

Aspectos éticos de la investigación en salud global y colaboración internacional

DOI:<https://doi.org/10.26852/28059107.738>

Carlos Arturo Álvarez Moreno¹

Intervención en la X Jornada de Ética-Bioética global, noviembre 17 de 2023

Resumen

En el marco de X Jornada de Bioética de Clínica Colsanitas en noviembre 2023, el doctor Carlos Arturo Álvarez Moreno presentó la ponencia: Aspectos éticos de la investigación en salud global y colaboración internacional, en la que se pone sobre la mesa la necesidad de asegurar que los estudios clínicos nacionales e internacionales sean llevados a cabo con observancia de principios bioéticos que garanticen la seguridad y el respeto a las personas involucradas y la legitimidad y utilidad de los resultados, en particular los realizados durante épocas de crisis sanitarias como la reciente pandemia de COVID 19.

Palabras clave: Investigación en salud, investigación durante emergencias, pandemia, comité de ética de investigación, bioética.

Abstract

Within the framework of the 10th Bioethics Conference of Clínica Colsanitas in November 2023, Dr. Carlos Arturo Álvarez Moreno presented the paper: Ethical aspects of global health research and international collaboration, which puts on the table the need to ensure that national and international clinical studies are carried out in compliance with bioethical principles that guarantee the safety and respect for the people involved and the legitimacy and usefulness of the results, particularly those carried out during times of health crises such as the recent COVID 19 pandemic.

Keywords: Health research, research during emergencies, pandemic, research ethics committee, bioethics.

Introducción

En la página web Clinical Trials de la Librería Nacional de Medicina en Estados Unidos están registrados actualmente 473.000 ensayos clínicos en curso en el mundo

www.clinicaltrials.gov

(consultado en noviembre 16, 2023). Esta página es administrada por los Institutos de Salud de Estados Unidos, donde se deben registrar todos los estudios que se hacen con medicamentos o dispositivos médicos. Al consultar la página equivalente de la comunidad europea (Registro de estudios clínicos de la Unión Europea,

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>,

consultada en noviembre 16 de 2023), se encuentran 6838 estudios multicéntricos. En la página de la Organización Mundial de la Salud de registro de estudios de brotes de COVID 19 en diferentes momentos, se encuentran 12.500 estudios (International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP),

<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>, consultada noviembre 16 de 2023).

Estos datos evidencian el volumen de investigaciones en el mundo y el reto es poder garantizar que se mantengan requisitos bioéticos en todos los casos y en particular en situaciones críticas como la pandemia, por ejemplo, que presentan situaciones más retadoras.

Afortunadamente, se cuenta con una herramienta valiosa para esto: la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencias y la Cultura, UNESCO, publicó en 2006 la Declaración universal en bioética y derechos humanos (UNESCO, 2006). Tiene algunos capítulos dedicados a las prácticas transnacionales y el papel del estado y de la cooperación internacional, sentando los principios para investigación con criterios bioéticos que deben tener en cuenta

¹ Carlos Arturo Álvarez, Médico cirujano e infectólogo, Universidad Nacional de Colombia. Magíster en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia. Doctor en Ciencias Biológicas, Universidad de Nantes, Francia. Vicepresidente de Innovación y desarrollo científico, Clínicas Colsanitas, Keralty
ORCID: <http://0000-0001-5419-4494>

todos los países para adelantar trabajos colaborativos y realizar acuerdos entre los comités de ética de investigación (CEI), independientemente de cuál cooperante aporta los fondos y cuál los recibe. En prácticas transnacionales resalta la importancia de acuerdos de investigación que estén definidos claramente enmarcados entre las políticas de estado de cada país.

En este documento, también se resaltó la importancia de la educación en bioética; sin embargo, a pesar de que fue publicado en 2006, en 2023 el número de personas calificadas en el ámbito de la ética sigue siendo bajo, lo que constituye una limitación para hacer investigación clínica. En nuestra institución, las personas que han realizado cursos de Buenas Prácticas Clínicas para investigación no superan el 20%.

En cuanto al tema de la investigación en emergencias, se resaltan dos puntos: primero, es muy importante hacerla para buscar formas de mejorar la atención a los pacientes. Segundo, siempre debe ser investigación ética.

Catalizar la investigación ética en emergencias: orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia por COVID 19 y agenda pendiente

Lecciones del brote de Zika y desafíos durante la pandemia por COVID-19

Una experiencia muy importante fue la epidemia de Zika en la región, durante la cual se realizó investigación de alto nivel; Brasil y Colombia han aportado de una forma extraordinaria en el conocimiento del virus del Zika en esta región. Se identificaron algunos puntos importantes, como hacer que en la situación de emergencia se mantenga la rigurosidad en los estudios de investigación, pero que muestren resultados rápidos. Las lecciones aprendidas durante esta epidemia por Zika permitieron que se generaran consensos de investigación durante las emergencias que fueron muy útiles para enfrentar la pandemia de COVID 19 unos años después, así:

- La investigación es parte esencial de la respuesta a una emergencia

- La investigación en emergencias debe adherirse a estándares éticos
- Los procesos de revisión ética deben modificarse para asegurar revisiones rápidas y rigurosas

Adicionalmente, se promovió una reflexión que llevó al compromiso de los estados miembros de la OPS para mejorar su preparación ética para emergencias futuras.

Con esta experiencia previa, en la pandemia por COVID 19 se implementó lo siguiente:

1. Respuesta regional a COVID-19, con implementación de las orientaciones de la OPS como revisión ética y consentimientos informados, y realización de investigación tan pronto inició la pandemia.

2. Necesidad de que la región conozca y comparta información; se ha avanzado en esto, pero aun no es suficiente. A pesar de los avances con COVID 19, hay problemas. Por ejemplo, se comparte información entre países puntuales, con países europeos o países de Norteamérica. Pero entre la región no hay tanta facilidad a pesar de que tenemos el mismo idioma. Es decir, no es tan fácil transferir conocimiento de Argentina hacia Colombia o de Colombia a Perú y así sucesivamente.

Los desafíos persisten, pero se están evaluando colectivamente a lo largo de la pandemia en los diálogos regionales (OPS/OMS Programa regional de Bioética, paho.org/es/bioetica).

¿Cómo fortalecer la confianza en la investigación que se realiza en emergencias? Transparencia e involucramiento de la sociedad

Adicionalmente a los desafíos expuestos, hay que trabajar para que los comités de ética confíen en lo que se hace en otros países de la región, como se evidenció no solo en las investigaciones sino también en las intervenciones que se hicieron durante la pandemia de COVID 19.

Es importante que cuando hablamos de investigación en emergencias haya transparencia y también involucramiento de la sociedad. La transparencia es un componente central de la

gobernanza ética de la investigación. Argentina, Brasil, Colombia adoptaron iniciativas para la comunicación transparente sobre la investigación durante la pandemia: las autoridades de salud requirieron el registro de los estudios en sus sitios web. Tal como se mostró al principio, cualquier investigación puede ser consultada por el público en las páginas web de registro de las investigaciones en Estados Unidos, Europa y ONU, lo cual es muy importante porque no siempre se publican los resultados de la investigación en revistas científicas u otros medios, bien sea porque no fueron los esperados, o por temas financieros o porque no hay interés. Hay un sesgo en la literatura de publicar solo resultados positivos, no negativos. Es decir, cuando sale un estudio en el que los resultados no son “buenos”, probablemente es menos aceptado y muchas veces no les interesa publicarlo, incluyendo a la industria farmacéutica. De ahí la importancia de acceder a esas páginas para tener la información completa. En Colombia todavía no tenemos plataformas de publicación tan robustas, aunque el Invima ha realizado grandes esfuerzos en difundir públicamente qué estudios se están haciendo en Colombia y dónde se están haciendo; desafortunadamente el hackeo sucedido hace un año debilitó ese proceso.

En cuanto al involucramiento de la comunidad, hemos venido trabajando en el componente de participación comunitaria, de forma que la comunidad entienda el proceso: qué investigación se está haciendo, y adicionalmente, qué se va a implementar una vez se obtengan los resultados, construyendo confianza

En Colombia la investigación está regulada por la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social; esta última establece la adopción de las Buenas Prácticas Clínicas para investigación con medicamentos en seres humanos. Sin embargo, en la situación de pandemia hubo la necesidad de hacer algunos ajustes a esas normas, flexibilizándolas sin perder rigurosidad. Eso es un punto importante en los comités de ética.

Por ejemplo, en el caso de COVID 19 hubo una situación particular. Colombia es uno de los pocos países en el mundo que pide que en consentimiento informado haya dos testigos que firmen presencialmente. Durante la pandemia estaba prohibido la entrada de la familia a las clínicas en caso de COVID 19 y había muchas dificultades para lograr la firma del consentimiento. Se pudo flexibilizar de forma que la firma del consentimiento informado pudiera ser de forma virtual, por ejemplo. La Resolución 730 de 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social, por la cual se establecen disposiciones para presentación y aprobación de los protocolos de investigación clínica con medicamentos en el marco de la emergencia sanitaria generada por el Covid 19, agilizó los procesos de investigación, garantizando la calidad del estudio.

Otra situación en la que se encontraron alternativas, hace referencia a que no siempre los sitios que tienen certificación de buenas prácticas clínicas certificados por Invima cuentan con los investigadores apropiados o con los pacientes para una determinada condición clínica y es conveniente realizar la investigación en otro centro. No se trata de que se haga una investigación clínica donde no haya gente capacitada, pero se tuvo en cuenta que por diferentes razones puede no contarse con un centro de investigación. Lo que se definió fue hacer un acompañamiento de un centro certificado por INVIMA a otro que no lo estuviera, pero que tuviera las condiciones para realizar investigación clínica, los expertos y los pacientes (padrinazgo); el centro certificado asume la corresponsabilidad de la investigación, y se compromete a hacer un acompañamiento real. Los anteriores son ejemplos de flexibilización de la investigación y de esta manera se pudo avanzar en Colombia.

En resumen, para fortalecer la confianza en la investigación que se realiza en emergencias se proponen acciones para las autoridades, investigadores, comités de ética de investigación e instituciones que financian investigaciones:

- Poner a disposición del público la lista de investigaciones que se realizan en el país
- Incluir en los proyectos de investigación un plan para involucrar a la sociedad
- Compartir los resultados de investigación rápidamente para guiar la toma de decisiones
- Informar a la sociedad sobre las funciones de los comités de ética de investigación y su papel en una emergencia en salud.

Cuando se involucra a la sociedad, se construye confianza. Pero hay que minimizar riesgos, entender las preocupaciones, comunicar de manera sensible y efectiva, modificar prácticas y finalmente promover su colaboración.

Un ejemplo del cuidado que se debe tener en minimizar riesgo es lo que ha pasado con la viruela símica: cuando empezó estaba pasando lo mismo que con la epidemia de infección por VIH en la que se identificaron grupos de riesgo (grupos LGBTI, personas con VIH) y hacer investigación en esta enfermedad se volvió difícil porque los participantes se asociaban a estos grupos y eran estigmatizados. Así, se deben hacer esfuerzos para involucrar a la comunidad de manera ética. Siempre que se hable de comunidad se debe evitar perpetuar inequidades, no solo oír la voz del que habla más fuerte, estar atentos a que preocupaciones o perspectivas que se están generando o se pueden generar alrededor de la investigación. Siempre se deben escuchar las voces discentes, lo que no es fácil y revisar las posiciones encontradas con un análisis ético, aceptando que esto puede generar dificultades con el proyecto. Pero al final, ese involucramiento de la sociedad va a hacer que haya mejores resultados.

¿Cómo asegurar que la revisión ética y el monitoreo de la investigación que realizan los comités de ética de la investigación (CEI) sean ágiles pero rigurosos en emergencias?

1. Los CEI deben llevar a cabo una revisión rápida sin sacrificar el rigor de la revisión. Por eso, es necesario adaptar y buscar alternativas a los procesos ordinarios de supervisión ética. No es lo mismo analizar un protocolo de investigación en medio de la pandemia para incluir un medicamento que podría salvar vidas de personas que están en unidades de cuidado intensivo que un estudio de pacientes con una condición crónica. Hay estrategias que no funcionaron muy bien durante la pandemia por COVID 19 debido en parte a falta de confianza entre los CEI. Los estudios aprobados por comités de ética, incluso con una certificación adecuada, eran vueltos a revisar por comités de ética aquí, no se confía en los conceptos de otros. Este es un tema que amerita una discusión posterior, y vale la pena hacer una estandarización, con algunos ajustes en algunos países. Aquí se presentaron casos en los que dentro de la misma ciudad se repetían las evaluaciones de los CEI.

También se debe tener en cuenta la creación de comités ad-hoc, nacionales o extraterritoriales, con aval institucional de una región a otra.

2. Establecer procedimientos operativos estandarizados (POE) rápidos y flexibles que aseguren una revisión ética acelerada y rigurosa en las investigaciones y un monitoreo ágil y apropiado de los estudios en curso. Esto incluye: presentación electrónica de la documentación, flexibilización de los requisitos de presentación, mecanismos de comunicación y coordinación (reuniones virtuales, plazos cortos, quorum reducido, tomas de decisiones diferidas, así como registro y archivo digital).

¿Cómo asegurar que las investigaciones continúen siendo éticamente aceptables ante la generación de nueva evidencia?

Existe la tendencia para utilizar protocolos de investigación pragmáticos, es decir, protocolos que pueden tener cambios importantes durante el avance de la investigación. Por ejemplo, en COVID 19 podía haber una investigación con cuatro brazos de medicamentos, pero a mitad del protocolo surgía información nueva de que un medicamento no funcionaba. ¿Qué sentido tendría mantener ese brazo solo porque está en el protocolo

inicial? Entonces lo que se hacía era abolir ese brazo. La rapidez de la producción de la evidencia en las emergencias puede repercutir en la aceptabilidad ética de estudios en marcha. Por lo tanto, los investigadores y el CEI deben asegurar que las investigaciones continúen siendo éticamente aceptables a la luz de la evidencia disponible más actualizada.

Ejemplo:

El caso de la hidroxiclороquina

Al inicio de la pandemia, diversas investigaciones estudiaron la hidroxiclороquina como posible tratamiento. El ensayo clínico RECOVERY demostró la futilidad de este fármaco para tratar a pacientes hospitalizados por COVID-19, por lo cual otros estudios en curso debieron suspenderse o ser revisados. P.ej., el ensayo clínico Solidaridad de la OMS procedió a cerrar la rama que estudiaba la hidroxiclороquina.

Este tipo de protocolos no es sencillo, pero se adapta rápidamente al nuevo conocimiento a través de un **monitoreo operativo de una investigación**, procedimientos para el CEI e investigador para continuar, modificar, suspender o cancelar una investigación en curso.

Otro concepto importante: en condiciones excepcionales se pueden utilizar intervenciones no probadas y ofrecidas fuera del ámbito de la investigación. El marco ético específico para realizar esto se llama **uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales** (MEURI, por su sigla en inglés) (OMS 2016) en un protocolo establecido por la Organización Mundial de la Salud. En este caso se hace monitoreo sustantivo con preguntas para guiar el análisis ético: valor social, validez científica, selección

justa de participantes y en particular relacionadas con el medicamento en estudio. Este marco MEURI fue concebido por la OMS durante el brote de ébola en 2014, y al inicio de la pandemia por COVID 19 esta organización publicó una revisión organizando las consideraciones éticas en cuatro criterios centrales para la aceptabilidad ética del uso de medicamentos de emergencia y da recomendaciones para su implementación. En 2022, la OMS publicó una orientación general para el tema que adopta esos cuatro criterios éticos y recomendaciones de la OPS.

Este marco se justifica en una pandemia, porque el medicamento o la vacuna investigada puede mejorar e incluso salvar vidas, pero hay que hacerlo dentro del marco ético aprobado, con supervisión ética y regulatoria.

El desafío ético más prominente para la región durante la pandemia por COVID 19 fue el uso de intervenciones no probadas por fuera de investigaciones sin adherencia a este marco ético.

Recomendaciones generales y operativas para facilitar la adherencia a estos cuatro criterios éticos:

Criterios éticos	
¿Hay justificación ética para usar esa intervención fuera de una investigación?	1. Justificación: la nueva intervención puede mejorar la situación de salud o incluso salvar vidas
Si hay justificación, ¿cómo proceder para que este uso sea ético?	2. Supervisión ética y regulatoria: los protocolos están completos y registrados en páginas web de la OMS y de la OPS
	3. Proceso de consentimiento informado
	4. Contribución a la generación de evidencia: los resultados deben difundirse

Elaboración propia

¿Cómo asegurar que las muestras y los datos se compartan éticamente para investigaciones futuras?

A veces hay confusión entre compartir resultados de investigación versus compartir insumos para investigaciones futuras, y allí puede haber celo de los investigadores.

En cuanto a los resultados de una investigación, puede surgir un tema ético si se considera que se deben mostrar resultados preliminares, cuando se considera que podrían beneficiar a algunas personas, revisar si hay información relacionada con leyes o con patentes.

En cuanto al manejo de muestras, esto no fue un problema durante la epidemia de COVID 19 porque todos los países contaban con muestras, pero puede ser una dificultad en emergencias futuras. Ahora en los diferentes países hay normas para biorepositorios.

Algunas recomendaciones relacionadas con el manejo de muestras:

-Recolección: contar con un proceso de consentimiento informado amplio con autorización para utilizar la muestra en otro lugar o en unos años, en una investigación de otra situación clínica; si se puede utilizar la muestra para fines académicos o

comerciales considerar criterios para una dispensa del consentimiento y tener condiciones para que una persona no sea incluida (“opt out”) Seguir pautas éticas del CIOMS.

-Almacenamiento, transferencia y uso de muestras: se deben compartir de manera justa entre los interesados en adelantar investigaciones.

Protocolos preaprobados o genéricos: protocolos que se pueden ir ajustando dependiendo de lo que está pasando en una pandemia.

Recomendaciones futuras.

Recomendaciones para la acción en emergencias Para las autoridades sanitarias:

-Establecer estrategias y procedimientos de revisión y monitoreo éticos ágiles para emergencias (no solo COVID 19).

- Asignar a las autoridades de investigación relevantes la responsabilidad de coordinar esfuerzos de investigación.

- Asignar en el equipo nacional de respuesta a un punto de contacto para la investigación.

- Establecer procesos para que los países se beneficien de los resultados de las investigaciones.

Para la comunidad científica, organizaciones internacionales y autoridades sanitarias:

- Desarrollar protocolos genéricos, “pre-aprobados”.

Recomendaciones para la acción en toda situación Para instituciones que hacen investigación

Compensar (económicamente o de otra forma) a los miembros del CEI por su tiempo para reconocer su labor y facilitar la rapidez.

Para el CEI y autoridades sanitarias

- Incorporar la virtualidad.
- Permitir diversos tipos de procesos de consentimiento informado.
- Establecer procesos para determinar qué propuestas requieren revisión ética.

Para CEI

- Requerir que investigadores indiquen si su propuesta fue revisada por otro CEI e incluyan el dictamen emitido – definir si vale la pena volverlo a revisar o usar mecanismo abreviado.
- Crear mecanismo (ej redes sociales) para comunicar al público sobre algún estudio que supervisan si fuera necesario.

Para las autoridades sanitarias

- Crear mecanismos para informar a los CEI sobre los estudios que fueron revisados y no aprobados por otros CEI, según fuera necesario.
- Requerir que todos los ensayos clínicos se registren en registros que alimente ICTRP (OMS) antes de iniciarse.
- Crear website con toda la investigación con seres humanos aprobada.
- Informar al público sobre investigación para facilitar el involucramiento de la sociedad y alentar la confianza en la investigación.

Para las autoridades sanitarias y organizaciones internacionales

- Abogar para ampliar el ámbito de ICTRP para que albergue toda la investigación con seres humanos (no solo los ensayos clínicos).

Reflexiones finales

- Se debe fortalecer la capacidad ética de investigación en diferentes grupos de especialistas en las diferentes instituciones.

La posibilidad de estudios multicéntricos en red es lo que viene, porque son estos los que pueden producir resultados que cambien intervenciones en salud. En el Reino Unido hay una buena experiencia en esto, debido a que toda su red hospitalaria trabaja al unísono en los protocolos de investigación, por lo que en menos de seis meses tenían incluidos 100 o 200 mil personas. Esto fue muy útil durante la pandemia (red recovery) y sus resultados sirvieron a todo el mundo. No se trata sólo del volumen sino también del tiempo, para que los resultados salgan rápido.

Por lo anterior debemos trabajar en red para hacer investigación colaborativa, no sólo en pandemia sino en cualquier situación de salud. Esto deben entenderlo investigadores, CEI y financiadores

El Programa regional de bioética está disponible en la página web de la Organización Panamericana de la Salud (www.paho.org/es/bioetica) y sirve como lineamiento para los países de la región, que a su vez hacen parte de la Organización mundial de la salud.

Durante la pandemia tuvimos la posibilidad de trabajar en estudios cooperativos, algunos en curso:

1. Estudio SOLIDARIDAD – vacunas OMS 2021

2. Estudio SOLIDARIDAD – Medicamentos-finalizado – evitó que se comprara un medicamento para uso en pacientes hospitalizados con COVID que demostró no tener utilidad (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-20>)

19-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments)

3. Estudio SOLIDARIDAD – Medicamentos plus – en curso.

4. Plataforma de registro clínico COVID 19- en curso.

5. Plataforma de registro clínico POST-COVID 19 – en curso.

6. Estudio observacional de requerimientos de oxígeno en COVID 19 – finalizado y en publicación.

7. EPICO: Comportamiento hospitalario de la infección por Sars Cov 2 en población pediátrica en Colombia y España -finalizado y en publicación.

8. Estudio observacional de mpox – primera parte publicado y en curso.

La información se encuentra disponible, es necesario consultarla y podremos avanzar en investigación clínica y contribuir a la solución de problemas de salud del mundo.

Referencias bibliográficas

National Library of Medicine. (s. f.). Clinical-Trials.

<https://www.clinicaltrials.gov/>

EU clinical trials register - update. (s. f.).

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). (2023, 20 febrero).

<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>

Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos. (2006). Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura UNESCO. Recuperado el 11 de diciembre de 2024

https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_spa

Programa Regional de Bioética. (2024, 5 noviembre). OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud.4

<https://www.paho.org/es/bioetica>

Resolución 8430 de 1993 [Ministerio de Salud]. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 04 de octubre de 1993.

Resolución 2378 de 2008 [Ministerio de la Protección Social]. Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. 27 de junio de 2008

Resolución 730 de 2020 [Ministerio de Salud y Protección Social]. Por la cual se establecen disposiciones para la presentación y aprobación de los protocolos de investigación clínica con medicamentos, en el marco de la emergencia sanitaria generada por el Covid – 19. 07 de mayo de 2020.

World Health Organization. (2016). Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks.

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>