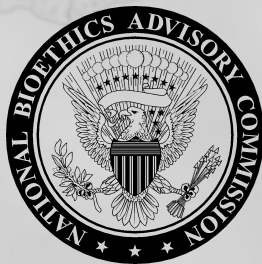




**Temas sobre  
la ética y  
política en la  
investigación  
internacional:  
ensayos clínicos  
en los países  
en desarrollo**



RESUMEN  
EJECUTIVO

Bethesda, Maryland  
Abril 2001



---

La Comisión Nacional de Asesoramiento sobre la Bioética (*National Bioethics Advisory Commission* [NBAC]) fue establecida por la orden ejecutiva 12975, firmada por el presidente Clinton el 3 de octubre, 1995. Las funciones de la NBAC están definidas como sigue:

- a) La NBAC proveerá asesoramiento y realizará recomendaciones al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (*National Science and Technology Council*) y a las otras entidades gubernamentales correspondientes sobre los siguientes temas:
  - 1) la idoneidad de programas, políticas, asignaciones, misiones, pautas y regulaciones de los departamentos, agencias u otras entidades gubernamentales como están relacionadas a los temas bioéticos provenientes de la investigación sobre la biología y el comportamiento humano y
  - 2) las aplicaciones, incluyendo las aplicaciones clínicas, de dicha investigación.
- b) La NBAC identificará los principios generales para gobernar la conducta ética de la investigación, mencionando proyectos específicos sólo como ilustraciones de dichos principios.
- c) La NBAC no será responsable por la reexaminación y aprobación de los proyectos específicos.
- d) Además de responder a las peticiones para asesoramiento y recomendaciones hechas por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (*National Science and Technology Council*), la NBAC también aceptará las sugerencias del Congreso y del público sobre los temas para considerar. La NBAC también puede identificar otros temas bioéticos con el propósito de proporcionar asesoramiento y recomendaciones, las cuales serán sujetas a la aprobación del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

---

Comisión Nacional de Asesoramiento sobre la Bioética (*National Bioethics Advisory Comisión*)  
6705 Rockledge Drive, Suite 700, Bethesda, Maryland 20892-7979  
Teléfono: 301-402-4242 • Fax: 301-480-6900 • Sitio web: [www.bioethics.gov](http://www.bioethics.gov)

*Foto de portada, arriba a la derecha, cortesía de James V. Lavery*

ISBN 1-931022-22-4

# Comisión Nacional de Asesoramiento sobre la Bioética

---

## **Harold T. Shapiro, Ph.D., Presidente**

Presidente  
Princeton University  
Princeton, New Jersey

## **Patricia Backlar**

Profesora Adjunta sobre la Investigación de la Bioética  
Departamento de Filosofía  
Portland State University  
Director Adjunto  
Centro para la Ética en el Cuidado Médico  
(*Center for Ethics in Health Care*)  
Oregon Health Sciences University  
Portland, Oregon

## **Arturo Brito, M.D.**

Profesor Adjunto de Pediatría Clínica  
University of Miami School of Medicine  
Miami, Florida

## **Alexander Morgan Capron, LL.B.**

Profesor de Derecho de Henry W. Bruce  
Profesor universitario de Derecho y Medicina  
Co-Director, Centro Pacífico para la Política y Ética Sanitaria  
(*Pacific Center for Health Policy and Ethics*)  
University of Southern California  
Los Angeles, California

## **Eric J. Cassell, M.D., M.A.C.P.**

Profesor Clínico de Sanidad Pública  
Weill Medical College of Cornell University  
New York, New York

## **R. Alta Charo, J.D.**

Profesor de Derecho y Ética en Medicina  
Schools of Law and Medicine  
The University of Wisconsin  
Madison, Wisconsin

## **James F. Childress, Ph.D.**

Profesor Kyle de Estudios Religiosos  
Profesor de Educación Médica  
Director, Instituto para la Ética Práctica  
(*Institute for Practical Ethics*)  
Departamento de Estudios Religiosos  
The University of Virginia  
Charlottesville, Virginia

## **David R. Cox, M.D., Ph.D.**

Director Científico  
Perlegen Sciences  
Santa Clara, California

## **Rhetaugh Graves Dumas, Ph.D., R.N.**

Vice Provost Emerita, Decano Emerita, y Profesor  
Lucille Cole de Enfermería  
The University of Michigan  
Ann Arbor, Michigan

## **Laurie M. Flynn**

Colaboradora Superior de Investigación y Política  
Departamento de Psiquiatría Infantil y Adolescente  
Columbia University  
New York, New York

## **Carol W. Greider, Ph.D.**

Profesora de Biología Molecular y Genética  
Departamento de Biología Molecular y Genética  
The Johns Hopkins University School of Medicine  
Baltimore, Maryland

## **Steven H. Holtzman**

Funcionario Comercial Principal  
Millennium Pharmaceuticals, Inc.  
Cambridge, Massachusetts

## **Bette O. Kramer**

Presidente Fundador  
Richmond Bioethics Consortium  
Richmond, Virginia

## **Bernard Lo, M.D.**

Director  
Programa sobre la Ética Médica  
Profesor de Medicina  
The University of California, San Francisco  
San Francisco, California

## **Lawrence H. Miike, M.D., J.D.**

Kaneohe, Hawaii

## **Thomas H. Murray, Ph.D.**

Presidente  
The Hastings Center  
Garrison, New York

## **William C. Oldaker, LL.B.**

Socio Mayoritario  
Oldaker and Harris, L.L.P.  
Washington, D.C.  
Co-Fundador y Asesor Jurídico  
NeuralStem Biopharmaceuticals Ltd.  
College Park, Maryland

## **Diane Scott-Jones, Ph.D.**

Profesora  
Departamento de Psicología  
Boston College  
Chestnut Hill, Massachusetts



# Funcionarios y Asesores de la Comisión Nacional de Asesoramiento sobre la Bioética

---

## **Director Ejecutivo**

Eric M. Meslin, Ph.D.

## **Funcionarios de Investigación**

Douglas Berger, M.Litt., *Analista de Programas*

Glen Drew, M.S., J.D., *Analista Superior de la Política de Investigación*

Elisa Eiseman, Ph.D., *Analista Superior de Investigación*

Ellen Gadbois, Ph.D., *Analista Superior de Política*

Stu Kim, J.D., *Analista de Programas* (hasta octubre 2000)

Kerry Jo Lee, *Analista de Programas*

Anne Drapkin Lyerly, M.D., *Greenwall Fellow*  
(junio-agosto 2000)

Ayodeji Marquis, *Interno* (hasta julio 2000)

Debra McCurry, M.S., *Especialista de Información*

Alice K. Page, J.D., M.P.H., *Directora de Proyecto / Analista Superior de Política*

Robert S. Tanner, J.D., *Analista de Investigación*  
(hasta febrero 2000)

## **Asesores**

Burness Communications, *Asesoría EN Comunicaciones*

Sara Davidson, M.A., *Editora*

Liza Dawson, Ph.D., *Asesora de Investigación*

Kathi E. Hanna, M.S., Ph.D., *Asesora Editorial*

Tamara Lee, *Diseñadora Gráfico*

Ruth Macklin, Ph.D., *Asesora Superior* (hasta julio 2000)

## **Personal Administrativo**

Nicole Baker, *Técnica Administrativa*

Jody Crank, *Asistente del Director Ejecutivo*

Evadne Hammett, *Funcionario Administrativo*

Margaret C. Quinlan, *Directora de Oficina*

Sherrie Senior, *Secretaria*



---

# Resumen Ejecutivo

## Introducción

**D**urante los años recientes, el aumento de la naturaleza mundial de la investigación sanitaria, y particularmente la realización de ensayos clínicos involucrando a participantes humanos,<sup>1</sup> ha subrayado varios temas éticos, especialmente en aquellas situaciones en donde los investigadores o los patrocinadores de investigación de un país desean llevar a cabo investigaciones en otro país. Los estudios en cuestión podrían simplemente ser una manera de ayudar al país anfitrión para tratar un problema de salud pública, o pueden reflejar la evaluación de un patrocinador de investigación para determinar que locación extranjera es más conveniente, o es un lugar menos problemático para realizar un ensayo clínico particular. Éstos también podrían representar un esfuerzo colectivo para tratar con una preocupación sanitaria importante enfrentada por ambas partes.

A medida que el paso y el campo de la investigación biomédica de colaboración internacional ha aumentado durante la década anterior, han vuelto a surgir las preguntas, ya existentes desde hace mucho tiempo, sobre la ética del diseño, la realización y el seguimiento de los ensayos clínicos internacionales. Algunos de estos temas han empezado a tomar una posición principal a causa de las inquietudes de las investigaciones realizadas por los científicos de países más prósperos en los países pobres que están más agobiados por enfermedades pueden, a veces, ser vistos como la imposición de cargas éticas inadecuadas sobre el país anfitrión y sobre los participantes de los ensayos clínicos. El potencial para tal explotación es motivo para realizar un esfuerzo concentrado para asegurar que las protecciones estén en

su lugar para todas las personas participantes en los ensayos clínicos internacionales.

Como con otros informes de la Comisión Nacional de Asesoramiento sobre la Bioética (NBAC), varios temas y actividades incitaron la decisión de la Comisión a tratar este tema. Primeramente, varios miembros del público sugirieron que el mandato de la NBAC para examinar la protección de los derechos y el bienestar de los participantes humanos en investigaciones sea extendido a las investigaciones internacionales realizadas o patrocinadas por los intereses de los EE.UU. En este aspecto, una dimensión particular de la investigación realizada internacionalmente ha atraído gran atención, específicamente si las reglas y regulaciones existentes que normalmente gobiernan la conducta de los investigadores Estadounidenses u otros sujetos a las regulaciones de los EE.UU. serían adecuadas en el contexto de una investigación internacional, o si éstas complican o frustran innecesariamente lo que de otra manera serían proyectos de investigación dignos y éticamente correctos.

Una segunda circunstancia – el campo de la investigación internacional en constante cambio— también es relevante. Cada vez más, los científicos de los países en desarrollo se están involucrando como colaboradores en las investigaciones, a medida que muchos de estos países de donde provienen los investigadores han desarrollado su capacidad para hacer contribuciones técnicas a los proyectos de investigación y para la adecuada reexaminación de la ética de los protocolos de investigación. Mientras que las fuentes de financiación para tales investigaciones de colaboración probablemente continuarán viniendo de los países más ricos y desarrollados, los colaboradores de los países en

desarrollo están en búsqueda –justificadamente– de llegar a ser colegas más equitativos en el campo de investigación. Finalmente, el panorama de la investigación internacional también refleja la importancia del crecimiento de los ensayos clínicos efectuados por las compañías farmacéuticas, biotecnológicas y de fabricación de aparatos médicos. Algunos observadores creen que las fuerzas del mercado han presionado a las compañías privadas para hacerse más eficientes en como éstas realizan sus investigaciones, lo cual – sin supervisión – compromete la protección de los participantes de la investigación. A pesar de esto, la relevancia y la fuerza de estas presiones son ampliamente discutidas, es claro que tales presiones pueden existir a pesar de las fuentes de financiación.

### **El Campo de este Informe**

Este informe discute los temas éticos que surgen cuando la investigación que está sujeta a las regulaciones Estadounidenses es patrocinada o realizada en los países *en desarrollo*, donde las habilidades técnicas locales y otros recursos claves están relativamente con un escaso abastecimiento. Dentro de este contexto, la atención de la Comisión fue enfocada sobre la conducta de los ensayos clínicos involucrando a adultos competentes, particularmente en aquellos ensayos—tales como la Fase III de estudios de medicamentos (*Phase III drug studies*)—los cuales pueden brindar nuevos y efectivos tratamientos. Las inquietudes complejas e importantes son probablemente más apremiantes en los ensayos clínicos que en muchos de los otros tipos de investigaciones; por lo tanto, el enfoque de este informe ha sido limitado en conformidad. Aunque mucha de la discusión en este informe es relevante a otros tipos de investigaciones, las características particulares de las tentativas de investigación fuera de los ensayos clínicos probablemente merecen su propia evaluación ética.

Este informe está basado en los requisitos éticos principales que rodean los ensayos clínicos realizados por intereses de los EE.UU. en el extranjero, y específicamente, la necesidad de tales ensayos para ser directamente relevante a las necesidades sanitarias del país anfitrión. Otros temas tratados incluyen los temas éticos en cuanto a la elección de los diseños de investigación, especialmente en las situaciones en donde

un control de placebo es propuesto cuando un tratamiento efectivo establecido es existente; los temas que surgen en el proceso de la autorización informada en las culturas en donde las normas de conducta son distintas a aquellas en los EE.UU.; que beneficios deberían ser proporcionados a los participantes de la investigación y quien los proporcionarán una vez que la participación de éstos haya concluido; y que beneficios, si existiera alguno, deberían estar disponibles a otras personas en la comunidad o en el país anfitrión. Finalmente, este informe recomienda la necesidad de los países desarrollados de asistir a los países en desarrollo a mejorar la capacidad para producir colegas más completos en la investigación internacional. No obstante, hasta que esta meta sea alcanzada las recomendaciones son realizadas sobre cómo los Estados Unidos debe proceder en ambientes en donde los sistemas de protección para los participantes humanos equivalentes a aquellos de los Estados Unidos no han sido establecidos.

### **Requisitos Esenciales para la Conducta Ética en los Ensayos Clínicos**

Muchas de las inquietudes éticas sobre el tratamiento de los participantes humanos en la investigación internacional son similares a aquellas presentadas en conexión a las investigaciones realizadas en los Estados Unidos.<sup>2</sup> Estas incluyen, entre otras, el seleccionar adecuadamente la tesis y el diseño de la investigación; asegurar la reexaminación científica y ética en anticipación del protocolo propuesto; seleccionar los participantes equitativamente; obtener la autorización voluntaria informada; y proveer un tratamiento adecuado a los participantes durante y después del ensayo. Estas inquietudes son consistentes con los principios endosados por varios documentos sobre la ética en la investigación internacional.

La NBAC cree que dos tipos de requisitos éticos—substantivo y procesal—deben ser cuidadosamente considerados y distinguidos cuando una investigación humana es realizada, sin consideración de la locación. Los principios incorporados en el Informe de Belmont: Principios Éticos y Pautas para la Protección de los Sujetos Humanos en la Investigación (*Belmont Report*:



*Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*) sirven como una fundación para los requisitos substantivos éticos incorporados dentro del sistema de protección de los participantes humanos en los Estados Unidos. El *Belmont Report* prioriza tres principios éticos básicos, los cuales proveen una estructura analítica para entender muchos de los temas éticos que surgen de la investigación involucrando a los participantes humanos: respeto a las personas, beneficencia, y justicia. La NBAC cree que a fin de ser éticamente correcta, la investigación realizada con seres humanos, *en lo mínimo*, debe ser consistente con los principios éticos implícitos en el *Belmont Report*. Adicionalmente, la investigación éticamente correcta debe satisfacer un número de *requisitos procesales* importantes, incluyendo la reexaminación ética en anticipación por un cuerpo competente para evaluar el cumplimiento de estos principios éticos substantivos. Las regulaciones de investigación Estadounidenses también delinean reglas específicas adicionales para guiar los comités de evaluación de ética<sup>3</sup> (y los investigadores) en sus trabajos. La NBAC cree que cuando los ensayos clínicos son realizados en el extranjero, los investigadores y patrocinadores Estadounidenses deben cumplir con estos requisitos éticos substantivos para la protección de los participantes humanos de la investigación.

Recomendación 1.1 Provee una lista de las protecciones que deben ser proporcionadas a los individuos participantes en los ensayos clínicos patrocinados por el gobierno de los EE.UU., sean realizadas dentro del país o en el extranjero.<sup>4</sup> A pesar de que las leyes y regulaciones existentes Estadounidenses imponen límites sobre el grado de supervisión dada a las investigaciones no financiadas por el gobierno federal, la Comisión cree que estos requisitos deberían ser extendidos a todos los ensayos clínicos, sin considerar quien los patrocina o realiza.

**Recomendación 1.1: El gobierno de los EE.UU. no debe patrocinar o realizar ensayos clínicos que, por lo menos, no proporcionen las siguientes protecciones éticas:**

- a) la reexaminación anterior de la investigación por comité(s) de evaluación de ética;
- b) la mitigación del riesgo a los participantes de la investigación;
- c) los riesgos razonables de daño en relación a los beneficios potenciales;
- d) el cuidado y compensación adecuados para los participantes a causa de lesiones directamente recibidas durante la investigación;
- e) la autorización informada individual de todos los participantes competentes adultos de la investigación;
- f) la consideración igualitaria a todos los participantes; y
- g) la distribución equitativa de las cargas y los beneficios de la investigación.

**Recomendación 1.2: La Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*) no debe aceptar datos obtenidos a través de ensayos clínicos que no proporcionen las protecciones éticas substantivas delineadas en la Recomendación 1.1.**

## **Conformidad de la Investigación a las Necesidades Sanitarias de la Población**

El patrocinio o la realización de investigaciones en los países en desarrollo frecuentemente presenta desafíos especiales que surgen a causa de los efectos combinados de las distintas historias, culturas, políticas, sistemas judiciales y situaciones económicas. Además, en los países en donde la pobreza extrema aflige a tantos, los servicios de sanidad primaria generalmente son inadecuados, y la mayor parte de la población es incapaz de obtener acceso a los servicios y productos sanitarios más básicos. Como resultado de estas condiciones dificultosas, las personas en estos países usualmente son más vulnerables en situaciones (tales como en los ensayos clínicos) en donde la promesa de obtener la mejoría de salud parece estar al alcance.

Aunque la investigación sea patrocinada por el gobierno Estadounidense o una organización del sector privado, otra justificación es necesaria para realizar investigaciones en el extranjero además de una serie de reglas menos estrictas o más problemática o requisitos

éticos. Por otra parte, cuando los Estados Unidos (o cualquier otro país desarrollado) propone el patrocinio o la realización de una investigación en otro país cuando la misma podría ser realizada éticamente en el país patrocinador, las inquietudes éticas son más profundas, y la investigación por consiguiente requerirá una justificación más rigurosa.

Para alcanzar el principio ético de beneficencia, los riesgos involucrados con cualquier investigación que involucre a seres humanos debe ser razonable en relación a los beneficios potenciales. Claramente, el enfoque central de cualquier evaluación de riesgos es el daño potencial para los mismos participantes de la investigación (en términos de probabilidad y magnitud) a pesar de que los riesgos a las otras personas también son relevantes. En los beneficios potenciales que deben ser medidos contra dichos riesgos están incluidos los beneficios tales como el aumento del conocimiento humano así como también los beneficios a las personas, en el presente y el futuro, cuyas vidas podrían ser mejoradas a causa de la investigación. Adicionalmente, algunos de los beneficios también deberán ser acumulados para el grupo desde donde los participantes de la investigación fueron seleccionados. La NBAC entiende el principio de justicia para requerir que una población, especialmente una vulnerable, no deba ser el enfoque de investigaciones a no ser que algunos de los beneficios potenciales de la investigación sean acumulados para ese grupo después de los ensayos. De esta manera, en el contexto de la investigación internacional—y particularmente cuando la población de un país en desarrollo ha sido singularizada como una fuente para los participantes de la investigación—las éticas de investigación Estadounidenses e internacionales requieren no sólo que los riesgos sean razonables en relación a los beneficios potenciales, sino que también éstos respondan a las necesidades sanitarias de la población bajo estudio. Esto se debe a que, según los principios de beneficencia y justicia, solamente las investigaciones sensibles a estas necesidades pueden ofrecer los beneficios relevantes a la población.

**Recomendación 1.3:** Los ensayos clínicos realizados en los países en desarrollo deben ser limitados a aquellos que sean sensibles a las necesidades sanitarias del país anfitrión.

### Escoger un Diseño de Investigación y la Relevancia de la Rutina de Cuidado

Realizar una determinación sobre el diseño adecuado para un ensayo clínico depende de varias consideraciones contextuales, por lo tanto lo que sería un diseño ético aceptable en una situación sería problemático en otra. Por ejemplo, puede ser no ético realizar un ensayo clínico para una condición de salud en un país en donde esta condición probablemente no es encontrada. En comparación, el mismo ensayo podría resultar muy adecuado si es realizado donde los resultados del ensayo podrían ser importantes para la población local. Otra pregunta más desafiante es si un diseño de investigación que no puede ser implementado éticamente en el país patrocinador podría ser justificado éticamente en un país anfitrión cuando el problema sanitario bajo estudio es común en ambas naciones.

En este informe, la NBAC está especialmente interesada en explorar la siguiente pregunta: *¿Puede un diseño de investigación que no puede ser implementado éticamente en el país desarrollado y patrocinador, ser justificado éticamente en el país en donde la investigación es realizada?* En todos los casos, existe un requisito ético para seleccionar un diseño que minimice el riesgo de daño a los participantes humanos en los ensayos clínicos y que no los explote. Ya que la elección de un diseño de estudio para un ensayo particular depende de estos y de otros factores, sería inadecuado—efectivamente equivocado—recetar un diseño particular de estudio como ético para todas las situaciones de investigación. Sin embargo, bajo ciertas y específicas condiciones, un diseño u otro podría ser considerado como el preferido éticamente.

**Recomendación 2.1:** Los investigadores deben proveer a los comités de evaluación de ética una justificación completa del diseño de investigación que será utilizado, incluyendo los procedimientos a ser utilizados para minimizar los riesgos a los participantes.

### **Proporcionar un Efectivo Tratamiento Establecido como el Control**

Desde la perspectiva de la protección de los participantes humanos de la investigación, uno de los temas más críticos en el diseño de los ensayos clínicos concierne el uso y el tratamiento de los grupos de control, los cuales frecuentemente son un componente esencial en las metodologías utilizadas para combatir el prejuicio. A pesar que los placebos son utilizados frecuentemente como control en los ensayos clínicos, es cada vez más común comparar una intervención experimental a uno ya existente. Estos tipos de estudios son llamados estudios de *control activo* (*active-control studies*) o estudios de control positivo, los cuales son extremadamente útiles en los casos en donde no sería ético dar a los participantes un placebo ya que al hacerlo presentaría un riesgo inapropiado para la salud y el bienestar de los mismos.

Dentro del contexto de los controles concurrentes de un tratamiento activo, es necesario considerar bajo qué circunstancias, los investigadores y patrocinadores tienen la obligación de proporcionar un efectivo tratamiento al grupo de control aunque este tratamiento no esté disponible en el país anfitrión. Este informe adopta la frase *un efectivo tratamiento establecido* en referencia a un tratamiento que ha sido *establecido* (ha obtenido la aprobación unánime por parte de la población médica mundial) y *efectivo* (tiene tanto éxito como cualquier otro tratamiento para la enfermedad o condición). No significa que el tratamiento esté actualmente disponible en ese país.

Los investigadores deben explicar cuidadosamente y los comités de ética deben evaluar cuidadosamente la justificación para seleccionar el diseño de investigación, incluyendo el nivel del cuidado proveído al grupo de control. Si en un ensayo clínico propuesto, el grupo de control recibiera menos cuidado de lo que estaría disponible bajo las circunstancias ideales, la carga de los investigadores de justificar ese diseño debería ser más pesada. Además, los representantes del país anfitrión, incluyendo los científicos, funcionarios públicos y las personas con la condición bajo estudio deberían tener una voz potente en determinar si el ensayo propuesto es adecuado.

**Recomendación 2.2:** Los investigadores y patrocinadores deben diseñar los ensayos clínicos para proporcionar a los miembros de cualquier grupo de control un efectivo tratamiento establecido, aunque dicho tratamiento esté o no disponible en el país anfitrión. Todo estudio que no proporcione al grupo de control un efectivo tratamiento establecido debe incluir una justificación para el uso de un diseño alternativo. Los comités de evaluación de ética deben evaluar la justificación proveída, incluyendo los riesgos a los participantes y la aceptación mundial de la ética del diseño de investigación.

### **La Participación Comunitaria en el Diseño de Investigación y la Implementación**

Durante los últimos treinta años, cada vez más los investigadores han involucrado deliberadamente a las comunidades en el diseño de investigaciones. Adicionalmente, los participantes de la investigación, los partidarios de la salud, y otros miembros de las comunidades de donde los participantes son reclutados, han solicitado y en algunos casos demandado, la participación en el diseño de los ensayos clínicos. Al consultar con la comunidad, los investigadores usualmente obtienen conocimientos sobre la relevancia de la pregunta de la investigación y la sensibilidad de ésta a las necesidades de la comunidad involucrada. Además, la consulta con la comunidad puede mejorar el proceso de la autorización informada y resolver los problemas que surgen en este proceso a causa del uso de conceptos difíciles o desconocidos. Tales discusiones pueden proveer una perspectiva si el equilibrio entre los beneficios y daños en el estudio es considerado aceptable y si las intervenciones y los procedimientos de seguimiento son satisfactorios. La consulta con la comunidad es particularmente importante cuando el investigador no comparte la cultura o las costumbres de la población de donde serán reclutados los participantes.

**Recomendación 2.3:** Los investigadores y patrocinadores deben incluir a los representantes de la comunidad de los participantes potenciales a través del diseño y la implementación de los

proyectos de investigación. Los investigadores deben describir en sus protocolos propuestos cómo éstos serán efectuados, y los comités de evaluación de ética deberán examinar la aptitud de este proceso. Cuando los representantes de la comunidad no serán involucrados, el protocolo presentado al comité de evaluación de ética deberá justificar porque tal participación no es posible o relevante.

## Tratamiento Imparcial y Respetuoso de los Participantes

El requisito para obtener la autorización informada voluntaria de los participantes humanos antes de que éstos sean inscritos en la investigación es un principio fundamental de la ética de investigación. Éste ha sido el primer requisito proclamado en el Código Nuremberg en 1947 (*Nuremberg Code*), y ha aparecido en todos los códigos, reglamentaciones y pautas nacionales e internacionales publicados consecuentemente concerniente a la ética de investigación, incluyendo a varios países en desarrollo.

No obstante, la discusión es continua sobre el valor y la importancia de los enfoques de los procedimientos particulares para la autorización informada en otros países. Los problemas involucrados a la interpretación y aplicación del requisito para obtener la autorización informada voluntaria—y sus principios éticos implícitos—surgen para los investigadores, los comités de evaluación de ética y otros. En algunos países, los métodos utilizados en los estudios basados en los EE.UU. para identificar los grupos adecuados para el estudio, la inscripción de individuos de estos grupos en un protocolo, y la obtención de la autorización informada voluntaria podrían no tener éxito a causa de las distintas normas culturales o sociales. El enfrentar el desafío de desarrollar metodologías alternativas requiere la cuidadosa atención sobre los temas éticos involucrados en la búsqueda de los participantes de la investigación y la obtención de la autorización de los mismos, la cual es necesaria para asegurar la imparcialidad en la realización de la investigación y para evitar los daños de explotación.

**Recomendación 3.1: La investigación no debe desviarse de la norma ética substantiva de la autorización informada voluntaria.**

Los investigadores no deben proponer, los patrocinadores no deben apoyar, y los comités de evaluación de ética no deben aprobar una investigación que se desvíe de esta norma ética substantiva.

## Requisitos de Divulgación

Los requisitos básicos de divulgación para satisfacer las provisiones de la autorización informada en las reglamentaciones de investigación en los EE.UU. están enfocados sobre la información que un participante potencial necesita para decidir su participación en el estudio. Los requisitos para la divulgación de información en el ambiente de investigación usualmente exceden aquellos para la divulgación en los contextos clínicos. En efecto, el grado de divulgación de información médica a los pacientes en los ambientes clínicos es diferente entre las culturas y pueden influenciar la decisión sobre la cantidad y el tipo de información que debería ser divulgada en los ambientes de investigación. En los Estados Unidos, los requisitos para la divulgación de información a los participantes potenciales de investigaciones son específicos y detallados (45 CFR 46.116). La Comisión ha encontrado evidencia que las divulgaciones en relación a la diagnosis y el riesgo, el diseño de la investigación y los posibles beneficios después de los ensayos no son siempre claramente presentados en los ensayos clínicos realizados en los países en desarrollo, aunque las actuales reglamentaciones Estadounidenses incluyen tales requisitos. Por ejemplo, un requisito de divulgación en las reglamentaciones de los EE.UU. está enfocado sobre los beneficios potenciales: “una descripción de todo detalle al sujeto o a otros el cual puede ser razonablemente esperado de la investigación” (45 CFR 46.116(a)(1)). Tradicionalmente, tal divulgación ha sido requerida para asegurar que los participantes potenciales entiendan si hay alguna posibilidad que la intervención misma pueda beneficiarlos mientras están inscritos en el estudio. No existe, no obstante, ninguna mención de *beneficio alguno después del ensayo* en las actuales reglamentaciones

Estadounidenses. La Comisión cree que, ya que esta información es relevante a las decisiones de los participantes para participar en el ensayo, los presuntos participantes deben ser informados de los beneficios potenciales, de existir, los cuales ellos podrían recibir después de la finalización del ensayo.

**Recomendación 3.2:** Los investigadores deben desarrollar métodos culturalmente adecuados para divulgar la información necesaria para la observación de la norma ética substantiva de la autorización informada, prestando particular atención a las divulgaciones relacionadas a las diagnósis y riesgos, el diseño de la investigación y los posibles beneficios después del ensayo. Los investigadores deben describir en sus protocolos y justificar al (los) comité(s) de evaluación de ética los procedimientos que ellos planean utilizar para divulgar dicha información a los participantes.

**Recomendación 3.3:** Los comités de evaluación de ética deben requerir a los investigadores incluir en el proceso de autorización informada y en los documentos de autorización de información, cuales serían los beneficios, si éstos existen, estarán disponibles para los participantes de la investigación cuando su participación en el estudio haya terminado.

### **Asegurar el Entendimiento**

En algunas culturas, el sistema de creencia de los participantes potenciales de la investigación no explica la salud y la enfermedad utilizando los conceptos y la terminología utilizada por la ciencia moderna médica y tecnológica. No obstante, a pesar de esta barrera potencial para la comprensión adecuada, si ellos están dispuestos a dedicar el tiempo y poner el esfuerzo para hacerlo, los investigadores usualmente son capaces de crear medidas creativas para sobrepasar esta barrera. A pesar de las dificultades conocidas con la administración de pruebas de comprensión, la NBAC apoya la idea de incorporar estas pruebas en los protocolos de la investigación.

**Recomendación 3.4:** Los investigadores deben desarrollar procedimientos para asegurar que los participantes potenciales, de hecho, entiendan la información proporcionada en el proceso de la autorización y deben describir aquellos procedimientos en sus protocolos de investigación.

**Recomendación 3.5:** Los investigadores deben consultar con los representantes de la comunidad para desarrollar formas innovadoras y efectivas para comunicar la información necesaria de tal manera que sea comprensible para los participantes potenciales. Cuando los representantes de la comunidad no son involucrados, el protocolo presentado al comité de evaluación de ética debe justificar porque tal participación no es posible o relevante.

### **Reconocer el Papel de Otros en el Proceso de la Autorización**

En algunas culturas, los investigadores deben obtener el permiso de un líder comunitario o el consejo del pueblo antes de acercarse a los participantes potenciales de la investigación. Aún así, es importante distinguir entre la obtención del permiso para entrar a la comunidad para realizar la investigación y la obtención de la autorización informada individual. En sus informes, todos los consultores de la NBAC notaron que el papel de los líderes comunitarios es una parte integral del proceso de reclutamiento de los participantes de la investigación. A pesar que estos informes típicamente utilizan la terminología de *autorización* para referirse al permiso de la comunidad o del líder para que los investigadores se aproximen a los individuos, la NBAC utilizará este término para referirse a la autorización otorgada por el individuo siendo reclutado como un participante de la investigación.

La necesidad de obtener la autorización del líder de la comunidad antes de acercarse a los individuos no necesita comprometer la norma ética requiriendo la autorización informada voluntaria del individuo para tomar parte en la investigación. El obtener la autorización del líder de la comunidad no es diferente, en muchas circunstancias, del requisito comúnmente

hecho en este país de obtener la autorización de un director de escuela antes de incluir a alumnos en una investigación o de obtener el permiso de un director de un hogar de ancianos antes de acercarse a los residentes individuales. Un problema ético surge sólo cuando el líder comunitario pone presión sobre la comunidad de manera de comprometer la voluntad de la autorización individual. En la opinión de la NBAC, si el sistema político en un país o la situación local hace imposible que la autorización de los individuos sea voluntaria y ese hecho es conocido con anticipación, entonces debido a que los investigadores Estadounidenses no pueden observar la norma ética substantiva de la autorización informada, sería inadecuado que los investigadores utilicen este ambiente.

**Recomendación 3.6: Donde la cultura o las costumbres requieren que la autorización de un representante comunitario sea otorgada antes de que los investigadores puedan acercarse a los participantes potenciales para la investigación, los investigadores deben ser sensibles a tales requisitos locales. No obstante, en ningún caso la autorización del representante de la comunidad o del consejo podrá reemplazar la autorización informada voluntaria de un individuo competente.**

**Recomendación 3.7: Los investigadores deben hacer el esfuerzo para asegurar que los individuos concuerden participar en la investigación sin la coerción o persuasión inadecuada de los líderes o los representantes comunitarios.**

### **Miembros de la Familia**

Es costumbre, aunque no es requerido, en algunas sociedades que otros miembros de la familia de un participante potencial de la investigación tome parte en el proceso de la autorización informada. Por ejemplo, en las culturas en donde los hombres se suponen hablan por sus hijas adultas solteras y los maridos se suponen hablan por sus esposas, una mujer no podría obtener dar autorización por si misma para participar en la investigación. En muchos casos, la necesidad de incluir a la familia no es substituto para la autorización individual, sino que es un paso adicional en el proceso. En muchos casos, los miembros de la familia pueden

ser aproximados antes de que un individuo sea invitado directamente para participar en la investigación. No obstante, el buscar el permiso de los miembros de la familia sin ningún contacto a los potenciales participantes de la investigación claramente es un desvío de la norma ética de la autorización informada. Por otra parte, los participantes potenciales también podrían incluir a otros, tales como los miembros de la familia, en el proceso de autorización. Efectivamente, el incluir a miembros de la familia o de la comunidad en el proceso de la autorización informada no necesita disminuir, y hasta podría aumentar, la habilidad del individuo para decidir sus propias elecciones y otorgar la autorización informada (o el rechazo).

Frecuentemente es posible obtener la autorización informada individual, la cual puede ser requerida así como también beneficiada por la participación de miembros de la familia o de la comunidad, mientras que al mismo tiempo preserva las normas culturales. Tal participación puede abarcar desde la provisión de las hojas escritas de información para que los participantes potenciales los lleven a sus casas y los discutan con sus familiares hasta la realización de reuniones comunitarias en donde es presentada la información sobre la investigación y en donde el consenso comunitario es obtenido. Cuando el participante potencial desea incluir a los miembros de su familia en la discusión sobre la autorización, el investigador debe tomar los recaudos necesarios para cumplir con este deseo.

**Recomendación 3.8: Cuando un participante potencial desea incluir a los miembros de su familia en el proceso de autorización, el investigador debe tomar los recaudos necesarios para cumplir con este deseo. En ningún caso, no obstante, el permiso de un miembro de la familia reemplazará el requisito de la autorización informada voluntaria de un individuo.**

### **Autorización Otorgada por una Mujer**

El estricto requisito que un marido debe primeramente otorgar el permiso antes que los investigadores puedan inscribir a la esposa en la investigación, trata a la mujer como una subordinada de su marido y por lo tanto menos autónoma. En

realidad, algunas investigaciones sobre los problemas comunes y serios que afectan solamente a las mujeres serían imposible de realizar sin incluir a los maridos en los procedimientos de autorización. En dicho caso, una de las consecuencias probables sería la falta de conocimiento sobre la cual se basarían las decisiones sanitarias para las mujeres en ese país. La prospectiva de rechazar semejante beneficio substancial para todas las mujeres dentro de una cultura o un país en particular requiere una excepción limitada al requisito que los investigadores utilicen los mismos procedimientos en el proceso de autorización para las mujeres como para los hombres; una excepción que permitiría la obtención de la autorización de un hombre además de la autorización de la misma mujer.

**Recomendación 3.9:** Los investigadores deben utilizar los mismos procedimientos en el proceso de la autorización informada para las mujeres y los hombres. No obstante, los comités de evaluación de ética pueden aceptar un proceso de autorización en el cual la autorización individual de una mujer para participar en la investigación es suplida por el permiso otorgado por un hombre, si las siguientes condiciones son cumplidas:

- a) sería imposible realizar la investigación sin obtener dicho permiso suplemental; y
- b) la falta de realización de esta investigación podría negar los potenciales beneficios a las mujeres en el país anfitrión; y
- c) todas las medidas para respetar la autonomía de la mujer para dar su consentimiento a la investigación serán intentadas al máximo.

En ningún caso una mujer adulta competente será inscrita en la investigación solo con la autorización de otra persona; la autorización del individuo mismo siempre será requerida.

### Minimizar la Interpretación Terapéutica Errónea

Una barrera para el entendimiento de los aspectos relevantes e importantes de cualquier investigación propuesta es lo que se llama la *interpretación terapéutica errónea* (*therapeutic misconception*). Este significado se

refiere a la creencia que el propósito de un ensayo clínico es de beneficiar al paciente individual en vez de recopilar los datos para el propósito de contribuir al conocimiento científico. La interpretación terapéutica errónea ha sido documentada en varios países en desarrollo y desarrollados.

Es importante distinguir la confusión que surge de la interpretación terapéutica errónea desde el punto de vista de una consideración relacionada. En el ambiente de investigación, los participantes frecuentemente reciben un cuidado clínico beneficioso. En algunos países en desarrollo, el tipo y el nivel del cuidado clínico proporcionado a los participantes de la investigación podría no estar disponibles para aquellos individuos fuera del contexto de la investigación. No es una interpretación errónea creer que los participantes probablemente recibirán un buen cuidado clínico durante la investigación. Pero es una interpretación errónea creer que el propósito de los ensayos clínicos es de suministrar un tratamiento en lugar de realizar una investigación. Los investigadores deben aclarar a los participantes de la investigación, durante el proceso de autorización inicial y durante la investigación, cuales son las actividades que forman los elementos de la investigación y cuales son los elementos del cuidado clínico.

**Recomendación 3.10:** Los investigadores que trabajan en los países en desarrollo deben indicar en sus protocolos de investigación cómo ellos minimizarán la probabilidad de que los participantes potenciales creerán equivocadamente que el propósito de la investigación es solamente la suministración de un tratamiento en lugar de una contribución al conocimiento científico (véase también la Recomendación 3.2).

### Tratar con los Requisitos Procesales en el Proceso de Autorización

Varios temas pueden surgir durante el proceso para obtener la autorización informada que requiere una inspección minuciosa antes de determinar si la autorización informada voluntaria puede ser obtenida. Estos incluyen, por ejemplo, cuando sería necesario

obtener una autorización escrita y cuando una autorización oral debería ser permitida; cuando, si alguna vez, es adecuado retener información importante y relevante de los participantes potenciales; la necesidad en algunas culturas de obtener el permiso de un líder comunitario o de un miembro de la familia antes de buscar la autorización del individuo; las normas de divulgación para los participantes de investigación en las culturas en donde las personas carecen de la básica información sobre la ciencia moderna y rechazan las explicaciones científicas de enfermedades a favor de las creencias tradicionales no científicas.

En luz de la variación cultural que puede surgir en los ensayos clínicos internacionales, la Comisión estuvo especialmente interesada en los problemas que pueden presentarse a causa de la expectativa que los investigadores en los países en desarrollo observen estrictamente los imperativos substantivos y procesales de los requisitos Estadounidenses para la autorización informada. La NBAC estuvo particularmente interesada en explorar las maneras de tratar la situación que se presenta cuando las diferencias culturales entre los Estados Unidos y otros países hacen difícil o imposible la observación estricta de las reglamentaciones Estadounidenses que estipulan procedimientos particulares para obtener la autorización informada de los participantes individuales. En general, es importante distinguir las dificultades procesales de aquellas que reflejan las diferencias substantivas en las normas éticas. Claramente, una mayor investigación será necesaria en este área.

**Recomendación 3.11: Las reglamentaciones Estadounidenses deben ser modificadas para permitir a los comités de evaluación de ética exonerar los requisitos para los documentos de autorización escritos y firmados según las normas culturales locales. Los comités de evaluación de ética deben otorgar dichas exoneraciones solamente si el protocolo de investigación especifica cómo los investigadores y otras personas podrán verificar que los participantes de la investigación han otorgado la autorización informada voluntariamente.**

**Recomendación 3.12: Los Institutos Nacionales de la Salud (*The National Institutes of Health*) los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*) y otros departamentos y agencias de los EE.UU. deben apoyar las investigaciones que tratan específicamente con el proceso de autorización informada en distintos ambientes culturales. Adicionalmente, aquellos departamentos y agencias Estadounidenses que realizan investigaciones internacionales deben patrocinar talleres y conferencias durante los cuales los investigadores internacionales pueden compartir sus conocimientos sobre el proceso de la autorización informada.**

## **Acceso a los Beneficios después del Ensayo**

Las discusiones de ética de investigación involucrando a seres humanos usualmente enfocan los temas que conciernen el diseño y la aprobación de la investigación y cómo los derechos y el bienestar de los individuos serán protegidos cuando éstos están involucrados en los protocolos de la investigación. Lo mismo ocurre con las reglamentaciones Estadounidenses, las cuales sólo tratan sobre lo que sucede después de que una investigación haya terminado, requiriendo que los participantes de la investigación sean informados con anticipación sobre que tipo de compensación, de existir alguna, será proporcionada si éstos son lesionados durante el curso de la investigación. Otras preguntas sobre que debería suceder después de que un ensayo es cumplimentado no han sido tratadas por las reglamentaciones Estadounidenses.

De este modo, las preguntas centrales en el contexto de la investigación internacional incluyen las siguientes: *¿Cuales son los beneficios (en la forma de una intervención médica efectiva y comprobada) que deberían ser proporcionados a los participantes de la investigación, y por quién, después que la participación de éstos en el ensayo haya terminado, y que, si algo, debería estar disponible para otras personas en la comunidad o el país anfitrión?* A pesar de que estas preguntas son relevantes en términos de la evaluación ética de la investigación—sin considerar



dónde se realiza la investigación —estas preguntas son hechas con una fuerza especial, especialmente concerniente a las enfermedades serias que afectan a grandes números de personas en países en desarrollo. Por lo tanto, la pregunta sobre que beneficios, de existir alguno, los patrocinadores de la investigación deberían poner a la disponibilidad de los participantes u otras personas en el país anfitrión a la conclusión de un ensayo clínico, es particularmente significativa para aquellas personas residiendo en los países en desarrollo donde ni el gobierno o la gran mayoría de los ciudadanos pueden pagar por la intervención resultante de la investigación. Por supuesto, esto es especialmente pertinente cuando un medicamento es comprobado que es efectivo durante un ensayo clínico.

Una característica éticamente relevante que distingue a la mayoría de los países en desarrollo de los países desarrollados es la falta de acceso por la gran parte de la población a un cuidado médico adecuado. Muchos países desarrollados proveen desde hace mucho tiempo el acceso al cuidado de la salud primario por medio de un servicio de sanidad nacional o un sistema de seguro basado en el gobierno. No obstante, en el mundo en desarrollo, especialmente en los países más pobres de África y Asia, pocos servicios de sanidad están disponibles (de existir alguno) y cuando éstos están disponible, el acceso es severamente limitado. El acceso al cuidado sanitario es un tema importante en la ética de la investigación, ya que un diseño éticamente adecuado para un ensayo clínico requiere la evaluación del nivel y la naturaleza del cuidado o tratamiento disponible fuera del contexto de la investigación, así como también todos los posibles beneficios de salud que pueden surgir a causa de la investigación.

Reconocer que a veces es difícil de distinguir la investigación del tratamiento cuando el cuidado sanitario rutinario es inadecuado o inexistente. No se puede negar que puede ser difícil para los participantes, cuyo estado de salud puede ser alterado por su participación en un ensayo clínico, distinguir entre la participación en la investigación y el recibo del cuidado clínico. Por consecuencia, si todas las intervenciones por el equipo de investigación terminan al fin del ensayo, los participantes pueden sufrir una pérdida y

sentir que los investigadores en sus papeles clínicos los han abandonado. Esta sensación de pérdida puede tomar diferentes formas, el más estricto de éstos se presenta cuando los participantes quedan peor a la conclusión del ensayo en comparación de cómo se encontraban antes que el ensayo clínico haya empezado. Estar peor no significa que estas personas fueron dañadas por la investigación. Puede decir simplemente que la condición médica de ellos se ha deteriorado porque se encontraron en lo que resultó ser una parte menos ventajosa del protocolo. Tal resultado— particularmente cuando los participantes quedan peor de lo que hubiesen quedado si hubiesen recibido el tratamiento normal o si ellos hubiesen estado en la otra parte del ensayo—recalca el grado al cual toda investigación puede partir de la meta Hipocrática de “primeramente, no hacer daño,” a pesar de las mejores intenciones y los esfuerzos de todas las personas involucradas. Cuando tales resultados ocurren, los esfuerzos de restaurar a los participantes al mínimo del estado previo al ensayo pueden ser considerados como atentos de revertir un resultado que de lo contrario estaría en desacuerdo con los principios éticos de no maleficio y de beneficencia.

Irónicamente, las personas que han sido beneficiadas por una intervención experimental pueden también sentir una pérdida si la intervención es discontinuada cuando el proyecto termina. Podría decirse que este es un riesgo que el participante aceptó al inscribirse en el ensayo. Pero los participantes que están enfermos cuando entran en el protocolo de la investigación pueden ser incapaces de apreciar completamente cómo ellos se sentirían cuando deben enfrentar una deterioración en su condición de salud (una vez que el ensayo haya sido completado) después de haber sentido primeramente un mejoramiento, aunque si el resultado neto es un retorno al estado anterior. Una de las maneras de mediar o reducir la carga de tales *pérdidas existenciales* (la experiencia de pérdida como es percibida por el participante de la investigación) y de sostener un nivel adecuado de confianza entre los participantes potenciales y el equipo de investigación es continuar proporcionando a los participantes de la investigación una intervención que haya sido

demostrada como eficaz en el ensayo clínico si ellos todavía lo necesitan una vez que el ensayo termine.

**Recomendación 4.1: Los investigadores y patrocinadores en los ensayos clínicos deben hacer esfuerzos razonables y de buena fe antes del inicio de un ensayo para asegurar, a la conclusión de éste, el continuo acceso para todos los participantes a las intervenciones experimentales necesarias que hayan sido comprobadas efectivas para los participantes. A pesar de que los detalles de los acuerdos dependerán de varios factores (incluyendo pero no limitados a los resultados del ensayo) los protocolos de la investigación típicamente deberán describir la duración, el grado y el financiamiento de dicho acceso continuado. Cuando ningún acuerdo haya sido negociado, el investigador deberá notificar al comité de evaluación de ética porque éste es el caso.**

### **Proporcionar Beneficios a otras Personas**

Una vez que sea reconocido que los proyectos de investigación de vez en cuando deben hacer acuerdos para proporcionar beneficios después del ensayo a los participantes, una pregunta surge sobre la justicia de diferenciar entre los participantes de un ensayo anterior y otras personas en la comunidad anfitriona que necesitan tratamientos médicos similares. *¿Es la distinción entre los ex participantes de una investigación y aquellos que no lo fueron simplemente arbitraria?* La aplicación de un concepto de justicia en competencia, típicamente referido como el principio de imparcialidad—*tratar los casos similares de la misma manera y tratar los casos diferentes diferentemente*—a esta situación requiere considerar si los miembros de la familia (u otros) que sufren de la misma enfermedad que los participantes, deberían ser tratados como “casos similares” con respecto al recibir un tratamiento efectivo. Similarmente, ¿son comparables los reclamos a tratamientos de las personas que fueron calificadas y dispuestas a participar en un ensayo clínico pero quienes por alguna razón no fueron seleccionadas a los reclamos de aquellas quienes fueron seleccionadas? O ¿son tales casos suficientemente similares ya que los participantes emprendieron los riesgos y sufrieron las inconveniencias de la investigación?

En la opinión de la NBAC, la distinción relevante entre los participantes de la investigación y aquellos grupos de individuos es que los participantes de la investigación están expuestos a los riesgos y las inconveniencias del estudio. Además, existe una relación especial entre los participantes y los investigadores que no existe entre los otros. Estas son las consideraciones éticas que apoyan el argumento de proveer intervenciones efectivas a los participantes de la investigación después que el ensayo haya terminado.

¿Sobre que bases uno puede justificar una obligación ética para realizar intervenciones efectivas, lo que de otra manera serían intervenciones económicamente inaccesibles (o sin cumplimiento) a la mayor parte de la comunidad o del país anfitrión? Dada la gran desigualdad mundial de riquezas y recursos, la esperanza que los patrocinadores gubernamentales o del sector de la investigación industrial de tratar de remediar esta desigualdad global es injusta y no realista, especialmente cuando no existen tales requisitos en otras esferas de relaciones internacionales. Típicamente, no es el propósito fundamental de los ensayos clínicos de remediar estas desigualdades.

**Recomendación 4.2: Las propuestas de investigación presentadas a los comités de evaluación de ética deben incluir una explicación de cómo las nuevas intervenciones serán comprobadas como efectivas por medio de la investigación estarán a la disponibilidad de una parte o de toda la población del país anfitrión más allá de los mismos participantes de la investigación. Donde sea aplicable, el investigador deberá describir toda negociación previa a la investigación con los patrocinadores, los funcionarios del país anfitrión, y otras partes pertinentes con el propósito de hacer dichas intervenciones disponibles. En los casos en donde los investigadores no creen que las intervenciones exitosas serán hechas disponibles a la población del país anfitrión, ellos deberán explicar al (los) comité(s) de evaluación de ética relevante(s) porque la investigación es, sin embargo, sensible a las necesidades sanitarias del país y presenta una proporción de riesgo a beneficio razonable.**

Estas inquietudes incitan a la pregunta si los patrocinadores de la investigación deben considerar la implementación de los acuerdos, tales como *acuerdos previos* (acuerdos efectuados antes que un ensayo clínico empiece los cuales tratan con la disponibilidad de las intervenciones efectivas después del ensayo para la comunidad y / o el país anfitrión una vez que el estudio sea finalizado) que permitirían la disponibilidad de algunos de los frutos de la investigación en el país anfitrión cuando la investigación se termine. Tales acuerdos serían sensibles a las necesidades sanitarias del país anfitrión. Las partes de estos acuerdos usualmente incluyen una combinación de productores, patrocinadores y utilizadores potenciales de los productos de la investigación. A pesar de que sólo un número limitado de acuerdos previos, formales (legalmente vinculados) o informales, están en vigencia actualmente en investigaciones en colaboración internacional, es útil considerar que papel deberían tener dichos acuerdos en el futuro.

**Recomendación 4.3: Cuando sea posible, antes del inicio de la investigación, los acuerdos deben ser negociados por las partes relevantes para hacer disponible la intervención efectiva u otros beneficios de la investigación al país anfitrión después de que el estudio sea completado.**

## **Mecanismos para Asegurar la Protección de los Participantes de la Investigación en los Ensayos Clínicos Internacionales**

Los dos métodos utilizados para asegurar la protección de los participantes humanos en los ensayos clínicos internacionales son 1) contar con los procesos de garantía y las reexaminaciones de las Juntas de Auditores de Revisiones Institucionales de los EE.UU. (*U.S. Institutional Review Boards - IRBs*) para suplementar y aumentar las medidas locales o determinar si una institución del país anfitrión posee un sistema de protecciones que es por lo menos equivalente a aquellos de los EE.UU. y 2) ayudar a los países anfitriones a obtener la capacidad de realizar independientemente los ensayos clínicos y de realizar su propia evaluación

científica y ética. Adicionalmente, una provisión reguladora permite la substitución de los procedimientos extranjeros que proporcionan las protecciones a los participantes de la investigación los cuales son “por lo menos equivalente” a aquellos proporcionados por la Regla Común (*Common Rule*). La aclaración del alcance y los límites de estos mecanismos y sus usos aumentarían la confianza pública que un sistema válido de protecciones está en lugar para los participantes de los ensayos clínicos realizados en el extranjero.

### **Negociar las Garantías de Sumisión**

Los investigadores y patrocinadores Estadounidenses y sus colaboradores frecuentemente encuentran dificultades con algunos aspectos procesales y administrativos de las reglamentaciones de investigación Estadounidenses o la implementación de éstas y a veces perciben que las reglamentaciones de los EE.UU. son innecesariamente rígidas. Entre las muchas inquietudes que la NBAC ha escuchado se encuentran aquellas relacionadas al proceso de la negociación de garantías. Una garantía es un documento que compromete a una institución de efectuar investigaciones éticamente y de acuerdo con las regulaciones federales de los EE.UU. Una garantía aprobada es un pre-requisito para las investigaciones realizadas o patrocinadas a nivel federal.

En diciembre 2000, la Oficina de Protecciones en Investigaciones Humanas de los EE.UU. (*U.S. Office of Human Research Protections - OHRP*) lanzó un nuevo proceso Garantía Federalwide (*Federalwide Assurance o FWA*) y un proceso de registro de la IRB. El proceso para registrar garantías institucionales con la OHRP para proteger los participantes humanos de investigaciones ha sido simplificado reemplazando las Garantías de Proyectos Simples, Múltiples y Cooperativos con la FWA, un proceso para las investigaciones domésticas y otro para las investigaciones internacionales. Cada institución, las cuales están legalmente separadas, debe obtener su propia FWA, y las garantías aprobadas bajo este proceso cubrirían todas las investigaciones humanas de la institución que sean apoyadas por el gobierno federal. El sistema propuesto elimina los documentos de garantía actualmente en uso y los reemplaza con una Garantía Local Federalwide

(*Federalwide Domestic Assurance*) o una Garantía Internacional Federalwide (*Federalwide International Assurance*), cubriendo todas las investigaciones humanas apoyadas a nivel federal.

La NBAC fue animada que la OHRP está tomando estos pasos para reexaminar y simplificar el proceso actual de garantías. No está claro en el momento de la escritura de este documento, no obstante, si el nuevo proceso FWA eliminará los problemas y las inconsistencias que existen entre las agencias tales como el Departamento de la Salud y Servicios Humanos (*Department of Health and Human Services - DHHS*), la Agencia para el Desarrollo Internacional (*Agency for International Development*) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration - FDA*), o las dificultades expresadas por los investigadores que están familiarizados con el previo sistema de garantía. Además, debe ser mencionado que el proceso de garantía no proporciona un sistema de protecciones autoprotectivo. A causa de las debilidades en este sistema que han sido mencionadas como fallas en las instituciones de investigación Estadounidenses, precauciones deben ser tomadas para no contar demasiado con sólo este tipo de mecanismo para obtener las protecciones en el extranjero, especialmente cuando no está claro que la OHRP proporcionará una presencia visible en el país anfitrión (por ejemplo, mediante visitas al sitio de la investigación). No obstante, será importante evaluar el éxito de estas nuevas iniciativas.

**Recomendación 5.1: Después de un periodo de tiempo adecuado, un cuerpo independiente debe evaluar ampliamente el nuevo proceso de garantía implementada por la Oficina para las Protecciones en Investigaciones Humanas.**

### Evaluaciones de la Ética

Hoy en día es aceptado ampliamente que las investigaciones involucrando a participantes humanos deberían ser realizadas sólo después de que una evaluación ética adecuada haya ocurrido. Cuando la investigación es patrocinada o realizada de acuerdo con las reglamentaciones de investigación de los EE.UU. (y dentro de los límites de estas reglamentaciones), una

IRB adecuadamente constituida y designada es autorizada para realizar estas evaluaciones. No obstante, los portavoces de los países en desarrollo han mantenido que aquellas personas que residen en países en donde la investigación será realizada se encuentran en la mejor posición de decidir lo que es adecuado, en vez de aquellas personas que podrían estar no familiarizadas con las necesidades sanitarias locales y la cultura. Es discutido que los comités familiarizados con los investigadores, los participantes potenciales y otros factores asociados con un estudio probablemente son capaces de proporcionar una reexaminación más cautelosa y bien informada que un comité u otro grupo que esté geográficamente desplazado o lejos y que solamente los comités locales pueden ejercitar el tipo de juicio equilibrado y razonado requerido para evaluar los protocolos de investigación. El concepto de una evaluación local ha sido el pilar del sistema Estadounidense para la protección de los participantes humanos. Ha sido un enfoque de las deliberaciones de la Comisión si esta norma puede o debe ser aplicada a la investigación patrocinada o realizada en el extranjero.

La NBAC encontró que el requisito de la evaluación local es ocasionalmente puesto bajo prueba y a veces debilitada cuando la investigación es realizada en países en desarrollo. En algunos casos, la evaluación por los comités locales presenta el potencial para un conflicto de interés—o por lo menos un interés intensificado en la aprobación de la investigación—cuando significa que los valiosos fondos de la investigación irán a una institución local. A pesar de que varios países en desarrollo han instituido pautas de ética, y en algunos países, la evaluación de ética está volviéndose más establecida, muchas dificultades y desafíos a la evaluación local permanecen, incluyendo la falta de experiencia y práctica en los principios y procesos de la evaluación de ética; el conflicto de interés entre los miembros del comité; la falta de recursos para mantener los comités; el período de tiempo que puede tomar la obtención de las aprobaciones; y los problemas involucrados con la interpretación y el cumplimiento de la regulaciones Estadounidenses.

En la opinión de la NBAC, los esfuerzos para mejorar la colaboración en las investigaciones deben tomar en consideración la capacidad de los comités de

evaluación de ética en los países en desarrollo para reexaminar las investigaciones y la necesidad de los investigadores y los patrocinadores Estadounidenses de asegurar que los proyectos de investigación de éstos, al menos, sean realizados de acuerdo con las mismas normas y requisitos éticos aplicados a las investigaciones realizadas en los Estados Unidos. Esto ha llevado a la NBAC a concluir que cuando los ensayos clínicos involucran los intereses de los EE.UU. y extranjeros, estos protocolos aún deben ser evaluados y aprobados por una IRB de los EE.UU. y por un comité de evaluación de ética en el país anfitrión, a no ser que el país o la institución anfitriona tenga en su lugar un sistema equivalente de protecciones éticas substantivas.

Idealmente, los sistemas equivalentes (aunque no necesariamente idénticos) para proporcionar las protecciones a los participantes de la investigación en los países en desarrollo existiría en ambos niveles, nacional e institucional. En los países en donde un sistema equivalente al sistema Estadounidense existe a nivel nacional, existen algunas instituciones que podrían ser incapaces de realizar la investigación de acuerdo con ese sistema. No obstante, es difícil de concebir la declaración de sistemas institucionales equivalentes en la ausencia de un sistema equivalente nacional, aunque pueda ser posible en pocos y extremadamente raros casos. Cuando existe la participación de múltiples patrocinadores en la investigación, posiblemente todos provenientes de países desarrollados, la determinación de que comités de evaluación de ética (y cuantos) son los requeridos, presenta complejidades adicionales. Debido a que podrían existir razones legítimas para cuestionar la capacidad de los países anfitriones para apoyar y realizar una evaluación de ética de antemano, la NBAC cree que con respecto a las investigaciones patrocinadas y realizadas por los Estados Unidos, será necesario que sea efectuada una reexaminación por un comité de evaluación de ética del país anfitrión y por la U.S. IRB. Las provisiones reguladoras de la FDA para la aceptación de los estudios extranjeros no realizados bajo una aplicación para la investigación de un nuevo medicamento o un plan de exención de investigación no se dirigen al tema si el sistema de la nación extranjera cumple con las normas de ética de los EE.UU..

**Recomendación 5.2:** El gobierno de los EE.UU. no debería patrocinar o realizar ensayos clínicos en los países en desarrollo a no ser que dichos ensayos hayan recibido la aprobación anticipada por un comité de evaluación de ética en el país anfitrión y por la Junta de Auditores de Revisiones Institucionales de los EE.UU. No obstante, si el gobierno de los EE.UU. ha determinado que el sistema de protección para los participantes humanos del país anfitrión o una institución particular del país anfitrión ha cumplido con todas las protecciones substantivas de ética delineadas en la Recomendación 1.1, entonces solo la reexaminación efectuada por el comité de evaluación de ética del país anfitrión será suficiente.

**Recomendación 5.3:** La Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*) no debe aceptar los datos de los ensayos clínicos realizados en los países en desarrollo a no ser que estos ensayos hayan sido aprobados por el comité de evaluación de ética del país anfitrión y por una Junta de Auditores de Revisiones Institucionales de los EE.UU. No obstante, si el gobierno de los EE.UU. ha determinado que el sistema de protección para los participantes humanos del país anfitrión o una institución particular del país anfitrión ha cumplido con todas las protecciones substantivas de ética delineadas en la Recomendación 1.1, entonces solo la reexaminación por el comité de evaluación de ética del país anfitrión será suficiente.

### **Falta de Recursos como una Barrera para la Evaluación de Ética**

Los comités de evaluación de ética en los países en desarrollo pueden tener dificultades con el cumplimiento de las reglamentaciones Estadounidenses debido a que éstos carecen de los fondos necesarios para efectuar sus responsabilidades. En informes anteriores, la NBAC ha reconocido que existen costos para proporcionar la protección a los participantes humanos en investigaciones, y los investigadores y las instituciones no deben ser puestas en la posición de tener que escoger entre llevar a cabo la investigación y proteger a los participantes. Por lo tanto, maneras adicionales de

mejorar la investigación internacional de colaboración es poner los recursos necesarios disponibles para efectuar las evaluaciones de ética.

**Recomendación 5.4: Las agencias federales y otras que patrocinan la investigación internacional en los países en desarrollo deben proveer el apoyo económico para los costos administrativos y operacionales del país anfitrión para que éste cumpla con los requisitos de observación de la investigación que involucra a participantes humanos.**

### Protecciones Equivalentes

A pesar de que varios países han promulgado reglamentaciones extensivas o han adoptado oficialmente las pautas de ética que invocan las altas normas para las investigaciones involucrando a los participantes humanos, la precedente Oficina para la Protección contra los Riesgos de las Investigaciones (*Office for Protection from Research Risks - OPRR*) nunca determinó que ninguna pauta o regla de otros países—aún países tales como Australia y Canadá, donde los requisitos de ética de investigación son paralelos (y en algunos sentidos sobrepasan) a aquellas de los Estados Unidos—proporciona las protecciones iguales a aquellas proporcionadas por las reglamentaciones Estadounidenses. Si estas variaciones no pueden ser mediadas por los esfuerzos colectivos, las dificultades pueden presentarse en las investigaciones internacionales que prevendrán el adelanto de las investigaciones importantes y éticamente correctas.

En junio 2000, la OHRP se convirtió en la agencia responsable para realizar las determinaciones de las protecciones equivalentes para DHHS. No obstante, hasta la fecha, la OHRP no ha proporcionado los criterios para determinar que constituye protecciones equivalentes o realizó dichas determinaciones sobre las reglamentaciones de otros países. En lugar de desarrollar un proceso para efectuar las determinaciones de protecciones equivalentes, anteriormente la OPRR dependía de su proceso usual para negociar las garantías con las instituciones extranjeras para asegurar la protección adecuada para los participantes humanos.

Ya que la cantidad de estudios patrocinados por los EE.UU. hechos en colaboración con otros países está aumentando (incluyendo varios estudios que poseen distintos requisitos procesales), existe la necesidad de mejorar la eficiencia de estos esfuerzos a través de un aumento en armonización y entendimiento, sin comprometer la protección de los participantes de la investigación. Debe ser encontrada una manera para observar los principios éticos substantivos que son ampliamente aceptados mientras que al mismo tiempo evitar la imposición inadecuada de los procedimientos reguladores que son peculiares a los Estados Unidos.

**Recomendación 5.5: El gobierno de los Estados Unidos debe identificar los criterios procesales y un proceso para determinar si el sistema de protección para los participantes de investigaciones de un país anfitrión o de una institución en el país anfitrión ha cumplido con todas las protecciones éticas substantivas delineadas en la Recomendación 1.1.**

### Promover la Capacidad del País Anfitrión para Evaluar y Realizar los Ensayos Clínicos

Una característica original de la investigación de colaboración internacional es el nivel al cual los países más prósperos económicamente pueden mejorar y estimular más colaboraciones al dejar la comunidad o el país anfitrión en mejores condiciones como resultado. Los tipos de beneficios que podrían ser realizados como resultado de una colaboración dependerían de las condiciones sanitarias locales, el estado de desarrollo económico, y las capacidades científicas del país anfitrión particular. La proporción de los beneficios después del ensayo a los participantes y a otros en la forma de intervenciones efectivas es una opción. La aptitud de proporcionar un beneficio fuera de la intervención dependerá de la naturaleza del beneficio y del estado de desarrollo económico y tecnológico del país anfitrión. En la mayoría de los casos, el ofrecer asistencia para promover la capacidad local para las investigaciones es otra opción viable. Estas dos opciones no son, por supuesto, mutuamente exclusivas. Pero no importa que forma de beneficios son necesarios, la meta fundamental es mejorar el bienestar de aquellas personas en el país anfitrión.

Las propuestas de promover la capacidad son relacionadas a, pero no totalmente dependientes, la aclaración y el mejoramiento de los procesos actuales Estadounidenses para asegurar la protección de los participantes de investigaciones en los ensayos clínicos internacionales. El progreso puede y debe ocurrir simultáneamente en ambos sitios. La formación de la capacidad para realizar investigaciones puede incluir las actividades emprendidas por los investigadores o patrocinadores durante un ensayo clínico de manera de mejorar la habilidad de los investigadores del país anfitrión para realizar las investigaciones (por ejemplo, la capacitación y educación) o de proveer una infraestructura de investigación (por ejemplo, los equipos) para que futuros estudios puedan proceder. La formación de la capacidad para realizar la evaluación científica y ética de los estudios, por una parte, es primariamente cuestión de proporcionar la capacitación y asistencia para establecer los sistemas designados para evaluar los protocolos propuestos y sostener asociaciones mutuamente beneficiosas con otros cuerpos de evaluación con más experiencia, incluyendo las IRBs de los EE.UU.

Para mejorar las colaboraciones de investigación entre las naciones en desarrollo y aquellas desarrolladas, es importante aumentar la capacidad de los países pobres en recursos para hacerse socios aún más significantes en las investigaciones de colaboración internacional. Al hacer disponible los recursos necesarios para mejorar la capacidad técnica para la realización y el patrocinio de investigación, así como también la habilidad de efectuar las evaluaciones de ética de antemano, es una manera de ir hacia adelante en este esfuerzo.

**Recomendación 5.6: Donde sea aplicable, los patrocinadores e investigadores Estadounidenses deben desarrollar e implementar las estrategias que asisten en la edificación de la capacidad local para diseñar, evaluar y realizar los ensayos clínicos en los países en desarrollo. Los proyectos deben especificar los planes para incluir o identificar los fondos u otros recursos necesarios para edificar dicha capacidad.**

**Recomendación 5.7: Donde sea aplicable, los patrocinadores e investigadores Estadounidenses deben asistir en la formación de la capacidad de los comités de evaluación de ética en los países en desarrollo para realizar la evaluación científica y ética de las investigaciones de colaboración internacional.**

## Conclusiones

Las normas éticas que la NBAC recomienda realizar investigaciones en otros países con normas mínimas. Los países anfitriones podrían encontrar una utilidad al adoptar protecciones para los participantes de investigaciones que vayan más allá de las protecciones proporcionadas bajo el sistema Estadounidense actual si estas normas más elevadas promulgan aún más los derechos, la dignidad y la seguridad de los participantes de investigaciones así como también la credibilidad de los resultados de las investigaciones.

Las conductas y obligaciones éticas no son barreras a la iniciativa de la investigación. En efecto, la conducta ética no solamente es un ingrediente esencial para sostener el apoyo público de la investigación, sino que es una parte integral del proceso de planificación, diseño, implementación y verificación de la investigación involucrando a seres humanos. Ya que la buena ciencia requiere un diseño de investigación adecuado, consideración de factores estadísticos y un plan para el análisis de datos, también debe ser basada sobre principios éticos correctos. Solamente entonces la investigación puede tener éxito en ser eficiente y efectiva económicamente, mientras que al mismo tiempo incorpora las protecciones adecuadas de los derechos y el bienestar de los participantes humanos. Los investigadores y patrocinadores deben esforzarse a realizar investigaciones en los Estados Unidos y en el extranjero de manera que aumenten estas aspiraciones, aunque lamentablemente, los obstáculos económicos, logísticos y de política pública frecuentemente obstaculizan el camino para alcanzar esta meta.

A pesar de que las recomendaciones en este informe están enfocadas principalmente sobre los ensayos clínicos realizados por investigadores y patrocinadores

Estadounidenses en los países en desarrollo, será importante tomar en consideración la aplicación de las mismas a las otras áreas de investigación. No obstante, aunque varios temas éticos que surgen en los ensayos clínicos también surgen en otros tipos de investigaciones, la relevancia, el alcance y las implicaciones de las recomendaciones de la NBAC para que otros tipos de estudios pueden ser muy diferentes. Similarmente, muchos de los temas y las recomendaciones discutidas en este informe pueden ser aplicadas igualmente a las investigaciones realizadas en los Estados Unidos.

Las relaciones y, finalmente, el nivel de confianza establecido entre individuos, instituciones, comunidades y países son determinados por factores complejos y frecuentemente contradictorios, sociales, culturales, políticos, económicos e históricos. Es esencial, por lo tanto, que los patrocinadores, los países de donde éstos provienen, y los investigadores trabajen juntos para mejorar estas colaboraciones creando un ambiente basado sobre la confianza y el respeto. Finalmente, debido a que la atención continuará enfocando los temas de ética y política, este informe proporciona otra oportunidad para un dialogo público corriente sobre cómo proporcionar la protección adecuada a todos los participantes de investigaciones.

## Notas

1 En informes pasados, la Comisión ha utilizado el término sujeto humano (*human subject*) para describir a un individuo inscrito en una investigación. Este término es utilizado ampliamente y es encontrado en la Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos (*Federal Policy for the Protection of Human Subjects - 45 CFR 46*). Para muchos, no obstante, el término sujeto lleva una imagen negativa, implicando una posición disminuida de aquellas personas inscritas en la investigación en relación al investigador. La NBAC reconoce que solo cambiando la terminología no puede llevar a cabo la meta deseada de la verdadera participación de individuos que voluntariamente participan en la investigación, y la NBAC no implica que un verdadero papel participe es siempre el caso. No obstante, con el propósito de simplificar y con un deseo de estimular un papel más equitativo para los voluntarios de la investigación, en este informe el término *participantes* es adoptado para describir a aquellas personas inscritas en la investigación.

2 Un próximo informe de la NBAC sobre la supervisión de las investigaciones realizadas con participantes humanos en los Estados Unidos tratará las implicaciones de los hallazgos y las conclusiones de este informe en el contexto de la investigación local.

3 En los Estados Unidos, los comités que evalúan la ética de los protocolos de investigación humana son referidos en reglamentación y práctica como las Juntas de Auditores de Revisiones Institucionales (*Institutional Review Boards o IRBs*). En otros países, otros nombres pueden ser utilizados, tales como los comités de ética de investigación o comités de evaluación de ética. En este informe, las referencias y recomendaciones que son específicas a los Estados Unidos se referirán a estos comités como IRBs. Las referencias y recomendaciones que se refieren a dichos comités generalmente, sin considerar la ubicación geográfica, serán llamados comités de evaluación de ética.

4 Aunque estas protecciones son en general, supuestamente, a ser aplicadas a todas las investigaciones involucrando más que un mínimo riesgo, existen excepciones en ciertas pautas para que la autorización informada sea exonerada en una investigación involucrando los riesgos mínimos.





