

Consideraciones bioéticas sobre los incentivos a participantes voluntarios sanos en investigaciones Fase I

Bioethical considerations on incentives for healthy volunteer participants in Phase I Research

María de la Luz Casas Martínez.¹ <http://www.orcid.org/0000-0002-4722-6125>

¹. Centro Interdisciplinario de Bioética. Universidad Panamericana, México.

* Autor para la correspondencia: mcasas@up.edu.mx

RESUMEN

Los ensayos clínicos en Fase I se realizan con la participación de voluntarios sanos de prueba que prueban la seguridad y tolerabilidad de los productos farmacéuticos en investigación. En ellos, los participantes están expuestos a riesgos de medicamentos del estudio sin la posibilidad de un beneficio médico directo y, por lo general, deben pasar días o semanas en un centro de investigación. Los incentivos, como pagos monetarios se utilizan para incentivar la inscripción y compensar a los participantes por su tiempo. Estas características de los ensayos voluntarios sanos de fase I crean un contexto de investigación que difiere notablemente de la mayoría de las otras investigaciones clínicas, pues la mayoría de ellos son personas vulnerables económicamente. Este artículo presenta el objetivo de analizar factores bioéticos que inciden en el otorgamiento de incentivos a participantes voluntarios sanos en investigaciones Fase I.

Palabras clave: investigación; sujetos sanos; ensayos clínicos fase I; bioética.

ABSTRACT

Phase I Clinical Trials are conducted with the participation of healthy volunteers to test the safety and tolerability of pharmaceutical products. In them, participants are exposed to study drug risks without the possibility of direct medical benefit and usually must spend days or weeks at a research site. Incentives such as monetary payments are used to encourage enrollment and compensate participants for their time. These characteristics of Phase I healthy volunteer trials create a research context that differs markedly from most other clinical research, as most of them are financially vulnerable individuals. This paper aims to analyze bioethical factors that influence the granting of incentives to healthy volunteer participants in Phase I research.

Keywords: research; healthy volunteers; Phase I clinical trials; bioethics.

Recibido: 17/03/2023

Aprobado: 26/06/2023

INTRODUCCIÓN

La investigación en biomedicina ha sido un instrumento clave para aumentar el bienestar de los ciudadanos, así como para prolongar su expectativa de vida en ellos. La importancia de la investigación biomédica es incuestionable, pero, requiere de la participación en humanos para que esta pueda ser aplicada científica y éticamente a pacientes.

Las investigaciones en sujetos sanos se encuentran principalmente en la fase I de los protocolos de investigación. Desafortunadamente, los modelos computacionales y animales, no muestran suficiente evidencia para que los

resultados de una investigación puedan ser extrapolados eficientemente al campo terapéutico humano en forma directa.

Aunque la medicina traslacional ha tomado fuerza y ha realizado aportes interesantes en muchos campos médicos, la necesidad de la experimentación en sujetos sanos sigue siendo vigente.

Para que un nuevo medicamento reciba la aprobación para su uso, debe ser aprobado por las agencias regulatorias de alimentos y medicamentos de cada país y los Comités Institucionales de Investigación y Ética.

Los ensayos de fase I tienen como objetivo primario comprobar la seguridad y tolerabilidad de un fármaco, así como detectar del fármaco los efectos secundarios asociados con el aumento de dosis.⁽¹⁾

En estos ensayos se requiere la participación de sujetos sanos voluntarios y debido a que es posible otorgarles cierta cantidad monetaria en compensación de su traslado y pérdidas laborales debido a ello, se ha observado en diversos estudios, la posibilidad de que este tipo de personas consideren la participación en estas fases de investigación, como una fuente de obtención de recursos.⁽²⁾

Tal circunstancia se observó, por ejemplo, en México, antes de la regulación adecuada con la prohibición de remuneración en la venta de sangre humana.

Numerosos artículos afirman esta posibilidad, especialmente en EU⁽³⁾ en donde se constata la participación mayoritaria de grupos vulnerables en este tipo de investigaciones.

Si bien el Informe Belmont⁽⁴⁾ y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)⁽⁵⁾ en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan ampliamente la protección de estos grupos y el carácter supererogatorio de su participación, la vulnerabilidad de los participantes, así como la supervisión de este tipo de investigaciones tienen una carga menor que aquellas realizadas en centros hospitalarios en fase III.

Es por ello que se considera necesario ampliar la supervisión y la reflexión del modelo en las fase I de experimentación en humanos, considerando puntos

importantes para ello, como es el que para que una investigación en humanos sea ética, debe ser valiosa, como señala Emanuel y que la investigación clínica tenga valor social debido a su potencial para mejorar la salud o la atención médica.⁽⁶⁾

Los protocolos Fase I tienen como objetivo determinar los efectos secundarios y la mejor dosis de un tratamiento nuevo. Esta investigación se realiza en sujetos sanos y contribuye, junto con los diseños posteriores, en otras fases a responder preguntas de investigación de una manera más rápida o con menos pacientes.⁽⁷⁾

Debido a que se requiere el perfil de sujetos sanos para estos protocolos y considerando que en algunos de ellos los sujetos deben permanecer varios días en el centro de investigación, dispuestos a múltiples estudios de laboratorio y gabinete, se ha acordado retribuir de alguna manera los inconvenientes físicos, psicológicos, laborales, gastos de traslado y otros que estos sujetos presentan.

La Declaración de Helsinki, dedicada a la protección de sujetos de investigación se refiere a aquellas con pacientes, y deja de lado los protocolos fase I.⁽⁸⁾

Las Pautas de CIOMS Reembolso y compensación para los participantes en una investigación, en cambio, presenta lineamientos al respecto:

Los participantes en una investigación deberían recibir un reembolso razonable de los costos directos en que incurran durante la investigación, como gastos de viaje, y una compensación igualmente razonable por los inconvenientes y el tiempo invertido en ello.

La compensación puede ser monetaria o no monetaria. Esta última podría incluir servicios de salud gratuitos no relacionados con la investigación, seguro médico, materiales didácticos u otros beneficios.

La compensación no debe ser tan elevada como para inducir a los posibles participantes a consentir en participar en la investigación contra su mejor juicio (“inducción indebida”).

Un comité de ética de la investigación local debe aprobar el reembolso y la compensación para los participantes en la investigación.⁽⁹⁾

Apuntando en sus comentarios refiere:

Ello se debe a que la gran mayoría de los estudios de investigación clínica implica procedimientos de investigación que no tienen posibles beneficios individuales para los participantes sino que se realizan con propósitos de investigación, como extracciones sanguíneas adicionales, consultas hospitalarias adicionales y noches pasadas en el hospital. Por otro lado, no puede saberse antes de la investigación si las intervenciones bajo investigación beneficiarán a los participantes. En efecto, algunas intervenciones experimentales pueden causar más daño que bien.⁽⁹⁾

Aunque la participación de sujetos humanos en investigación siempre debe ser voluntaria y no remunerada (supererogatoria), como puede deducirse en los párrafos anteriores de CIOMS, es poco frecuente que una persona sana y productiva acuda a proponerse como sujeto de investigación. El objetivo del presente trabajo es analizar factores bioéticos que inciden en el otorgamiento de incentivos a los participantes voluntarios sanos en investigaciones Fase I.

DESARROLLO

El incentivo por la participación en protocolos Fase I

Respecto a si los sujetos en protocolos fase I deben tener algún tipo de contraprestación, cómo puede considerarse razonable invitar a un sujeto a participar en un ensayo sin ofrecerle remuneración alguna, y no serlo incluso considerarlo no ético si se le ofrece cierta cantidad de dinero? El hecho de ofrecer una remuneración, de incentivar al paciente, no puede convertir al ensayo en no aprobable.⁽¹⁰⁾

Las motivaciones por las que los pacientes intervienen en los ensayos son irrelevantes cuando un Comité de Investigación y Ética de la Investigación (CI/CEI) determina si un ensayo es o no éticamente correcto. Incluso si para un sujeto el incentivo que recibe es de tal magnitud que le condujese a realizar un juicio

erróneo, no le llevaría a correr un riesgo excesivo, ya que los Comités habrían aprobado previamente el protocolo.

Siguiendo el razonamiento citado, la polémica sobre la influencia indebida que la remuneración puede provocar en los pacientes en ensayos clínicos es una falacia, no existe. Se esté o no de acuerdo con esta argumentación, lo cierto es que si el CI/CEI hace una correcta valoración de la cuantía del pago a los pacientes, se puede tener la razonable convicción de que, para la mayoría de los participantes, la remuneración propuesta no debería ser un incentivo excesivo.

Por tanto, es lógico que se ofrezca a los sujetos sanos de investigación una contraprestación, monetaria o no, porque el fruto de ella, conlleva un beneficio social importante.

Pero surge entonces la siguientes pregunta de cómo deben otorgarse estas contraprestaciones. Aunque se insiste en que el factor económico no debería de ser el principal motivo para participar en un estudio fase I, en un estudio realizado resultó que el 34 % de los pacientes manifestó un mayor deseo a participar al incrementarse la cuantía de la remuneración económica, aunque no se apreció interacción significativa alguna entre la cantidad del pago y las dos variables de riesgo (uso de placebo e incidencia de reacciones adversas).⁽¹¹⁾

Esto indica que el incremento de la remuneración económica no altera la percepción de estos riesgos por los pacientes, lo que conduce a afirmar que no hay pruebas de que los pagos supongan unos incentivos excesivos. A esta misma conclusión se llegó al observar que las cantidades que se ofrecen a los pacientes en EE.UU son generalmente modestas.⁽¹²⁾

Kass y Lyerly⁽¹³⁾ han argumentado que el modelo más correcto desde el punto de vista ético es el «salarial», por cuanto, entre otras cosas, la cuantía del pago no sería de tal magnitud que resultase ser un incentivo excesivo para los participantes potenciales. La cantidad a percibir se determina a partir de un «salario estándar», calculado a partir del salario medio de la población que participará en el ensayo, o de un salario de una persona no muy cualificada, y del

tiempo, en horas que requiere el estudio. Este modelo permite una fácil estandarización de la remuneración en los ensayos.

Otro modelo, de «justa participación» tiene el atractivo de que es el único que de forma explícita considera al paciente como parte integrante del equipo de investigación, al recibir una remuneración en función de lo que recibe el investigador del patrocinador. Se ha propuesto que cada paciente reciba un porcentaje fijo, por ejemplo, 10 % de los honorarios que por su inclusión en el estudio recibe el investigador.⁽¹⁴⁾

Lo que sin duda resulta más «éticamente riesgoso» en cuanto al riesgo de pagar de forma indebida es el modelo «de mercado», ya que la oferta y la demanda podrían dar lugar a situaciones éticamente reprobables, como la que podría aparecer cuando varios ensayos clínicos compiten en el reclutamiento de pacientes con características similares.

Este problema también podría aparecer en el modelo de «justa participación», ya que si el porcentaje de los honorarios del investigador a ofrecer al paciente permanece constante, al aumentar estos se incrementaría la remuneración de aquellos. Por el contrario, en ensayos los que hay muchos pacientes deseosos de participar, el modelo de «mercado» establecería que no recibirían pago alguno. Esto no ocurriría nunca en el modelo de «justa participación».

Las directrices de CIOMS⁽⁵⁾ previenen contra los incentivos excesivos cuando señalan que «los pagos en dinero o en especie a los sujetos de la investigación no deben ser tan elevados que los persuadan a tomar riesgos excesivos o a participar voluntariamente en contra de su mejor juicio». Por último, las normas de buena práctica clínica, antes mencionada, establecen que los investigadores no pueden influir «de forma indebida en un sujeto para que participe en un ensayo o para que permanezca en el mismo». Y es que el pago a un paciente como remuneración por su participación en un ensayo se entiende como un incentivo, aunque no siempre se considere así.

La contraprestación de existir, debe ser de una cuantía tal que, para ser éticamente aceptable, no sea excesiva, de forma que no induzca a un sujeto a

participar en un estudio en el que no participaría de no existir tal remuneración. De lo contrario, el consentimiento informado así obtenido quedaría invalidado.

Como se puede observar, las investigaciones Fase I presentan particularidades muy diferentes a aquellas protegidas más ampliamente en investigación clínica de pacientes. El hecho de que se otorguen contraprestaciones, la mayoría de las veces de tipo monetario, recae en la participación de sujetos vulnerables, como veremos a continuación.

Factores que pueden influir en el otorgamiento de contraprestaciones

Para que la validez externa de los proyectos posea significado la consideración de los aportes de la Medicina traslacional deben ser incorporados. La Medicina Traslacional se desarrolla potenciando interdisciplinar como la bioestadística, bioética, bioinformática, biología celular y molecular, epidemiología, farmacología, genómica, proteómica o nanotecnología entre otras, afín de trasladar efectivamente el conocimiento al campo clínico; para ello surge la necesidad de la formación de equipos de investigación y clínica en un mismo proyecto, incluyendo en ellos, activamente, a los sujetos de investigación, lo cual no es frecuente en el campo de las investigaciones tipo I ya que se centran solamente en aspectos médicos.⁽¹⁵⁾

Para que este modelo dé resultados se requiere que los sujetos posean características de empoderamiento, que les permitan expresarse libremente y no se encuentren económicamente presionados, para que puedan expresar libremente no solo los efectos secundarios y adversos, sino las condiciones de participación, cargas psicológicas o ambientales que también pueden interferir con la calidad de los resultados.

Otro problema de este tipo de ensayos se refiere a que casi no hay una representación femenina, debido a la posibilidad de embarazo, por cuestiones de responsabilidad, la mayoría de las empresas aplican de modo conservador el término "potencial de maternidad" de manera amplia. Como resultado, los hombres están significativamente

sobrerrepresentados en los ensayos de fase I, con un informe reciente que indica que casi el 70 % de los participantes en dichos ensayos son hombres.⁽¹⁶⁾

Esto puede tener otras implicaciones, por ejemplo, la participación de jóvenes masculinos en ensayos voluntarios sanos de fase I tiene el potencial de hacer que los medicamentos parezcan más seguros de lo que realmente son. Las reacciones adversas basadas en el sexo surgen debido a las diferencias en composición corporal y tamaño, metabolismo de los medicamentos y otros factores genéticos, ambientales y experienciales.⁽¹³⁾

El pequeño número de voluntarias sanas en los ensayos de fase I significa que la determinación inicial, y a menudo definitiva, de dosis de medicamentos "tolerables" y "seguros" se basa principalmente en los cuerpos masculinos. Los ensayos posteriores que reclutan a un mayor porcentaje de mujeres participantes rara vez alteran el régimen de dosificación, por lo que los ensayos de fase I son fundamentales en este sentido y pueden exponer a futuras pacientes femeninas a efectos farmacológicos más adversos.

Los resultados son limitados también en otras poblaciones, como en los adultos mayores que debido a la disminución de la función renal y hepática, las tasas de eliminación son más bajas, esto puede conducir a concentraciones más altas del medicamento y una mayor probabilidad o gravedad de reacciones adversas.

Como prueba de este posible daño, un estudio realizado por la Oficina de Responsabilidad del Gobierno de los Estados Unidos apuntó que 8 de cada 10 medicamentos recetados retirados del mercado tenían mayores riesgos de seguridad para las mujeres.⁽¹⁷⁾

Algunos investigadores han expresado su preocupación de que un sesgo de autoselección en la participación en serie genere una sobrerrepresentación de individuos que son menos susceptibles a los eventos adversos y que se convierten en la base de los datos de seguridad de los medicamentos.

El criterio ético especificado del valor científico traslacional pone de relieve cómo deben modificarse los ensayos con voluntarios saludables para garantizar el beneficio social en el mundo real, es decir, garantizar la aprobación de medicamentos que son adecuadamente seguros, justifica los riesgos para los participantes. El criterio hace hincapié en incluir al sexo femenino y a los adultos mayores sanos en todas las pruebas de

seguridad y tolerabilidad de los fármacos para permitir análisis pertinentes de los datos de los ensayos para confiar en la validez.

Otro aspecto de posible sesgo es la consideración de que generalmente los sujetos en Fase I pertenecen a grupos vulnerables que expresan su preocupación de que si señalan factores negativos en el protocolo, posiblemente no serán seleccionados para futuras investigaciones.

Los voluntarios sanos también han informado interacciones negativas con el personal, y pueden sentirse obligados a tolerar un tratamiento abusivo. Estas quejas se refieren a actitudes despectivas por el personal, insuficiencia en las condiciones habitacionales, alimenticias y psicológicas al no permitirles muchas veces visitas familiares o uso de aparatos electrónicos o telefónicos.⁽¹⁸⁾

Algunos buscan la participación como su "trabajo"⁽¹⁹⁾ de tiempo completo y muchos voluntarios sanos dependen de la compensación del estudio para mantener a sus hogares.⁽²⁰⁾

Cuando los incentivos económicos se convierten en un incentivo indebido

Algunos bioeticistas consideran que la inducción indebida significa que las decisiones del participante están en cierto sentido controladas por la oferta de dinero. El razonamiento sobre los riesgos y beneficios de la investigación se distorsiona por el aspecto financiero de esta propuesta. Independientemente de cómo se conceptualice el significado ético de la inducción no debida, los factores financieros influyen fuertemente en las decisiones de inscripción en ensayos clínicos de individuos sanos. Estas personas a veces se inscriben a pesar de fuertes dudas, serias preocupaciones sobre los riesgos decisiones previas para evitar ciertos tipos de ensayos.⁽²¹⁾

La cuestión de cuánta remuneración a los voluntarios sanos constituye un incentivo indebido también ignora el sistema económico más amplio en el que están integrados los ensayos de fase I. Muchas compañías farmacéuticas reportan ingresos de miles de millones de dólares anuales, y muchas de las clínicas que reportan estudios fase I se

administran como empresas con fines de lucro. Por lo tanto, la idea de que estas empresas deberían limitar la compensación ofrecida a los voluntarios sanos, que ya viven al margen de la viabilidad financiera, parece condescendiente en el mejor de los casos. En efecto, en este contexto, la disminución de los salarios por la participación en ensayos clínicos amenaza con una mayor explotación.⁽²²⁾

En particular, para los estudios de voluntarios sanos de fase I, la compensación por cada ensayo debe estar directamente relacionada con la inconveniencia del confinamiento en la clínica, el cumplimiento de las restricciones del protocolo, el volumen y el tipo de procedimientos de monitoreo corporal, y manejo de los eventos adversos esperados.

El principio de beneficencia se ha basado tradicionalmente en los riesgos y beneficios de las intervenciones de investigación,⁽²³⁾ pero esto no es el objetivo de los ensayos I, que precisamente es inducir efectos secundarios en al menos algunos participantes para comprender mejor el perfil de seguridad de los fármacos en investigación.

Como resultado, la mayoría de los voluntarios sanos experimentan eventos adversos durante estos ensayos. Pocos de estos eventos se clasifican como graves o potencialmente mortales, pero el bienestar experiencial de los voluntarios sanos se ve disminuido por problemas comunes, como dolor de cabeza, náuseas, diarrea y otros.⁽²⁴⁾

La extracción frecuente de sangre se utiliza en los ensayos de fase I para obtener datos sobre la farmacocinética del fármaco a investigar, pero someterse a 10 a 12 extracciones de sangre en un solo día puede ser doloroso y difícil para los voluntarios sanos. Cuando el personal de la clínica que carece de capacitación en flebotomía se asigna a tareas de recolección de sangre, la incomodidad e incluso el daño a los sujetos se exagera. Más raramente, los ensayos de fase I requieren punciones lumbares o biopsias musculares, y aunque estos procedimientos generalmente se realizan solo por médicos debidamente capacitados, pueden causar a los participantes un dolor considerable y malestar que, de nuevo, se magnifica potencialmente por su confinamiento en la clínica.⁽²⁴⁾ Otros procedimientos, como la recolección de muestras de orina y heces, pueden no causar dolor, pero pueden ser inconvenientes e incluso causar incomodidades psicológicas a los participantes dependiendo de cómo las clínicas manejen la colección.

La vivienda y los servicios de los participantes también sugieren la importancia del bienestar en los ensayos de voluntarios saludables. Las clínicas de fase I varían dramáticamente, algunas son confortables, pero otras son alojamientos deficientes o en ruinas, reflexionando sobre estas últimas clínicas, los voluntarios sanos han expresado específicamente críticas a la limpieza, la temperatura y la infraestructura de las instalaciones. Algunos voluntarios sanos incluso han comparado la experiencia del confinamiento a estar en la cárcel o han expresado su preocupación por ser vulnerables al daño de otros participantes.⁽²⁵⁾

Además, cuando los ensayos requieren largos períodos de confinamiento, los voluntarios sanos a menudo se aburren, se quejan de tener un acceso limitado a los espacios al aire libre y experimentan dificultades psicológicas por sentirse encerrados y estar separados de sus seres queridos. Las tensiones sociales también surgen, particularmente de las clínicas abarrotadas o de las habitaciones estilo dormitorio en las que el ruido y la falta de privacidad pueden convertirse rápidamente en factores estresantes para los participantes. Las políticas clínicas también pueden afectar el bienestar experiencial, dependiendo de si a los voluntarios sanos se les permite traer artículos de casa, incluyendo tener computadoras portátiles y teléfonos celulares, o recibir visitas de familiares durante el confinamiento.

El principio ético del respeto de las personas en investigación se enfatiza principalmente a través de los requisitos de consentimiento informado y el derecho de los participantes a retirarse de un estudio,⁽²⁶⁾ pero debido al estado de vulnerabilidad de los sujetos, estas firmas muchas veces no reflejan un adecuado consentimiento.

Como participantes de la investigación, los voluntarios sanos no suelen ser receptores de compasión, mientras que los participantes con una condición de salud a menudo lo son. Hasta cierto punto, la participación de individuos sanos en el ensayo es incluso una actividad estigmatizada porque se equipara con la mercantilización del cuerpo.⁽²⁷⁾ Si bien la participación en la fase I rara vez causa discapacidad o muerte, una serie de lesiones corporales menos graves pueden requerir seguimiento médico o compensación por salarios perdidos o sufrimiento y debido a que son individuos sanos, sus voces han sido relativamente poco escuchadas, especialmente por los propios investigadores, el requisito

ético de compensación por daños relacionados con el estudio se vuelve particularmente significativo.⁽²⁸⁾

Aunque Emanuel y otros⁽⁶⁾ consideren que es suficiente para garantizar eticidad de las contraprestaciones el hecho de que un protocolo haya sido aceptado por los comités de ética e investigación y que no debe darse estímulo según las molestias que una persona tendrá al participar en un ensayo, prácticamente se parte de un caso ideal, porque muchas veces los comités no reciben datos económicos de los proyectos, solamente los aspectos científicos y las cartas de consentimiento de los sujetos, por lo que muchas veces no podrán valorar este aspecto.

El caso de las contraprestaciones en estos ensayos, es en parte semejante al problema de la contraprestación en el caso de donación de órganos para trasplantes. Si bien se considera que estos deberían ser altruistas, voluntarios y supererogatorios, muchos países han determinado “premiar” o “agradecer” a donadores primarios o secundarios sus actos, en gran parte debido a la gran necesidad de estas donaciones, varios países han adoptado modelos económicos, directos o indirectos, a través de prestaciones que el Estado otorga para promover las donaciones, como el pagar la deuda económica del donador cadavérico, devolver los gastos de la familia durante la enfermedad y sepelio de su familiar, otorgar becas a los hijos del donador y otros.

Si bien lo ideal es que las donaciones de órganos y la participación en investigación siempre fuera altruista, el hecho es que deberán realizarse socialmente y de forma permanente, concientización a la población sobre esta necesidad a fin de que nuevas generaciones respondan a este llamado, como ha pasado en el caso de la donación altruista de sangre, después de concientizar durante varias generaciones a la población.

Con base en el principio de beneficencia y justicia podrían hacerse algunas recomendaciones relativas a los incentivos a la participación de sujetos sanos de investigación como los siguientes:

1. Limitar el número de participaciones de un sujeto de investigación en el tiempo.

2. Elaborar una base de datos de los sujetos de investigación y tener una plataforma accesible a los investigadores de estos protocolos y participantes en donde se señale la fecha y tipo de investigación en el cual ese sujeto participó, a fin de contribuir a investigaciones seguras para los mismos sujetos y para los resultados de los estudios. Ya que participar frecuentemente en estos protocolos pueden afectar la salud física y mental de los participantes y afectar los resultados de las mismas.
3. Garantizar que los voluntarios sanos reciban un trato justo durante todo el proceso del ensayo clínico, se requieren mecanismos formales para registrar las quejas y que no tengan para ellos represalias. Una dirección de quejas, en la Comisión de Investigación Nacional (o su equivalente) de forma anónima y que verdaderamente estas autoridades den seguimiento a los casos, sería de gran utilidad.
4. Evitar que las farmacéuticas se dirijan solamente a las poblaciones desfavorecidas para su contratación. Al reclutar candidatos, abrir la solicitud a grupos no vulnerables, enfatizando en el apoyo a la comunidad y el altruismo, más allá de las compensaciones. Una forma de ello es realizar invitaciones abiertas a todo público en medios masivos de comunicación.
5. Incluir compensaciones no económicas como acceso al participante y su familia a cobertura de gastos médicos mayores, pago de estudios a sus hijos, capacitación laboral para el participante, ventajas fiscales, recomendación laboral, traslado a donde requieran contratarlo, apoyarlo en la instalación de un micro- autoempleo u otras necesidades que puedan alejarlo de considerar ese “trabajo” como tal y que habiendo tenido otro tipo de ingresos participe de manera altruista por agradecimiento a la ayuda que le prestaron.

Tales acciones también repercutirían en su autonomía, al no verse condicionado a participar por estado de vulnerabilidad financiera.

Con base en el principio de no beneficencia y justicia pueden hacerse otras recomendaciones:

1. Que exista un cambio en la legislación de investigación en los países que no lo tengan considerado, para que exista una supervisión amplia y en el

mismo centro de estudio y vivienda de los sujetos de investigación, por los Comités de Ética de las Investigaciones (CEI/CI) de las instituciones sanitarias (o comités externos ad hoc) a fin de poder detectar y promover a tiempo irregularidades en estos proyectos.

2. A la fecha, en la mayoría de los países solamente estos comités atienden los protocolos hospitalarios, fases III en su mayoría, pero, siendo los patrocinadores las mismas farmacéuticas que patrocinan las fases I-II, debería hacerse supervisión externa y no solamente por los monitores de la misma empresa, pues ello hace referencia a un conflicto de intereses.

CONCLUSIONES

Los principios bioéticos de beneficencia. No maleficencia, autonomía y justicia se ven confrontados frecuentemente en los sujetos participantes en protocolos fase I.

La beneficencia, no se aplica, pues estos sujetos no recibirán beneficios directos de los fármacos en investigación, al contrario, se espera que presenten efectos secundarios, muy frecuentemente sin atención, de estos síntomas o signos, precisamente por ser este el objetivo de estos protocolos. Si bien no se produce directamente maleficencia, si se esperan resultados negativos para los participantes en este tipo de estudios.

En el caso de la autonomía, esta se ve gravemente comprometida, al ser sujetos sanos, que en su mayoría se encuentran en situación de vulnerabilidad económica, que consideran los ingresos obtenidos de esta forma una parte importante de su economía. Debido a que estos sujetos, frecuentemente se enrolarán en otro proyecto de este tipo, muchas veces no denuncian condiciones de estancia en las instituciones o abusos, por miedo a represalias de no nueva participación.

En el caso de la justicia, también se ve sesgada por el hecho de que siendo población vulnerable se deberían de tomar medidas para que la participación no

se convirtiera en una forma de subsistencia para estas personas y en algunos casos incluso de abuso.

Desde la perspectiva científica, este principio se ve vulnerado en sus resultados pues en estos ensayos pocas veces consideran poblaciones como mujeres, personas de tercera edad o niños, lo cual sesga los resultados al aplicarse en estas poblaciones.

Si bien es cierto que no puede prescindirse de la experimentación humana para poder aplicar a pacientes los medicamentos nuevos, se deberán tomar algunas medidas al respecto a fin de conservar los valores éticos y científicos de estos ensayos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NHS. Health Research Authority. Phase 1 clinical trials. [Internet]. Stratford, London: Research Ethics Committees, 10 May 2022. [cited 17/2/2023]. Available from: <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/policies-standards-legislation/phase-1-clinical-trials/>
2. Williams Q, Fisher JA. Captive to the Clinic: Phase I Clinical Trials as Temporal Total Institutions. *Sociological Inquiry*. [Internet]. 2018. [cited 17/2/2023]; 88: 724-48. doi: [10.1111/soin.12228](https://doi.org/10.1111/soin.12228)
3. Fisher JA. Adverse Events: Race, Inequality, and the Testing of New Pharmaceuticals. (Anthropologies of American Medicine: Culture, Power, and Practice) Illustrated Edition. Nueva York: New York University Press, 2020.
4. Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos. Informe Belmont. [Internet]. Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos ante la investigación biomédica y de comportamiento, 1979. [consultado 1/8/2022]. Disponible en: http://www.conbioeticamexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10_INTL_Informe_Belmont.pdf

5. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
6. Emanuel E, Grady C, Crouch R, Lie R, Miller F, Wendler D. An Ethical Framework for Biomedical Research. In: The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. ed. Emanuel, E J., et al. Nueva York: Oxford University Press, 2008: 123-35.
7. Instituto Nacional contra el Cáncer. (NIH) [Internet]. Ensayo clínico de fase I/II: Departamento de Salud y Servicios Humanos. Instituto Nacional del Cáncer; 2016 abril 5. [citado 1/8/2022]; Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ensayo-clinico-de-fase-i-ii>
8. Asociación Médica Mundial. [Internet]. Declaración de Helsinki de la AMM- Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos; 21 marzo 2017. [citado 1/8/2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
9. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Reembolso y compensación para los participantes en una investigación.(p. 59 -61) En: Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
10. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, et.al. Postmarket Safety Events among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration between 2001 and 2010. Journal of the American Medical Association [Internet]. 2017. [cited 17/2/2023]; 317: 1854-63. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2625319#full-text-tab>

11. Fernandez LH, Joffe S, Thirumurthy H, Xie D, Largent EA. Association between Financial Incentives and Participant Deception about Study Eligibility. JAMA Network Open [Internet]. 2019 [cited 1/8/2022]; 2(1): e187355.
[doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7355](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7355)
12. Strom B L. How the US Drug Safety System Should Be Changed. Journal of the American Medical Association (JAMA). [Internet]. 2006 [cited 1/8/2022]; 295 (17): 2072-75. Available from: <https://courses.washington.edu/pharm309/StromJAMA.pdf>
13. Kass N, Lyerly AD. Justice and Women's Participation in Research. In: Beyond Consent: Seeking Justice in Research. 2nd ed., ed. Kahn JP, Mastroianni AC, Sugarman J. Nueva York: Oxford University Press, 2018; 91-111.
14. MacKay D, Witte Saylor K. Four Faces of Fair Subject Selection. American Journal of Bioethics [Internet]. 2020 [cited 1/8/2022]; 20 (2). [doi: 10.1080/15265161.2019.1701731](https://doi.org/10.1080/15265161.2019.1701731).
15. Gutierrez López MD. Qué es la Medicina Traslacional y por qué es clave para innovar en salud. The conversation Journal. 2020. Disponible en: <https://theconversation.com/que-es-la-medicina-traslacional-y-por-que-es-clave-para-innovar-en-salud-145739>. Published: September 23, 2020.
16. Chen A, Wright HH, Ayomidelgun ME, Soon G, Pariser AR, Fadiran EO. Representación de mujeres y minorías en ensayos clínicos para nuevas entidades moleculares y productos biológicos terapéuticos originales aprobados por FDA CDER de 2013 a 2015. Journal of Women's Health [Internet]. 2018 [citado 1/8/2022]; 27(4): 418-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6272>
17. Heinrich J. Seguridad de los medicamentos: la mayoría de los medicamentos retirados en años recientes tenían mayores riesgos para la salud de las mujeres. EE. General Accounting Office. 19 de enero de 2010. <https://www.gao.gov/assets/gao-01-286r.pdf>.
18. Cottingham MD, Fisher JA. Risk and emotion among healthy volunteers in Clinical Trials. Soc Psychol [Internet]. 2016 [cited 1/8/2022]; 79(3): 222-242. [doi: 10.1177/0190272516657655](https://doi.org/10.1177/0190272516657655). Epub 2016 Jul 29.
19. Monahan T, Fisher JA. 'I'm Still a Hustler': Entrepreneurial Responses to Precarity by Participants in Phase I Clinical Trials. Econ Soc. [Internet]. 2015 [cited 1/8/2022]; 44 (4): 545-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27524854/>

20. Tolich M. What if Institutional Research Boards (IRBs) treated healthy volunteers in clinical trials as their clients?. *Australasian Medical Journal* [Internet]. 2010 [cited 1/8/2022]; 3 (12): 767-71. [doi: 10.4066/AMJ.2010.431](https://doi.org/10.4066/AMJ.2010.431)
21. Cottingham MD, Kalbaugh JM, Swezey T, Fisher JA. Exceptional Risk: Healthy Volunteers' Perceptions of HIV/AIDS Clinical Trials. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* [Internet]. 2018 [cited 1/8/2022]; 79: S30-S36. [doi: 10.1097/QAI.0000000000001818](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001818)
22. Elliott C, Abadie R. Exploiting a Research Underclass in Phase 1 Clinical Trials. *New England Journal of Medicine, Perspective* [Internet]. 2008 [cited 1/8/2022]; 358 (22):2316-7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/nejmp0801872>
23. Fisher JA, Walker RL. Advancing Ethics and Policy for Healthy-Volunteer Research through a Model-Organism Framework. *Ethics and Human Research* [Internet]. 2019 [cited 1/8/2022]; 41(1): 4-14. [doi: 10.1002/eahr.500001](https://doi.org/10.1002/eahr.500001).
24. Johnson RA, Rid A, Emanuel E, Wendler D. Risks of phase I research with healthy participants: A systematic review. *Clinical Trials* [Internet]. 2016 Apr [cited 1/8/2022]; 13(2):149-60. [doi: 10.1177/1740774515602868](https://doi.org/10.1177/1740774515602868). Epub 2015 Sep 8.
25. Fisher JA, McManus L, Cottingham MD, Kalbaugh JM, Wood MM, Monahan T, Walker RL. Healthy volunteers' perceptions of risk in US Phase I clinical trials: A mixed-methods study. *PLoS Medicine* [Internet]. 2018 [cited 1/8/2022]; 15(11): e1002698. [doi: 10.1371/journal.pmed.1002698](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002698)
26. U.S. Food and Drug Administration. Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors: FDA Inspections of Clinical Investigators. junio de 2010, <https://www.fda.gov/media/75185/download>.
27. Walker RL, Fisher JA. 'My Body Is One of the Best Commodities': Exploring the Ethics of Commodification in Phase I Healthy Volunteer Clinical Trials. *Kennedy Institute of Ethics Journal*. 2019; 29(4): 305-31. Available from: <http://doi.org/10.1353/ken.2019.0028>.
28. Graham M, Weijer C. Working for the weekend is not meaningful work. *The American Journal of Bioethics*. 2019; 19 (9): 48-50.

Declaración de conflictos de interés

La autora declara que no presenta conflictos de intereses respecto a este texto.