

Título: Uso de placebo en ensayos clínicos con vacunas. Un análisis desde la ética de investigación

Autores: **Mirta Álvarez Castelló**, Raúl L. Castro Almarales, Yamile Rodríguez García

Hospital Universitario General Calixto García

Los ensayos clínicos controlados con placebo son el estándar de oro para demostrar la eficacia de una vacuna y su uso siempre ha sido motivo de debate. La aplicación de vacunas desarrolladas para frenar la pandemia COVID 19 suscitó controversias en relación al uso del placebo como control. Objetivo: analizar los aspectos éticos y de investigación relacionados con el uso de placebo como control. Método: se realizó revisión bibliográfica con los términos placebo, ética, investigación clínica en las bases de datos Pubmed y Lilacs, y con el buscador Google académico. Se identificaron 188 artículos, de los que se seleccionaron 20. Se revisaron los aspectos éticos de su uso, sus indicaciones, los beneficios o no de su aplicación en base a los principios bioéticos. Resultados. El uso de placebo es una parte esencial para lograr nuevas terapias, y demostrar que son seguras y efectivas. Proporcionan una medida de comparación de la evidencia necesaria antes de la aprobación por las entidades regulatorias de un nuevo medicamento. Los efectos negativos del placebo se minimizan cuando se analiza desde la bioética y la ética de la investigación. Conclusiones. El uso de placebo en investigación de vacunas preventivas y en situaciones de emergencia es necesario cuando no se cuenta con un tratamiento conocido y eficaz. Su empleo es esencial en la obtención de nuevos tratamientos y con gran impacto social, siempre que se base su aplicación en beneficio de los pacientes.

Palabras: placebo, vacunas, bioética, ética de la investigación

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV-2) se notificó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre del 2019. Causa la enfermedad COVID-19 que se convirtió muy rápido en una pandemia, y en una crisis de salud

pública mundial, (1) ya que afectó todas las esferas de la vida social e individual. Sus millones de fallecidos y el acceso desigual a las vacunas destacó las disparidades de salud a nivel global, y resaltó variados dilemas éticos. (2)

Las vacunas son una importante herramienta de Salud Pública para lograr salud para el mayor número de personas. Representan una forma segura y eficaz de ayudar a crear protección y reducir la propagación de enfermedades. (1)

Las vacunas preventivas tienen su origen en 1796, cuando Edward Jenner aplicó la primera vacuna contra la viruela. Gracias a este logro de la humanidad hoy se previenen muchas enfermedades infectocontagiosas que afectan la salud sobre todo en la infancia, y provocan gran morbilidad, mortalidad y secuelas. Las vacunas tienen una historia centenaria, pero han planteado problemas éticos desde su comienzo. La vacuna antivariólica fue transportada utilizando niños portadores de la infección vacunal. (3)

Las prácticas médicas, preventivas, diagnósticas y terapéuticas, se justifican siempre que sean seguras y se minimice el daño posible. En el caso de los programas de vacunación, estos se administran a personas sanas, sobre todo niños, por lo que deben contemplar tanto los intereses individuales como los colectivos, para evitar por un lado una enfermedad que puede ser mortal, y por otro, su transmisión al resto de la comunidad. (4)

La vacunación es útil para prevenir la infección por SARS-COV-2 o para reducir la gravedad de la enfermedad, la diseminación viral y, por lo tanto, la transmisión, lo que ayuda a controlar los brotes por este virus. Se han empleado múltiples estrategias para generar vacunas contra este coronavirus, incluidas vacunas basadas en ADN y ARN, vacunas de vectores virales, vacunas de virus inactivados, vacunas de virus vivos atenuados y vacunas de proteínas recombinantes. (5)

Un esfuerzo sin precedentes generó más de 200 vacunas candidatas en varias etapas de desarrollo, con más de 50 vacunas candidatas en ensayos clínicos en humanos y 18 en pruebas de eficacia, con varias vacunas que alcanzaron el

registro de las autoridades sanitarias. (1) Un grupo de expertos de la OMS ha elaborado una guía sobre las implicaciones éticas de realizar ensayos controlados con placebo en el contexto de la ampliación de la cobertura mundial de la vacuna contra la COVID-19. La guía considera diseños de ensayos alternativos a los ensayos controlados con placebo en el contexto de vacunas prototipo, vacunas modificadas y vacunas de próxima generación. (6)

Los ensayos clínicos controlados con placebo son el estándar de oro para demostrar la eficacia y seguridad de una vacuna y su uso siempre ha sido motivo de debate. (6) La evidencia científica indica que, para que los ensayos clínicos tengan el mejor diseño, deben ser controlados y, si es posible, aleatorizados y ciegos. Para probar adecuadamente la eficacia de una vacuna, se necesita un ensayo clínico que incluya a un grupo control que no reciba la vacuna en investigación. Sin embargo, no contar con una opción preventiva adecuada podría resultar en una decisión difícil, sobre todo cuando la vacuna podría prevenir una infección grave, intratable o fatal. (6) El proceso de desarrollo e investigación de vacunas incluye a expertos de muchas disciplinas científicas y sociales, que incluyen salud pública, epidemiología, inmunología y estadística, así como a las compañías farmacéuticas, los interesados podrían tener prioridades y motivos en conflicto, lo cual contribuye a diversas discusiones éticas. (7)

El desarrollo clínico de una vacuna implica un número de fases por las que debe transcurrir el producto farmacéutico y generalmente lleva un promedio de 10 años. En el caso particular de las vacunas contra la COVID-19, las fases se han llevado de manera simultánea, bajo aprobaciones rápidas. Varias vacunas ya han recibido autorizaciones para el uso de emergencia y se están utilizando para inmunizar a las personas. (8) Cuba optó por el desarrollo de sus propias vacunas para prevenir el contagio del virus SARS-CoV-2 y así dotar al país de soberanía tecnológica en la producción y disponibilidad de ese inmunógeno. Los ensayos clínicos con las vacunas Abdala y Soberana se realizaron siguiendo los estándares internacionales y nacionales para la realización de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo.

Durante la vacunación contra la Covid-19 fue tema de amplio debate la seguridad y eficacia de las vacunas, el respeto a los participantes en los ensayos clínicos, grupos de poblaciones participantes, la relación beneficios y riesgos, y el uso del placebo. (8) La cuestión ética sobre el diseño de nuevos ensayos de vacunas contra la COVID-19 es, por tanto, pertinente y actual, y motivo de este trabajo.

Metodología

Se realizó revisión bibliográfica con los términos placebo, ética, investigación clínica en las bases de datos Pubmed y Lilacs, y con el buscador Google académico. Se identificaron 188 artículos del total de búsqueda, se seleccionaron 20 de mayor relevancia y novedad, relacionados con las vacunas para la Covid-19, en español e inglés, según criterios de los investigadores, la mayoría de los últimos cinco años. Se revisaron los aspectos éticos del uso de placebo en ensayos clínicos con vacunas, según normas internacionales, sus indicaciones, los beneficios o no de su aplicación y en base a los principios de la ética de la investigación y los principios bioéticos analizados durante la actual pandemia por coronavirus.

Resultados.

Se consideran oportunos y muy relevantes los debates éticos en torno a las vacunas contra el covid-19 y la estrategia de vacunación. Se argumentan desde dos marcos teóricos:

- Uso de placebos desde la ética de la investigación.
- Consideraciones y principios bioéticos.

El placebo es cualquier sustancia o intervención inerte, utilizada con intención curativa. El concepto ha sido usado, mayormente, en el contexto de la investigación biomédica y los ensayos clínicos. (9) La palabra proviene del latín Placeré, y significa 'yo te complaceré'. Su uso data desde la antigüedad. Hoy se conoce que, en algunos casos, el efecto placebo puede ser responsable de hasta 60 % de la respuesta terapéutica al tratamiento farmacológico. Este dato es relevante, pues la introducción de nuevos. (10)

Los estudios que comparan intervenciones y/o drogas versus placebo, deben seguir parámetros bioéticos establecidos internacionalmente, desarrollados en el Informe Belmont y en la Declaración de Helsinki. (9)

La ética en investigación aplicada al desarrollo de vacunas es un campo de análisis permanente con protocolos bien establecidos que debe seguir la industria farmacéutica. La discusión durante la pandemia afloró variados problemas éticos, desde la etapa de investigación y desarrollo de las vacunas, y que hoy alcanzan la etapa de distribución de las mismas. (11)

Desde la ética de la investigación para que una investigación con seres humanos se justifique desde el punto de vista ético, debe tener un balance favorable de beneficios para el sujeto y la sociedad, sobre los riesgos a los que el individuo se expone. Sin embargo, la historia de la investigación de vacunas ha presentado serios problemas éticos desde sus orígenes y a lo largo de su desarrollo, que se han agudizado en la actualidad, por el protagonismo de la industria farmacéutica y sus intereses económicos. El desarrollo clínico de una vacuna necesita tiempo, generalmente años. En el caso de las vacunas contra la COVID-19, las fases se llevaron casi de manera simultánea. (12)

Cuando una vacuna funcional está disponible y se administra a un número cada vez mayor de personas, se ha cuestionado la viabilidad científica y la justificación ética de un ensayo de vacuna controlado con placebo. Normalmente se justifica su uso cuando existe una incertidumbre genuina sobre si un determinado tratamiento o intervención es eficaz. Hoy es válido el cuestionamiento sobre un ensayo con placebo pues muchos sujetos no están vacunados a pesar de que existen vacunas seguras y eficaces disponibles. Pero más preocupación puede generar la distribución de vacunas, ya sea globalmente o a un nivel más local. (12) y no disponible para todos.

Esas preguntas son aún más apremiantes cuando el precio de una vacuna es alto (y, por lo tanto, es una cuestión de justicia y asequibilidad) o cuando hay una gran brecha entre la oferta y la demanda (y, por lo tanto, existe el problema de la escasez). Para una vacuna contra la COVID-19 en la que casi cualquier persona es candidata a vacuna y los suministros actuales son limitados, este

último es definitivamente el caso. Esto hace que la cuestión de una distribución ética sea especialmente apremiante, ya que la mayoría de las vacunas actualmente se destinan a países más ricos. Este enfoque convierte varias cuestiones éticas en cuestiones científicas más prácticas. (12)

La justificación ética para realizar investigaciones relacionadas con la salud en que participen seres humanos radica en su valor social y científico: la perspectiva de generar el conocimiento y los medios necesarios para proteger y promover la salud de las personas. Los resultados de las investigaciones deben ser confiables para llevar a cabo actividades y tomar decisiones que repercutirán sobre la salud individual y pública, así como sobre el bienestar social y el adecuado uso de recursos limitados. Por consiguiente, deben asegurarse de que los estudios tengan solidez científica, y puedan generar información valiosa.

El valor social se refiere a la importancia de la información que un estudio probablemente va a producir. La información puede ser importante en razón de su relevancia directa para comprender o intervenir en un problema de salud importante o por la contribución que va a promover a la salud de las personas o la salud pública. El valor social y científico de una investigación se sustenta en tres factores: la calidad de la información que ha de producirse, su pertinencia para abordar problemas de salud importantes, y su contribución a la formulación o evaluación de intervenciones, políticas o prácticas que promuevan la salud de la persona o la salud pública. Es esencial que el diseño sea sólido desde el punto de vista científico y que genere información veraz. (13)

Aunque el valor social de una investigación es una condición necesaria para su aceptabilidad ética, no es suficiente. Toda investigación con seres humanos debe llevarse a cabo con el debido respeto y preocupación por los derechos y el bienestar de las personas participantes y las comunidades donde se realiza la investigación. (13)

En estos estudios controlados con placebo la aleatorización es el método preferible para asignar participantes a los grupos de ensayos controlados. Es

una metodología de investigación bien establecida, para hacer frente a la incertidumbre terapéutica y profiláctica. (6) Esto permite tener grupos de estudio comparables con respecto a factores que pudieran influir los resultados del estudio, elimina el sesgo de los investigadores en la asignación de los participantes y ayuda a asegurar que los resultados del estudio reflejen los efectos de las intervenciones administradas y no la influencia de factores externos. Los riesgos de la intervención con placebo son normalmente muy bajos o inexistentes.

Su uso no es controvertido en caso de que no exista una intervención efectiva y segura establecida en un contexto local particular. Una vacuna establecida puede haber demostrado su seguridad y efectividad contra una cepa en particular de un virus, pero puede haber incertidumbre respecto a una cepa distinta en un contexto geográfico diferente. En esta situación, puede ser aceptable usar un control con placebo porque no se tiene certeza si la vacuna establecida es efectiva en el contexto local. Se recomienda disminuir el período de uso de placebo al tiempo más corto posible que permita lograr los objetivos científicos del estudio.

Se le debe explicar con claridad a cada posible participante en la investigación todo lo relacionado con el diseño del ensayo clínico y el producto de investigación, sus riesgos y beneficios, sus deberes y derechos, como parte del proceso previo a la obtención del consentimiento informado.

Los ensayos clínicos frente a placebo de tamaño muestral grande, y/o de larga duración deben incluir en el protocolo un plan de análisis intermedio, que debe ser revisado periódicamente por un comité de monitorización externo. (13)

Ahora que varias vacunas contra el Covid-19 han sido aprobadas por reguladores autorizados internacionalmente para su uso en una variedad de grupos objetivo, un problema ético importante es si los investigadores de nuevas vacunas candidatas aún deben asignar a los participantes a grupos de placebo, negándoles así la protección por vacunas ya disponibles. (14,15)

Buscar una vacuna como comparador activo es difícil, aún si los participantes son informados adecuadamente de la posibilidad de abandonar el ensayo y obtener una vacuna eficaz fuera del estudio de investigación. Esto suele ser un tema de reflexión solo para una parte del mundo donde el acceso a la vacunación está garantizado y la mayoría de la población está vacunada: los países de altos ingresos. Desafortunadamente, no es así para la mayoría de la población mundial. Compartir tecnología y dosis de vacunas debería ser el desafío para abordar la inequidad mundial en materia de vacunas y poner fin a la pandemia de COVID-19. (2, 15, 16)

Hoy, lamentablemente, cientos de millones de personas que viven en países de ingresos bajos y medianos carecen de acceso a las vacunas COVID-19 autorizadas. Es indicación que los participantes solo deben incluirse con un consentimiento plenamente informado y el mejor estándar posible de atención de COVID-19 debe estar disponible para todos los participantes. Todos los sujetos deberían tener la oportunidad de ser desenmascarados inmediatamente y los receptores del placebo inmunizados con la vacuna candidata. Además, la investigación debe responder a las necesidades locales. Los ensayos controlados con placebo deben realizarse en regiones impactadas con una alta carga de COVID-19. Tanto los participantes como las comunidades deben beneficiarse del ensayo, y la vacuna candidata, si se demuestra su eficacia y seguridad, debe estar disponible en el país donde se realizó el ensayo. Con este fin y desde el principio, la transparencia debe ser el principio rector fundamental en la cooperación entre el patrocinador y las partes interesadas locales, con la participación y asociación de la comunidad en todo momento. El compromiso de los investigadores locales, los comités de ética de la investigación y las autoridades sanitarias, así como de los líderes de la comunidad local, es imprescindible para garantizar una participación comunitaria valiosa. (15)

Los ECCP con nuevas vacunas candidatas son sólidos desde el punto de vista ético y científico en países con acceso limitado a vacunas autorizadas o que no cuentan con las estructuras necesarias para su desarrollo o aplicación de las mismas. (15)

Por otro lado, investigadores sostienen que la recopilación de datos de eficacia y seguridad a largo plazo es de suma importancia para comprender

completamente los atributos de la vacuna candidata, por lo que los participantes del ensayo deben permanecer ciegos en el ensayo hasta su finalización. (16)

El Grupo de Expertos Ad Hoc de la OMS propuso que es ético continuar con los ensayos de vacunas contra el covid-19 controlados con placebo en países donde las vacunas no están disponibles, incluso si esta vacuna se comercializa y se usa en otros lugares. El motivo de esta propuesta es el argumento científico habitual que afirma que estos ensayos son el método más eficiente para obtener resultados fiables, y que las personas de estos países seguirán recibiendo el estándar de atención local, lo que significa que no habrá vacunación y, por lo tanto, no se dejará a los participantes en peor situación. (17) El uso de placebo es una parte esencial para lograr nuevas terapias, y demostrar que son seguras y efectivas. Proporcionan una medida de comparación de la evidencia necesaria antes de la aprobación por las entidades regulatorias de un nuevo medicamento y evita que los sujetos participantes accedan a intervenciones de eficacia no demostrada.

- Consideraciones bioéticas

Toda investigación con seres humanos debe realizarse de acuerdo con cuatro principios éticos básicos, el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. (18)

El principio de respeto a la autonomía dicta que se debe permitir a los pacientes capaces el aceptar o rechazar intervenciones médicas recomendadas. La autonomía se define como la capacidad de autodeterminación o la capacidad de tomar decisiones propias. De vital importancia para la aplicación de este principio es el requisito del consentimiento informado voluntario.

El principio de beneficencia establece que los médicos deben actuar en el mejor interés del paciente. Más específicamente, los médicos deben prevenir el daño y eliminarlo, y promover s bienestar. El principio de no-maleficencia establece que los médicos no deben causar daño al paciente. Este principio se basa en la antigua máxima “primero, no hagas daño” (*primum non nocere*).

El principio de justicia establece que los recursos de atención de la salud deben distribuirse de manera equitativa entre los miembros de la sociedad. (19)

Según algunas estimaciones, como los países desarrollados reservaron suficientes dosis para inmunizar varias veces a su población, muchos países de bajos ingresos podrían tardar hasta 2024 en obtener las dosis suficientes para lograr inmunizar a su población. Para muchos de estos habitantes, los ensayos clínicos vacunales representan la única oportunidad de vacunarse contra la enfermedad.

Distinguir y categorizar las cuestiones éticas pone al descubierto la enorme complejidad de estos temas y la fuente de muchos conflictos. A menudo existe un conflicto entre la ética de la investigación (la necesidad de ensayos éticos) y la ética de la salud pública (la rápida necesidad de vacunas para combatir la pandemia). También puede haber conflicto entre la necesidad de una distribución más eficiente de las vacunas y la necesidad de una distribución justa de las vacunas.

Se han planteado otras estrategias como los diseños de no inferioridad, correlatos de protección, uso de comparadores activos, diseños cruzados, entre otros, ya que se considera que los ECCP no son éticamente aceptables, por el riesgo que suponen ante una enfermedad con potencial mortalidad y por la existencia actual de vacunas eficaces. (20)

Hay que destacar que se considera ético y necesario el uso del placebo por razones antes expuestas, pero se apoya el desenmascaramiento de los participantes del ensayo y la decisión de vacunar en el momento en que los participantes cumplan con los criterios de elegibilidad de los grupos prioritarios para la vacunación, definidos por las autoridades de salud en cada entorno. Este enfoque cumple con los principios éticos de reciprocidad, es decir, la obligación moral de beneficiar a los quienes nos han beneficiado, beneficencia al actuar en el mejor interés de los participantes y justicia al lograr una distribución justa de los beneficios y las cargas de la investigación. (20)

Conclusiones

Aunque la pandemia afloró los dilemas éticos y controversias del uso de placebo en las investigaciones clínicas los autores avalan su utilización como garantía de seguridad de intervenciones terapéuticas para la salud. El uso de placebo en

investigación de vacunas preventivas y en situaciones de emergencia es necesario cuando no se cuenta con un tratamiento conocido y eficaz como lo ocurrido durante la Covid-19. El uso de placebo es esencial en la obtención de nuevos tratamientos. Tiene gran impacto social, siempre que se base su aplicación en beneficio de los pacientes.

Bibliografía

- 1- Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, Turner RJ. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines* (Basel). 2021 May 6; 9(5):467. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8148145/>
- 2- Bonati M. Restrictions on the use of placebo in new COVID-19 vaccine trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Jan; 78(1):147-148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8404758/>
- 3- Triana Marrero Y, Marsán Suárez V. Aspectos bioéticos sobre el consentimiento informado en el uso de las vacunas en Pediatría. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2021 Abr [citado 2022 Sep. 18] ; 20(2): e3440. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2021000200012&lng=es
- 4- Ramos Serpa G, Gómez Armijos C. E, López Falcón A. Aspectos de éticas sobre la vacunación contra el COVID-19. *Universidad y Sociedad*, 2022; 14(S3), 60-71. Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2935>
- 5- Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*. 2020 Jun 19; 10(17):7821-7835. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359073/>

- 6- Singh JA, Kochhar S, Wolff J, Atuire C, Bhan A, Emanuel E, et al. WHO guidance on COVID-19 vaccine trial designs in the context of authorized COVID-19 vaccines and expanding global access: Ethical considerations. *Vaccine*. 2022 Mar 25; 40(14):2140-2149. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8882397/>
- 7- Historia de la vacunación. Última actualización 10 enero 2018. Disponible en: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/la-etica-y-las-vacunas/es>
- 8- Amin-Blanco, N. Rápido arribo de las vacunas contra la COVID-19 a nivel mundial, algunos problemas éticos a considerar. *VacciMonitor*, 2021; 30(2), 47-50. Recuperado a partir de <https://vaccimonitor.finlay.edu.cu/index.php/vaccimonitor/article/view/264>
- 9- Tobar A. Francisco, Papuzinski A. Cristian, Arancibia M. Marcelo. Efecto placebo en otorrinolaringología: revisión de la literatura. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [Internet]. 2022 Jun [citado 2022 oct 1]; 82(2):279-286. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162022000200279&lng=es
- 10- Gómez Fernández L. Efecto placebo en la medicina contemporánea. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2020; 10(3):1-22. <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/406/608>
- 11- Zonenzsain Laiter Y. Las vacunas contra el Covid-19: dos dilemas éticos a considerar. *Medicina Y Ética* [Internet]. 2021; [citado 18 de septiembre de 2022]; 32(1):215-31. Disponible en: <https://revistas.anahuac.mx/bioetica/article/view/474>
- 12- Raus K, Mortier E, Eeckloo K. Ethical reflections on Covid-19 vaccines. *Acta Clin Belg*. 2022 Jun; 77(3):600-605. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17843286.2021.1925027>

- 13- Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/01/CIOMS-EthicalGuideline_SP_WEB.pdf
- 14- Knottnerus JA. New placebo-controlled Covid-19 vaccine trials are ethically questionable; it's now about comparative effectiveness and availability of registered vaccines. J Clin Epidemiol. 2021 May; 133:175-176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7962582/>
- 15- Dal-Ré R. Placebo control group in COVID-19 vaccine trials: context and timing matters. Eur J Clin Pharmacol. 2022; 78(3):523-526. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8626740/>
- 16- Dal-Ré R. Placebo-controlled trials with COVID-19 vaccines: participants first. J Clin Epidemiol. 2021; 138:211-212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8276569/>
- 17- Ahmad A, Dhrolia MF. "No" to placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines. Indian J Med Ethics. 2021 Apr-Jun; VI (2):1-7. https://ijme.in/wp-content/uploads/2021/03/AASIM-AHMAD_100.pdf
- 18- Piscoya - Arbañil, J. A. Principios éticos en la investigación biomédica. Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna, 2019; 31(4), 159-164. <https://doi.org/10.36393/spmi.v31i4.10>
- 19- Pastrana Mejía A, Mejía-Estrada A. Vacunas, pandemia y Bioética: Algo para reflexionar. Milenaria, Ciencia Y Arte 2021; (17), 6–9. Recuperado a partir de <http://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/article/view/192>

- 20- Dal-Ré, R; Bekker, LG; Gluud, C; Holm, S; Jha, V; Poland, Ga; et al. Ongoing and future COVID-19 vaccine clinical trials: challenges and opportunities. *Lancet Infect Dis*; 21(11): e342-e347, 2021 11. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900263-2>