor escala sobre el terreno o posiblemente en vez de ellos),¹⁴ *b)* cuántas vidas podrían salvarse de ese modo, y *c)* otros beneficios para la salud pública del aumento del conocimiento científico (por ejemplo, con respecto a los correlatos de la protección). La cuantificación de los riesgos debe incluir estimaciones de: *a)* el número de participantes expuestos al riesgo; *b)* el riesgo absoluto para los participantes (teniendo en cuenta los datos más recientes), y *c)* el riesgo marginal para los participantes¹⁵ (o sea, el riesgo adicional de participar en comparación con el riesgo de base de contraer la infección) (5, 21).

Además de la evaluación sistemática de los posibles beneficios y riesgos, y suponiendo que los beneficios superen los riesgos, se deben maximizar los beneficios previstos y minimizar los riesgos, siempre que los factores no varíen. Por ejemplo, se deben maximizar los beneficios en la medida de lo posible sin aumentar los riesgos para los participantes y minimizar los riesgos (véanse el cuadro 2 y el apartado siguiente) en la medida de lo posible sin comprometer el valor científico de un estudio.¹⁶

¹³ Se podría argumentar que se aplican consideraciones similares en otras situaciones de mayor riesgo, mayor incertidumbre y grandes beneficios posibles (por ejemplo, en algunos ensayos que se realizan por primera vez con seres humanos).

¹⁴ Sobre la base de consultas (por ejemplo, con los reguladores) sobre la posibilidad de autorizar el uso de emergencia de una vacuna teniendo en cuenta los datos del estudio de exposición solamente; véase el criterio 4.

¹⁵ Participar podría ser muy bajo o incluso negativo durante una pandemia.

¹⁶ Si se puede obtener la misma información utilizando un método de investigación o un ensayo con un diseño que exponga a los participantes a menos riesgos, se debe adoptar la opción de menor riesgo.

Cuadro 2. Ejemplos de posibles beneficios, riesgos y estrategias de minimización de riesgos (por grupo)

Grupo	Posibles beneficios	Riesgos	Estrategias de minimización de riesgos
Sociedad	<p>Número de vidas salvadas y casos de enfermedad evitados gracias a la disponibilidad más temprana de una vacuna (más segura o más eficaz).</p> <p>Retorno más rápido al funcionamiento normal de la sociedad en todo el mundo y beneficios conexos para la economía y la salud pública.</p>	<p>Erosión de la confianza en los estudios de exposición, la investigación en general o las vacunas debido a la percepción sobre los estudios de exposición en este contexto o a los daños que puedan sufrir los participantes o terceros.</p>	<p>Involucramiento del público en el diseño de la investigación.</p>
Participantes	<p>Inmunidad inducida por vacunas experimentales (si son eficaces).</p> <p>Inmunidad frente a la infección experimental.^a</p>	<p>Riesgos de la infección experimental, como un cuadro grave o la muerte.</p> <p>Riesgos relacionados con las vacunas experimentales (incluida la posibilidad de que la vacuna agrave la enfermedad).</p> <p>Riesgos del aislamiento de los pacientes hospitalizados (por ejemplo, para la salud mental).</p>	<p>Selección de participantes de bajo riesgo.</p> <p>Reducción del número de participantes cuando sea factible.</p> <p>Exposición inicial de una persona por vez, con una titulación cuidadosa de la dosis viral.</p> <p>Seguimiento estrecho, diagnóstico y atención de apoyo tempranos, con cuidados intensivos de ser necesario.</p> <p>Tratamientos específicos si se comprueba su eficacia.</p> <p>Selección cuidadosa de la cepa de exposición.</p> <p>Prueba de vacunas con menos probabilidades de causar un cuadro más grave de la enfermedad.</p> <p>Selección de lugares donde haya un riesgo de base de contraer la infección (menor riesgo marginal de la participación).</p> <p>Seguimiento a largo plazo.</p> <p>Compensación por cualquier daño relacionado con el estudio.</p>
Terceros	<p>Beneficios indirectos de que los participantes adquieran inmunidad.^b</p>	<p>Riesgo de infección del personal de investigación.</p> <p>Riesgo de transmisión de la infección a terceros en la comunidad.</p>	<p>Selección de lugares con procedimientos estrictos para el control de infecciones, incluido el uso de equipo de protección personal.</p>

- a. Los participantes podrían beneficiarse de esta forma si: *a)* la infección induce inmunidad protectora; *b)* los participantes corren un riesgo de fondo de contraer la infección en la comunidad, y *c)* la infección provocada presenta una probabilidad igual o menor de producir un cuadro grave (por ejemplo, teniendo en cuenta los métodos de exposición, así como el diagnóstico y el tratamiento tempranos durante la participación) que la infección contraída en la comunidad.
- b. Los participantes que adquieran inmunidad como consecuencia de la infección provocada o de una vacuna experimental tendrán menos probabilidades de ser una fuente de transmisión en la comunidad tras la conclusión del estudio.

Minimización de riesgos

El diseño de los estudios iniciales de exposición con el SARS-CoV-2, si se llevan adelante, debe incluir una variedad de estrategias de minimización de riesgos (véase el cuadro 2). Se deben minimizar los riesgos para terceros con el uso de equipo de protección para el personal en los ensayos y la hospitalización de los pacientes (hasta que ya no sean infecciosos) en establecimientos donde se pueda realizar un control estricto de infecciones.

Asimismo, se deben controlar minuciosamente y minimizar los riesgos para los participantes. Por ejemplo, los participantes en los estudios iniciales deben ser expuestos uno por uno, con una titulación meticulosa de la dosis viral.¹⁷ Los estudios de exposición con personas que hayan estado infectadas con anterioridad también podrían tener como finalidad determinar los correlatos de la protección y generar más conocimiento acerca de la inmunidad. De manera más general, una estrategia importante de minimización de riesgos consiste en limitar la participación a adultos (o sea, personas que puedan dar su consentimiento informado) que se estime, sobre la base de los mejores datos disponibles, que corren el menor riesgo (por ejemplo, adultos sanos de 18 a 30 años; véase el criterio 6). A pesar de los esfuerzos para minimizar los riesgos, podrían ocurrir daños graves y en la actualidad hay mucha incertidumbre con respecto a la patogenicidad de la COVID-19. Por lo tanto, hay buenas razones para realizar este tipo de estudios de una manera especialmente cuidadosa y proporcionar a los participantes atención de apoyo de buena calidad (incluidos los cuidados intensivos de ser necesario), seguimiento a largo plazo (para cualquier daño que pudiera persistir) y plena compensación por cualquier daño que sufran. Los criterios para la selección de los participantes deben revisarse de acuerdo con la evolución de la evidencia.

Los investigadores deben revisar el diseño de los estudios de exposición teniendo en mente más estrategias de minimización de riesgos, entre ellas el suministro de un tratamiento curativo específico o el uso de cepas atenuadas para la exposición, cuando estén disponibles. Aunque el tratamiento es una manera importante de reducir el riesgo, la existencia de

¹⁷ La infección inicial en un participante por vez es similar a lo que se hace en los ensayos de medicamentos de fase I que se realizan por primera vez con seres humanos, en particular después del ensayo TGN1412, en el cual la administración simultánea de un agente experimental a varios participantes ocasionó grandes daños (5). La exposición al SARS-CoV-2 en un participante por vez podría estar acompañada, por ejemplo, de un seguimiento especialmente estrecho de la carga viral y los síntomas en el primer participante o los primeros participantes, y se podría seguir adelante con más participantes solo cuando se sepa con certeza que la infección del participante anterior está comenzando a resolverse sin eventos adversos inesperados o inaceptables. A medida que se sepa más acerca de la fisiopatología de la infección por el SARS-CoV-2 y la COVID-19, incluso entre los participantes en el estudio de exposición, podría ser apropiado proceder con más rapidez (por ejemplo, con la exposición de grupos de participantes después que se compruebe que la exposición inicial no ha ocasionado daños) a fin de evitar retrasos indebidos.

tratamientos curativos específicos no es una condición necesaria para la aceptabilidad ética de los estudios de exposición.¹⁸ Sin embargo, si se desarrollan tratamientos específicos de eficacia comprobada, deberán administrarse a los participantes según sea necesario. El uso de cepas naturales (también llamadas “salvajes”) para la exposición podría ser éticamente permisible,¹⁹ aunque las cepas de exposición (sean naturales o atenuadas) deben estar caracterizadas tanto como sea posible a fin de minimizar los riesgos. Si antes del inicio de los estudios se obtiene una cepa atenuada para la exposición y se prevé que produzca resultados que puedan generalizarse para la infección por cepas naturales, eso permitiría reducir aún más los riesgos.

Criterio 3: Consulta e involucramiento del público

Los programas de estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben tener en cuenta las consultas y el involucramiento del público, así como de los expertos y los responsables de formular políticas pertinentes

En condiciones ideales, las consultas y las actividades de involucramiento del público deberían ser rápidas, rigurosas y mutuamente informativas, de manera tal que los puntos de vista del público y de los grupos de expertos se actualicen de forma recíproca. El involucramiento del público a escala local, nacional e internacional debería comenzar de inmediato, puesto que ya se están considerando estudios de ese tipo (7-9),²⁰ y continuar durante todo el programa de investigación y con posterioridad. La finalidad de estas consultas debe ser recabar opiniones ponderadas del público sobre los planes propuestos de investigación con técnicas de involucramiento que posibiliten un diálogo genuino previo, sin demorar demasiado las investigaciones que puedan ser beneficiosas. Se debe poner énfasis en la presentación clara de los riesgos pertinentes y los posibles beneficios (véase el criterio 2) y en la incorporación de los puntos de vista de los participantes en el estudio de exposición o de las personas que hayan expresado interés en participar (35, 36).²¹

Los objetivos del involucramiento del público deben ser evaluar la aceptabilidad local de los estudios de exposición con el SARS-CoV-2, responder a las inquietudes de la comunidad, maximizar la transparencia y comprender el posible impacto de la investigación en la comunidad, especialmente en vista de otras perturbaciones sociales y de la salud pública relacionadas con la pandemia (37). Los métodos deben ser apropiados para el contexto de la pandemia y podrían incluir técnicas de involucramiento en línea dirigida por grupos con la pericia adecuada. Para maximizar los beneficios de estas actividades, deben actualizarse con regularidad teniendo en cuenta los datos emergentes. Idealmente deberían participar

¹⁸ Por ejemplo, se aprueban y se realizan estudios de exposición con agentes patógenos para los cuales no hay un tratamiento específico (como rinovirus, rotavirus y dengue), así como para la gripe, cuyas complicaciones, como la miocarditis, no siempre se pueden prevenir con los antivirales existentes. En todos los casos se proporciona atención de apoyo.

¹⁹ No hay una regulación coherente de las cepas de exposición, y se han usado cepas naturales o casi naturales de diversos agentes patógenos (5).

²⁰ Las actividades de involucramiento de grupos interesados en estudios de exposición con el SARS-CoV-2 comenzó hace poco (véase <https://1daysooner.org/>, consultado el 4 de mayo del 2020).

²¹ Muchas personas ya han manifestado su interés en participar de manera voluntaria en los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 (véase <https://1daysooner.org/>, consultado el 4 de mayo del 2020).

profesionales experimentados de las ciencias sociales que trabajen en el ámbito del programa general de investigación y la respuesta de salud pública (35, 36).

Deben realizarse consultas locales e internacionales simultáneamente, y debe haber coordinación (véase el criterio 4) entre los investigadores, los miembros del comité de ética, los responsables de formular políticas y otros expertos pertinentes en los aspectos científicos y éticos de los estudios de exposición. Esto debe ayudar a que se cumplan los demás criterios indicados en este documento y que se optimice el diseño de las investigaciones teniendo en cuenta el consenso de los expertos y los aportes del público. Como parte de la consulta con los expertos pertinentes, el diseño de los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 debería ser objeto de una revisión científica independiente (véase el criterio 7). Las consultas con los responsables locales de formular políticas (por ejemplo, de los departamentos de salud) deben tener como fin coordinar toda la investigación propuesta con la política de salud pública local y la respuesta a la pandemia (véase el criterio 4).

Criterio 4: Coordinación de la investigación

En los programas de estudios de exposición con el SARS-CoV-2 debe haber una estrecha coordinación entre investigadores, financiadores, responsables de formular políticas y reguladores

Las actividades de coordinación deben encuadrar el SARS-CoV-2 en un conjunto coherente de programas internacionales de investigación y procurar que los posibles beneficios para la salud pública de las investigaciones relevantes puedan obtenerse con la mayor seguridad y eficiencia (33). Por lo tanto, es necesario coordinar la investigación con los organismos de salud pública para no comprometer indebidamente la respuesta local de salud pública a la COVID-19; por ejemplo, durante los períodos de máxima transmisión (33). Los estudios deben contar con una supervisión adecuada de otras autoridades pertinentes, incluida la OMS en los casos en que corresponda.

Todos los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben registrarse con antelación en repositorios apropiados y se debe mantener una lista completa de todos estos estudios a nivel internacional. Los datos de los estudios deben darse a conocer con rapidez e, idealmente, ponerse a disposición del público, con las protecciones apropiadas. Revisten una importancia particular los datos sobre las mediciones de la seguridad y la eficacia de las vacunas, así como sobre cualquier daño sufrido por los participantes. Si hay varios grupos de investigadores que realizan estudios de exposición con el SARS-CoV-2, en la medida de lo posible estos programas deberían: *a*) estandarizarse (para maximizar los beneficios al obtener resultados comparables en un mayor número de participantes), incluso mediante el intercambio de las cepas de exposición y las vacunas experimentales, y *b*) diseñarse de manera que se evite la duplicación innecesaria.²²

Debe haber coordinación entre los investigadores, los responsables de formular políticas y los reguladores con respecto al desarrollo de vacunas. La coordinación temprana con los reguladores debe centrarse en particular en la forma en que se usarán los datos de estudios de exposición (por ejemplo, en el contexto de decisiones para iniciar ensayos sobre el terreno con

²² El ensayo “Solidaridad” de opciones terapéuticas para la COVID-19 puede ser un punto de referencia para la cooperación entre los grupos de investigadores que realizan estudios de exposición con el SARS-CoV-2.

vacunas experimentales prometedoras y la función que desempeñarán los datos de estudios de exposición en las decisiones con respecto a la aprobación previa, la autorización de comercialización o el uso de emergencia de las vacunas experimentales) (18). Por lo tanto, la coordinación es muy importante en los casos en que se prueben varias vacunas, ya que podría facilitar la selección de las vacunas experimentales más seguras²³ y más eficaces al proporcionar datos estandarizados sobre seguridad y estimaciones directamente comparables de la eficacia de la vacuna que serían difíciles de obtener de otro modo (23).²⁴

Criterio 5: Selección de los centros

Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben realizarse en lugares donde la investigación pueda llevarse a cabo de acuerdo con los estándares científicos, clínicos y éticos más rigurosos

En vista de la urgencia, el riesgo y la incertidumbre, los estudios iniciales de exposición con el SARS-CoV-2 deben llevarse a cabo solo en centros que tengan mucha experiencia con el diseño, la revisión y la realización de estudios de exposición en seres humanos. Estos centros también deben tener acceso a establecimientos apropiados donde se puedan preparar las cepas de exposición y aislar de manera segura y cómoda a los participantes. Idealmente, los centros también deben tener experiencia con la participación de la comunidad (véase el criterio 3). Deben tomarse las medidas necesarias para proporcionar atención de buena calidad (y cuidados intensivos de ser necesario), seguimiento a largo plazo de los participantes y plena compensación por cualquier daño relacionado con la investigación (véanse el cuadro 2 y el criterio 2).

El riesgo de base de contraer la infección es una consideración importante para la selección de los centros. Por un lado, cuando la probabilidad local de base de contraer la infección es alta (por ejemplo, durante el pico de la transmisión del SARS-CoV-2 en la comunidad o poco después), los participantes corren un riesgo marginal menor de contraer la infección durante la participación en el estudio.²⁵ No obstante, el riesgo absoluto que enfrentan los participantes sigue siendo un tema que se debe considerar en el diseño del estudio, y hay que tener cuidado de minimizar los riesgos absolutos surgidos de la participación incluso si los riesgos

²³ Los estudios de exposición con relativamente pocos participantes tienen una potencia estadística baja para detectar eventos raros de seguridad de las vacunas, aunque, por lo general, los ensayos comunes sobre el terreno tampoco permiten detectar algunos fenómenos raros, como el síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, todo indicio relativo a la seguridad (por ejemplo, con respecto a la evidencia de un agravamiento de la enfermedad por la vacuna) debe notificarse con prontitud.

²⁴ Los ensayos de vacunas con varios brazos, como el ensayo “Solidaridad”, pueden ser muy complejos y exigentes, por lo que se podrían utilizar los estudios de exposición para priorizar las vacunas experimentales para incluirlas luego en ellos (y, de esa manera, reducir el número de comparadores y la complejidad general del estudio).

²⁵ El riesgo de base de contraer la infección depende de la probabilidad de contraer la infección y la magnitud del daño relacionado con la infección o la enfermedad. Aquí, la consideración fundamental es la probabilidad de base de contraer la infección. Una mayor probabilidad de base de contraer la infección reduce la probabilidad marginal de contraer la infección que surge de la participación en el estudio, durante el cual la proporción de participantes infectados es, por lo general, de 90 a 100%. La magnitud del daño depende principalmente del riesgo que corre el participante de presentar un cuadro grave, por lo que los participantes que enfrenten daños de una magnitud prevista mayor deben ser excluidos, en particular en los estudios iniciales (véanse los criterios 2 y 6).

marginales son bajos porque la probabilidad de base de contraer la infección es alta (véanse los criterios 2 y 6). Por otro lado, los períodos de máxima transmisión local posiblemente no sean apropiados para realizar estudios de exposición que puedan desviar escasos recursos (personal, equipo de protección, atención de salud) de otras actividades de respuesta de salud pública que deben priorizarse durante tales períodos.

Por lo tanto, los responsables de tomar las decisiones tendrán que buscar un equilibrio entre consideraciones en pugna, por ejemplo, la reducción del riesgo marginal de los participantes frente a la coordinación de la investigación con la respuesta de salud pública (33). Podría ser apropiado realizar estudios de exposición con el SARS-CoV-2 incluso en casos en que los riesgos de base sean bajos, siempre que el riesgo absoluto para los participantes siga siendo aceptable en vista de las evaluaciones pertinentes (véase el criterio 2), especialmente si no es factible realizar estos estudios en entornos donde la incidencia sea alta o donde podrían socavar la respuesta local de salud pública.

Criterio 6: Selección de los participantes

Los investigadores de los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben asegurarse de que los criterios para la selección de participantes limiten y minimicen el riesgo

La seguridad de los participantes es una condición esencial y necesaria para la aceptabilidad ética de los estudios de exposición. Los criterios de selección de los participantes deben formularse de manera tal que haya un alto grado de confianza en que la participación es lo más segura posible. Por lo tanto, los estudios iniciales deben limitarse a adultos jóvenes sanos, por ejemplo, de 18 a 30 años.²⁶ En estos grupos, los criterios de selección podrían priorizar a las personas con una gran probabilidad de base de contraer la infección —en la medida en que eso no refleje una injusticia social de base— porque esos participantes tendrían un riesgo marginal menor y la posibilidad de beneficiarse directamente (por ejemplo, si la participación da lugar a algún grado de inmunidad contra el SARS-CoV-2 y los participantes estarán expuestos a la infección una vez terminado el estudio) (5, 21).²⁷ Aquellos participantes cuyo riesgo de base sea alto como consecuencia de una injusticia social deben ser excluidos porque su inclusión podría considerarse como una forma de explotación que no es ética, es decir, aprovecharse de aquellos que ya están injustamente desfavorecidos. Debe también excluirse a cualquier posible participante que pueda razonablemente ser percibido como vulnerable de alguna otra manera que pudiera comprometer su consentimiento o ponerlos en mayor riesgo (por ejemplo, como resultado del estrés para la salud mental causado por el aislamiento de la hospitalización durante el estudio).

Incluso si se cumplen estos criterios, los participantes podrían enfrentar riesgos absolutos o niveles de incertidumbre relacionada con la infección por el SARS-CoV-2 que sean mayores

²⁶ Se ha seleccionado este grupo etario sobre la base de estimaciones recientes que se citan aquí, estratificadas por decenio (véase el apartado 3). Podría ser apropiado, si se demuestra la seguridad de la exposición en este grupo, considerar la posibilidad de ampliar secuencialmente los criterios para la selección, incluso con respecto a la edad (véase la nota a continuación).

²⁷ Esa inmunidad podría resultar de la infección provocada o de una vacuna experimental que sea eficaz. Sin embargo, *a*) se necesitan más datos para aclarar el grado y la duración de la inmunidad contra el SARS-CoV-2 resultante de la infección, y *b*) la eficacia de una vacuna experimental será incierta al comenzar el estudio. Por lo tanto, esos beneficios son solo posibles, en vez de ser beneficios previstos.

que en otros estudios “no terapéuticos” éticamente aceptables que impliquen un riesgo para los voluntarios sanos (por ejemplo, algunos ensayos de medicamentos de fase I y muchos estudios de exposición bien establecidos), aunque todavía dentro de los límites superiores aceptables del riesgo de la investigación (véase el criterio 2) (5, 17, 18). Además de otras estrategias de minimización de riesgos, los criterios de selección deben actualizarse con prontitud teniendo en cuenta la evidencia que vaya surgiendo y que ayude a estratificar mejor a los posibles participantes y a seleccionar aquellos que corran un riesgo incluso menor. Si tales datos justifican la confianza o una sospecha razonable de que cualquier grupo o subgrupo particular corre un riesgo mucho mayor de enfermarse de gravedad o de morir como consecuencia de la infección, habrá que excluirlo de los estudios iniciales.²⁸

Al seleccionar participantes con riesgo bajo de presentar un cuadro grave después de la infección, se prioriza su seguridad por encima de la posibilidad de generalizar los resultados a personas de mayor riesgo (por ejemplo, personas mayores y con comorbilidades; véase el criterio 1). Priorizar la seguridad de los participantes es la norma en los estudios de exposición modernos y es aceptable en la medida en que los estudios con participantes de bajo riesgo produzcan resultados útiles (por ejemplo, que ayuden a seleccionar las vacunas experimentales más prometedoras o a validar correlatos de la protección) (5, 38).²⁹

En algunos estudios de exposición ha participado personal de salud; otros han consistido en autoexperimentación por los investigadores (5, 39), y se ha afirmado que la participación de tales grupos sería apropiada para estudios de exposición con el SARS-CoV-2 en particular. Por un lado, estas personas, suponiendo que sean adultos jóvenes sanos, podrían ser buenos candidatos para participar, ya que enfrentan una probabilidad mayor de contraer la infección o están particularmente bien informadas acerca de los riesgos (31). Por otro lado, *a*) estas personas podrían sentirse presionadas para participar, lo cual compromete la voluntariedad del consentimiento informado; *b*) otros posibles participantes podrían ser igualmente capaces de dar su consentimiento informado (5, 35, 36, 40), y *c*) en algunos casos, su mayor probabilidad previa de contraer la infección tal vez no sea una razón ética para incluirlas si la probabilidad adicional se debe a una injusticia (por ejemplo, la falta de suministro razonable de equipos de protección). Además, no se deben reclutar trabajadores esenciales para estudios de exposición en los casos en que eso pueda comprometer de manera indebida la respuesta de salud pública a la pandemia (véanse los criterios 4 y 5) (33).

Criterio 7: Revisión por expertos

Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben ser revisados por un comité independiente especializado

²⁸ En ciertas circunstancias podría ser apropiado incluir algunos grupos de mayor riesgo (como personas mayores) en estudios posteriores en los cuales eso sea importante para desarrollar intervenciones orientadas a estos grupos y en los casos en que no se puedan obtener datos igualmente útiles sobre los grupos de mayor riesgo en una población en estudio de menor riesgo o en un estudio cuyo diseño presente un riesgo menor. Se han usado enfoques similares en un estudio de exposición con el virus sincitial respiratorio realizado recientemente de manera segura con adultos mayores, cuyo riesgo es mayor que el de los adultos más jóvenes, después de los estudios iniciales con adultos más jóvenes (véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03919591>, consultado el 4 de mayo del 2020).

²⁹ Por lo tanto, es justo seleccionar adultos jóvenes sanos aunque no constituyan los grupos con mayor riesgo de presentar un cuadro grave (véase la nota 13). Además, el uso de vacunas eficaces en un gran número de personas de riesgo bajo protegería considerablemente, de manera indirecta, a otras personas de mayor riesgo (34).

Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deberían ser objeto de una revisión especializada independiente, además de la revisión ética local habitual o junto con ella, como se hace con otros tipos de investigaciones que podrían ser polémicas o implicar niveles más altos de riesgo e incertidumbre (5, 41). En todos los casos, los procedimientos de revisión deben implicar un alto grado de pericia y realizarse con rapidez, incluso en paralelo, sin comprometer el rigor de la revisión. Debe haber consultas regulares entre los investigadores y, como mínimo, el comité de ética local, incluso justo antes del estudio y durante el mismo, especialmente si surgen nuevos datos (por ejemplo, con respecto a los riesgos).

Un comité de revisión especializado debe incluir miembros con la pericia científica pertinente y miembros con pericia en ética de la investigación específica con respecto a los estudios de exposición. En vista de la urgencia creada por la actual pandemia mundial, los comités con experiencia en la realización de revisiones rigurosas en situaciones de emergencia podrían estar en condiciones de realizar una revisión local o independiente. A fin de mejorar la preparación para una pandemia, se debería aumentar la capacidad y mantenerla para que se puedan hacer revisiones de ese tipo en más lugares en el futuro.

Incluso en los casos en los que haya un comité de ética local (o sea, institucional) con la pericia especializada pertinente, debe hacerse una revisión independiente de los estudios iniciales de exposición con el SARS-CoV-2, ya que estos estudios podrían ser muy polémicos y tener implicaciones que trasciendan el entorno local; por ejemplo, con respecto a la coordinación de las tareas de investigación y la confianza pública mundial en la investigación (véanse los criterios 3 y 4). Idealmente, la revisión independiente debería efectuarse a nivel nacional o internacional (por ejemplo, dirigida por la OMS u otro organismo internacional apropiado), en parte para reducir los efectos de todo posible conflicto de intereses en el proceso de revisión.

Criterio 8: Consentimiento informado

Los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 deben contar con un proceso riguroso de consentimiento informado

Los procesos de consentimiento informado deben ser muy rigurosos en los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 debido a los mayores riesgos y las incertidumbres que implican (5, 7). Los estudios de exposición incorporan sistemáticamente pruebas de la comprensión de los participantes durante el proceso de consentimiento informado (5). Estas pruebas son muy importantes en los estudios de exposición con el SARS-CoV-2 y deben basarse en los mejores datos disponibles sobre los riesgos y las incertidumbres, así como en la evidencia pertinente con respecto a la forma de transmitir información importante y compleja a los participantes para maximizar su comprensión.

El consentimiento debe solicitarse nuevamente a lo largo del estudio, como suele suceder con otros estudios de exposición; por ejemplo, cuando surgen nuevos datos pertinentes (sobre los riesgos, entre otros) después del inicio del estudio y justo antes de la exposición con el SARS-CoV-2. El proceso del consentimiento y los criterios para la selección de los participantes (véase el criterio 6) deben establecerse de manera tal que prácticamente no haya ninguna duda de que los participantes comprenden en su totalidad los posibles riesgos de su participación y de que su consentimiento es voluntario.

Referencias

1. Director General de la OMS. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>, consultado el 3 de mayo del 2020).
2. COVID-19: potential impact on the world's poorest people. Roma: Programa Mundial de Alimentos; 2020.
3. Gates B. Responding to Covid-19: a once-in-a-century pandemic? *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1677–9. doi:10.1056/NEJMp2003762.
4. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19: studies needed. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:1194–6. doi:10.1056/NEJMp2002125.
5. Jamrozik E, Selgelid MJ. Human challenge studies in endemic settings: ethical and regulatory issues. *SpringerBriefs in Ethics*; 2020.
6. Roestenberg M, Kamerling IMC, de Visser SJ. Controlled human infections as a tool to reduce uncertainty in clinical vaccine development. *Frontiers in Medicine*. 2018;5:297. doi:10.3389/fmed.2018.00297.
7. Schaefer G, Tam CC, Savulescu J, Voo TC. Covid-19 vaccine development: time to consider SARS-CoV-2 challenge studies? *SSRN Electronic Journal*. Enero del 2020. doi:10.2139/ssrn.3568981.
8. Plotkin SA, Caplan A. Extraordinary diseases require extraordinary solutions. *Vaccine*. 2020;38(24):3987–8.
9. Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure. *Journal of Infectious Diseases*. 2020;pii:jiaa152. doi:10.1093/infdis/jiaa152.
10. Memoli MJ, Shaw PA, Han A, Czajkowski L, Reed S, Athota R et al. Evaluation of antihemagglutinin and antineuraminidase antibodies as correlates of protection in an influenza A/H1N1 virus healthy human challenge model. *MBio*. 2016;7(2):e00417-16. doi:10.1128/mBio.00417-16.
11. Roestenberg M, Hoogerwerf M-A, Ferreira DM, Mordmüller B, Yazdanbakhsh M. Experimental infection of human volunteers. *Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(10):E312–22.
12. Darton TC, Blohmke CJ, Moorthy VS, Altmann DM, Hayden FG, Clutterbuck EA et al. Design, recruitment, and microbiological considerations in human challenge studies. *Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(7):840–51.
13. Jin C, Gibani MM, Moore M, Juel HB, Jones E, Meiring J et al. Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella Typhi*: a randomised controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2472–80. doi:10.1016/S01406736(17)32149-9.
14. Tacket CO, Cohen MB, Wasserman SS, Losonsky G, Livio S, Kotloff K et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentered trial of the efficacy of a single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in preventing cholera following challenge with *Vibrio cholerae* O1 El tor inaba three months after vaccination. *Infection and Immunity*. 1999;67(12):6341–5.

15. Hope T, McMillan J. Challenge studies of human volunteers: ethical issues. *Journal of Medical Ethics*. 2004;30(1):110–6.
16. Miller FG, Grady C. The ethical challenge of infection-inducing challenge experiments. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(7):1028–33.
17. Palacios R, Shah SK. When could human challenge trials be deployed to combat emerging infectious diseases? Lessons from the case of a Zika virus human challenge trial. *Trials*. 2019;20(2):1–8.
18. Shah SK, Kimmelman J, Lyerly AD, Lynch HF, McCutchan F, Miller FG et al. Ethical considerations for Zika virus human challenge trials. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*; 2017.
19. Bamberg B, Selgelid M, Weijer C, Savulescu J, Pollard AJ. Ethical criteria for human challenge studies in infectious diseases. *Public Health Ethics*. 2015;9(1):92–103.
20. Binik A. What risks should be permissible in controlled human infection model studies? *Bioethics*. 2020;34(4):420–30. doi:10.1111/bioe.12736.
21. Jamrozik E, Selgelid MJ. Ethical issues surrounding controlled human infection challenge studies in endemic low-and middle-income countries. *Bioethics*. 2020.
22. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews: Drug Discovery*. 2020. doi:10.1038/d41573-020-00073-5.
23. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing COVID-19 vaccines at pandemic speed. *New England Journal of Medicine*. 2020. doi:10.1056/NEJMp2005630.
24. Roestenberg M, Kamerling I, de Visser SJ. Dealing with uncertainty in vaccine development: the malaria case. *Frontiers in Medicine*. 2018;5:297.
25. Vannice KS, Casseti MC, Eisinger RW, Hombach J, Knezevic I, Marston HD et al. Demonstrating vaccine effectiveness during a waning epidemic: a WHO/NIH meeting report on approaches to development and licensure of Zika vaccine candidates. *Vaccine*. 2019;37(6):863–8.
26. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
27. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 de marzo de 2020. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020.
28. Nieman A-E, de Mast Q, Roestenberg M, Wiersma J, Pop G, Stalenhoef A et al. Cardiac complication after experimental human malaria infection: a case report. *Malaria Journal*. 2009;8(1):277.
29. Sherman AC, Mehta A, Dickert NW, Anderson EJ, Rouphael N. The future of flu: a review of the human challenge model and systems biology for advancement of influenza vaccinology. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019;9:107. doi:10.3389/fcimb.2019.00107.
30. Shah SK, Miller FG, Darton TC, Duenas D, Emerson C, Fernandez-Lynch H et al. Responding to the COVID-19 pandemic: ethical considerations for conducting controlled human infection studies. *Science*. 2020 (en publicación).
31. Jamrozik E, Selgelid MJ. Coronavirus human infection challenge studies. *Lancet Infectious Diseases*. 2020 (en publicación).
32. London AJ, Kimmelman J. Clinical trial portfolios: a critical oversight in human research ethics, drug regulation, and policy. *Hastings Center Report*. 2019;49(4):31–41.

33. Research in global health emergencies: ethical issues. Nuffield Council on Bioethics; 2020.
34. Bambery B, Douglas T, Selgelid MJ, Maslen H, Giubilini A, Pollard AJ et al. Influenza vaccination strategies should target children. *Public Health Ethics*. 2018;11(2):221–34.
35. Njue M, Njuguna P, Kapulu MC, Sanga G, Bejon P, Marsh V et al. Ethical considerations in controlled human malaria infection studies in low resource settings: experiences and perceptions of study participants in a malaria challenge study in Kenya. *Wellcome Open Research*. 2018;3:39.
36. Kraft SA, Duenas DM, Kublin JG, Shipman KJ, Murphy SC, Shah SK. Exploring ethical concerns about human challenge studies: a qualitative study of controlled human malaria infection study participants' motivations and attitudes. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2019;14(1):49–60.
37. Selgelid MJ. The use and study of unregistered Ebola interventions: ethics and equipoise. In: Evans G, Smith C, Majumder S, editors. *Ebola's message: public health and medicine in the twenty-first century*. Cambridge: MIT Press; 2016.
38. Selgelid MJ, Jamrozik E. Ethical challenges posed by human infection challenge studies in endemic settings. *Indian Journal of Medical Ethics*. 2018;3(4):263–6. doi:10.20529/IJME.2018.073.
39. Miller FG, Joffe S. Limits to research risks. *Journal of Medical Ethics*. 2009;35(7):445–9.
40. Hodgson SH, Juma E, Salim A, Magiri C, Njenga D, Molyneux S et al. Lessons learnt from the first controlled human malaria infection study conducted in Nairobi, Kenya. *Malaria Journal*. 2015;14(1):182.
41. Shah SK, Kimmelman J, Lyerly AD, Lynch HF, Miller FG, Palacios R et al. Bystander risk, social value, and ethics of human research. *Science*. 2018;360(6385):158–9.

Este documento fue elaborado en inglés por el Grupo de Trabajo de la OMS de Orientación sobre los Estudios de Exposición a la COVID-19 con Seres Humanos.³⁰

OPS-W/HSS/BIO/COVID-19/20-0028

© Organización Panamericana de la Salud, 2020. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

³⁰ Miembros del grupo de trabajo: Susan Bull, Claudia Emerson, Euzebiusz Jamrozik, Gagandeep Kang, Melisa Kapulu, Katherine Littler, Elena Rey, Carla Saenz, Michael J. Selgelid, Seema Shah, Peter G. Smith, Upshur de Ross y Charles Weijer, con apoyo de Lee-Anne Pascoe.