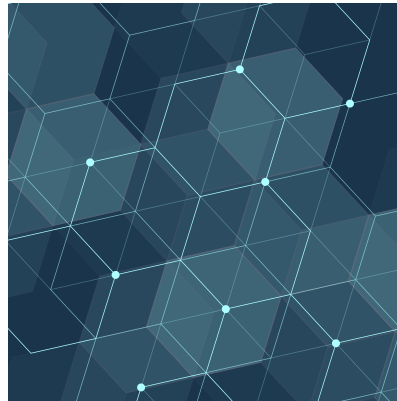


HPTN

Orientación ética para la investigación

Revisado en febrero de 2020



PREPARADO POR

Brandon Brown, MPH, PhD

Universidad de California, Riverside

Jeremy Sugarman, MD, MPH, MA

Universidad Johns Hopkins

y el Grupo de Trabajo de Ética de la Red HPTN

La elaboración de este documento contó con el apoyo de la subvención número U01 AI068619 del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), con el apoyo del Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) y el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH). El contenido es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente las opiniones oficiales del NIAID, NIDA, NIMH ni de los Institutos Nacionales de Salud. El documento ha sido revisado y aprobado por el Comité Ejecutivo de la Red de Ensayos sobre la Prevención del HIV.

ÍNDICE

HPTN Puntos de Orientación Ética	04
Lista de Abreviaturas	06
Introducción	07
Contexto	07
Objetivos y audiencia	09
Organización y enfoque	10
Principios éticos fundamentales en la investigación	11
Respeto a las personas	11
Beneficencia	11
Justicia	11
Puntos de orientación ética	12
Punto de orientación 1. Investigación científica y ética de alta calidad	12
Investigación científicamente sólida	12
Investigación ética	12
Punto de orientación 2. Objetivos y prioridades de la investigación	14
Punto de orientación 3. Participación de la comunidad	15
Punto de orientación 4. Capacidad local y alianzas	20
Punto de orientación 5. Diseño del estudio	21
Investigación en fase temprana	21
Grupos de control y comparación en los ensayos de eficacia	22
Diseños innovadores de estudios	23
Uso de tecnologías emergentes	24
Poblaciones especiales	25
Punto de orientación 6. Consentimiento, asentimiento, permiso y nuevo consentimiento	28
Consentimiento	29
Comunicación sobre los componentes de la investigación	30

ÍNDICE

Evitar incentivos indebidos	30
Excepciones al consentimiento por escrito	31
Permiso de los padres o tutores	32
Asentimiento	33
Nuevo consentimiento	33
Uso de bioespecímenes.....	34
Punto de orientación 7. Abordar las vulnerabilidades.....	35
Pobreza	35
Desigualdad social	36
Estigmatización	36
Discriminación	37
Punto de orientación 8. Revisión ética de la investigación.....	38
Punto de orientación 9. Estándar de prevención.....	39
Punto de orientación 10. Estándares de atención y tratamiento	42
Atención y tratamiento por razones relacionadas con el estudio (Atención Directa).....	43
Atención y tratamiento por razones no relacionadas con el estudio (Atención Auxiliar).....	44
Punto de orientación 11. Datos independientes y monitoreo de seguridad	45
Asuntos especiales en el monitoreo de daños sociales en los estudios de prevención del VIH.....	47
Punto de orientación 12. Divulgación de los resultados de la investigación.....	48
Comunicaciones científicas	48
Resultados de investigaciones individuales.....	48
Comunicaciones de la comunidad	49
Punto de orientación 13. Mantenimiento del fortalecimiento de la capacidad y la infraestructura.....	50
Punto de orientación 14. Atención continua de los participantes en la investigación	51
Punto de orientación 15. Acceso a intervenciones efectivas después del ensayo	53
Nota final.....	56
Miembros del Grupo de Trabajo de Ética de la HPTN.....	57
Reconocimientos	57
Referencias	58
Glosario	68

HPTN | PUNTOS DE ORIENTACIÓN ÉTICA

Punto de orientación 1. Investigación de alta calidad científica y ética

Quienes se dedican a la investigación de la prevención del VIH deben comprometerse a diseñar e implementar investigaciones científicas y prácticas éticas de alta calidad a lo largo de todo el proceso de investigación.

Punto de orientación 2: Objetivos y prioridades de la investigación

La investigación sobre la prevención del VIH debe dar prioridad a esfuerzos en materia de salud pública, relevantes a nivel local, para reducir las desigualdades en salud.

Punto de orientación 3: Participación comunitaria

Las comunidades relevantes deben participar activamente durante todo el proceso de investigación para ayudar a garantizar que la investigación sobre la prevención del VIH sea apropiada y tenga una sólida base científica y ética.

Punto de orientación 4: Capacidad local y alianzas

La investigación sobre la prevención del VIH debería buscar desarrollar la capacidad local y establecer alianzas de colaboración.

Punto de orientación 5: Diseño del estudio

La investigación para la prevención del VIH debe diseñarse de manera tal que minimice los riesgos y maximice los beneficios para los participantes en el estudio y sus comunidades, sin dejar de ser científicamente sólida.

Punto de orientación 6: Consentimiento, asentimiento, permiso y nuevo consentimiento

Todos los centros que participan en la investigación de la prevención del VIH deben elaborar, implementar y documentar procesos adecuados de consentimiento informado, asentimiento, autorización y nuevo consentimiento adaptados a las necesidades de sus participantes.

Punto de orientación 7: Abordar las vulnerabilidades

Los investigadores de prevención del VIH deben evaluar, monitorear y responder a los factores sociales, culturales y de todo tipo que pueden exponer a los participantes a riesgos mayores.

Punto de orientación 8: Revisión ética de la investigación

Los comités independientes de revisión ética en los países anfitriones deben revisar los ensayos sobre la prevención del VIH.

Punto de orientación 9: Estándar de prevención

Los investigadores de prevención del VIH deben asociarse con los interesados claves para ofrecer a todos los participantes un paquete de servicios de prevención eficaces, completos y sostenibles.

Punto de orientación 10: Estándares de atención y tratamiento

Los investigadores de prevención del VIH deben esforzarse por ofrecer a los participantes atención y tratamiento que exceda los estándares de servicios médicos locales pero que no impongan influencia indebida para participar en la investigación.

Punto de orientación 11: Datos independientes y monitoreo de seguridad

Los investigadores y patrocinadores de la prevención del VIH deben velar por que se establezcan mecanismos apropiados para obtener datos independientes y monitorear la seguridad.

Punto de orientación 12: Divulgación de los resultados de la investigación

Los investigadores de prevención del VIH deben planificar para comunicar oportunamente los resultados de las investigaciones al público científico, así como también a los participantes, las comunidades afectadas y las otras partes interesadas, para promover comprensión y confianza.

Punto de orientación 13: Mantenimiento del fortalecimiento de la capacidad y la infraestructura

Los investigadores de prevención del VIH deben asegurarse de que las inversiones realizadas para desarrollar capacidad sigan contribuyendo beneficios y oportunidades a los investigadores y las comunidades locales una vez finalizada la investigación.

Punto de orientación 14: Atención continua de los participantes en la investigación

Los investigadores de prevención del VIH deben facilitar la continuidad de servicios de prevención y de atención para los participantes que todavía requieran tales servicios una vez finalizada su participación en la investigación.

Punto de orientación 15: Acceso a intervenciones efectivas después del ensayo

Las investigaciones sobre prevención del VIH que intenten establecer la eficacia de una intervención deben contar, como mínimo, con un plan preliminar acerca del acceso a intervenciones probadas, seguras y eficaces, a posterior del ensayo, que ofrezcan un beneficio significativo a los participantes y a sus comunidades.

LISTA DE ABREVIATURAS

ART:	Terapia antirretroviral
AVAC:	Coalición de Defensa de la Vacuna contra el SIDA
CAB:	Comité Asesor Comunitario
CAG:	Grupo Asesor Comunitario
CD4:	Clúster de diferenciación 4 (también conocido como células T auxiliares)
CFR:	Código de Regulaciones Federales
CIOMS:	Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas
CLIA:	Enmiendas para el mejoramiento de los laboratorios clínicos
DSMB:	Junta de control y seguridad de datos
FTC:	Emtricitabina
GPP:	Buena práctica participativa
HANC:	Oficina de Coordinación de la Red de VIH/SIDA
HIV:	Virus de la inmunodeficiencia humana
HPTN:	Red de ensayos de prevención del VIH
IRB:	Junta de Revisión Institucional
LARC:	Anticonceptivo reversible de acción prolongada
MSM:	Hombres que tienen sexo con hombres
NASEM	Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina
PI:	Investigador principal
PrEP:	Profilaxis previa a la exposición
PTA:	Acceso posterior al ensayo
PWID:	Personas que se inyectan drogas
PWUD:	Personas que consumen drogas
REC:	Comité de ética en la investigación
SGM:	Minorías sexuales y de género
sIRB	Junta Única de Revisión Institucional
SOP	Procedimientos operativos estándar
STI:	Infecciones de transmisión sexual
US	Estados Unidos
TDF	Fumarato de disoproxilo de tenofovir
UNAIDS:	Programa Conjunto de Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA)
WHO:	Organización Mundial de la Salud (OMS)

INTRODUCCIÓN

La epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) persiste: Cada año se reportan casi dos millones de nuevas infecciones y la carga mundial de la enfermedad va en aumento (ONUSIDA 2018). Las tasas de morbilidad por el VIH han aumentado en lugares de recursos limitados, a pesar del mejor acceso a la terapia antirretroviral en muchas partes del mundo (ONUSIDA 2018). Desde una perspectiva científica y de salud pública, la investigación sobre la adquisición y la transmisión del VIH debería centrarse principalmente en las comunidades y grupos de alta incidencia de VIH. Sin embargo, el diseño y la implementación de esas investigaciones plantean problemas éticos, en particular en entornos caracterizados por pobreza, leyes que afectan a las poblaciones clave, debilidad de las infraestructuras sanitarias, desigualdad, discriminación y estigma.

La Red de Ensayos de Prevención del VIH (HPTN) es una red mundial de colaboración de ensayos clínicos que reúne a investigadores, miembros de la comunidad, especialistas en ética y otros colaboradores para desarrollar y probar la seguridad y la eficacia de intervenciones diseñadas para prevenir la adquisición y transmisión del VIH. Expandiendo el trabajo de la Red de Ensayos de Prevención del VIH, entre 1999 y 2019 solamente, la HPTN condujo casi 70 ensayos clínicos sobre prevención del VIH en 20 países y más de 80 centros de investigación.

El presente documento de orientación ética tiene como objetivo informar acerca de las consideraciones éticas relacionadas con la investigación sobre prevención del VIH, invitar a todos aquellos interesados en prevención del VIH para que sean parte de la conversación sobre esas consideraciones; y también facilitar la integración de las consideraciones éticas y de los estándares éticos de práctica más altos para diseñar y ejecutar la investigación de la prevención del VIH. Aunque existen otros documentos de orientación sobre ética para la investigación en general y la investigación relacionada con el VIH en particular, esta guía intenta ofrecer un enfoque práctico para identificar y abordar los problemas éticos en la práctica de la investigación de la prevención del VIH, que sea sensible a las declaraciones, a veces contradictorias, en las políticas y otros documentos normativos. Si bien la investigación de la prevención del VIH suele estar sujeta a una revisión de sus procedimientos por parte de los organismos oficiales (por ejemplo, agencias de reglamentación de medicamentos, ministerios gubernamentales y juntas de revisión ética), esos procesos están relacionados con las guías éticas, pero no son lo mismo, ya que su objetivo principal es facilitar el diseño y la implementación de investigaciones que concuerden con los principios éticos fundamentales.

Contexto

En 2003, el Grupo de Trabajo de Ética de la HPTN desarrolló la *Orientación Ética de la HPTN para la Investigación* (MacQueen et al. 2003), que posteriormente se actualizó en 2009 (Rennie y Sugarman 2010).

Varios acontecimientos en la última década han llevado a esta revisión del documento:

- **Avances en la ciencia de la prevención del VIH:** Los avances en la ciencia de la prevención del VIH, entre los que cabe señalar la eficacia demostrada del tratamiento como prevención (Cohen et al. 2016) y la profilaxis preexposición oral (PrEP) (Grant et al. 2010, Baeten et al. 2012, OMS 2015, FDA 2019), introducen complejidades éticas en el diseño de los ensayos de prevención del VIH, especialmente a medida que aumenta el acceso a estas intervenciones.
- **Prioridades de la investigación y capacidad de respuesta:** Se está haciendo mayor hincapié en la importancia de responder a preguntas que sean relevantes a nivel local y respondan a las prioridades de salud de las comunidades de acogida, incluida la guía sobre cuál es la mejor manera de hacerlo (ONUSIDA/OMS 2012, Shah et al. 2013, CIOMS 2016, Wenner 2017).
- **Participación comunitaria y orientación para aumento de la capacidad:** Han surgido múltiples documentos de orientación que especifican cómo hacer participar a las comunidades en contextos particulares y amplían el alcance local más allá de la atención de la salud y de las investigaciones (Weijer et al. 1999, ONUSIDA/AVAC 2011, ONUSIDA/OMS 2012, ONUSIDA/OMS 2013, HANC 2014b, HANC 2014a, CIOMS 2016, Baron et al. 2018, MacQueen y Auerbach 2018).
- **Evolución de las orientaciones, políticas y reglamentos:** Varias guías, políticas y reglamentos importantes han evolucionado. Por ejemplo, las guías actualizadas del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) (2016) conceden mayor importancia al valor científico y social de la investigación, intentan incluir a las poblaciones vulnerables y enfrentan las preocupaciones con el proceso tradicional de consentimiento informado. En la última versión de la Declaración de Helsinki se destaca la importancia de reducir al mínimo los riesgos y la carga para los participantes en las investigaciones, considerar los arreglos para continuar las intervenciones beneficiosas del estudio después del mismo, establecer protecciones de la privacidad, evaluar la capacidad de dar consentimiento informado, proporcionar los resultados del estudio a los participantes y distinguir la atención de la investigación (Asociación Médica Mundial 2013). En los Estados Unidos (EE.UU.), la Regla Común revisada, relevante para quienes reciben fondos federales para la investigación, incluye disposiciones relacionadas con el consentimiento amplio y los biospecímenes (45 CFR 46.116) y requiere la revisión de un solo comité (es decir, una Junta de Revisión Institucional (IRB), en los EE.UU.) para los estudios nacionales en varios centros (45 CFR 46.114.b.1).
- **Divulgación de los resultados de la investigación:** Los estándares de acceso y comunicación de resultados de las investigaciones han cambiado, como entregar a los participantes resultados de salud o de laboratorio e información sobre el brazo del estudio al que fueron asignados, y el acceso de terceros a conjuntos de datos no procesados (Dinnett y otros 2005, Peat y otros 2014, Boué y otros 2018, NASEM 2018).
- **Acceso posterior al estudio:** Los miembros de la HPTN y otros han publicado una guía empírica para implementar planes relativos al acceso a intervenciones exitosas después del estudio (PTA) (MRCT 2017, Paul et al. 2018).

- **Avances en genómica y filogenética molecular:** La epidemiología molecular desempeña un papel cada vez más importante en la investigación de la prevención del VIH, pero plantea cuestiones éticas, jurídicas y sociales relacionadas con la determinación de la direccionalidad de la transmisión del VIH que podrían dar lugar a estigmatización, discriminación y encauzamiento penal (Coltart y otros, 2018).

Objetivos y audiencia

OBJETIVOS PRINCIPALES DEL DOCUMENTO DE ORIENTACIÓN ÉTICA DE LA RED HPTN:

- Proporcionar orientación útil y práctica para encarar los desafíos éticos en la investigación de la prevención del VIH, incluyendo ensayos clínicos, estudios conductuales, investigación de la implementación y ensayos basados en la comunidad.
- Abordar las brechas, limitaciones e inconsistencias de las guías éticas relacionadas con las investigaciones para prevención del VIH.
- Articular las responsabilidades éticas de los principales interesados en la investigación de la prevención del VIH.
- Describir los desafíos éticos que surgen en el diseño y la realización de la investigación sobre la prevención del VIH.
- Contribuir al fortalecimiento de la capacidad ética local en los centros de investigación de la prevención del VIH y fomentar una cultura de responsabilidad ética entre los investigadores en este campo.

La toma de decisiones éticas en la investigación exige un proceso de deliberación. Ningún documento de orientación, incluido éste, puede eliminar la necesidad de identificar las cuestiones pertinentes y luego emprender un proceso para describir, analizar y equilibrar las tensiones éticas inherentes a cada situación. No obstante, esta orientación tiene por objeto ayudar a garantizar la máxima calidad en la adopción de decisiones éticas en la investigación de la prevención del VIH, a pesar de las incertidumbres imperantes y la presión para generar respuestas en el corto plazo a problemas complejos de largo plazo.

Este documento de orientación se basa en la amplia experiencia de la HPTN, que lleva a cabo investigaciones internacionales de prevención del VIH priorizando e integrando la ética en todas las fases del proceso de investigación. Las versiones anteriores del documento de orientación fueron diseñadas para ayudar a la HPTN a definir y cumplir sus obligaciones éticas, y la HPTN y otros investigadores de la

prevención del VIH siguen siendo la principal audiencia. En el caso de los investigadores, la orientación tiene por objeto facilitar las discusiones y la toma de decisiones éticas en el desarrollo e implementación de los objetivos y protocolos de investigación. Sin embargo, la guía ha tenido desde entonces, y desea tener, aplicaciones más amplias para el campo de la investigación sobre la prevención del VIH en general.

Las instituciones/organizaciones colaboradoras, los miembros de la comunidad y sus representantes constituyen otro público, al igual que el grupo más amplio de interesados que participan en las actividades de investigación para la prevención del VIH o que se ven afectados por ellas, entre los que pueden figurar representantes y organismos gubernamentales, empresas farmacéuticas y otros patrocinadores de la industria, organizaciones no gubernamentales, grupos de activistas contra el VIH/SIDA y comités de examen ético y científico.

Se espera que esta orientación también siga contribuyendo a los debates sobre los aspectos éticos de la investigación de la prevención del VIH y que ayude a otros grupos y organismos que realizan investigaciones similares.

Organización y enfoque

El presente documento de orientación ética está organizado a grandes rasgos según las diferentes etapas de la investigación sobre la prevención del VIH, desde la preparación hasta la implementación y las actividades posteriores a la finalización de la fase de recopilación de datos. Cada etapa de la investigación tiene su propio conjunto de consideraciones éticas. En este documento se identifica a la(s) principal(es) parte(s) interesada(s) responsable(s) de la aplicación de cada uno de los puntos de orientación ética descritos.

No todos los puntos éticos que se establecen en la guía tienen la misma fuerza o importancia. Existen importantes diferencias entre aquellos puntos que expresan obligaciones éticas y los que se refieren a aspiraciones éticas. Si un curso de acción se describe como una **obligación ética** (como "debería", "debe" o "tendrá"), entonces normalmente la acción debe llevarse a cabo; aunque a veces se permiten excepciones a ese curso de acción, éstas exigen una sólida justificación ética. Por ejemplo, obtener el consentimiento informado es una obligación ética, pero puede haber casos en los que con una justificación se pueda eximir del consentimiento (véase el punto de orientación 6). Por el contrario, si un curso de acción se expresa como una **aspiración ética** (como "esforzarse" y "hacer esfuerzos de buena fe") esto implica que el curso de acción sigue importantes ideales éticos y es deseable, pero no obligatorio. En general, se insta a todos los participantes en la investigación de la prevención del VIH a que cumplan sus obligaciones éticas y persigan aspiraciones éticas en la mayor medida posible.

El documento de orientación ética de la HPTN se distingue de tres maneras de otras guías existentes. En primer lugar, la orientación de la HPTN se basa en la importante experiencia adquirida en el diseño y la implementación de la investigación sobre la prevención del VIH. En segundo lugar, en el documento de orientación se reconoce que las aspiraciones éticas sólo tendrán un efecto significativo si se pueden aplicar a entornos de investigación reales en los que normalmente se enfrentan limitaciones y desafíos políticos, sociales, económicos, culturales y normativos. En tercer lugar, la orientación tiene por objeto distinguir las diferentes fuerzas de las obligaciones éticas e identificar a los principales responsables de su cumplimiento.

Principios éticos fundamentales en la investigación

El diseño y la implementación de las investigaciones para la prevención del VIH deben basarse en los siguientes principios éticos fundamentales:

Respeto a las personas

El respeto a las personas implica no sólo respetar las decisiones que los participantes toman en el contexto de la investigación, sino también ayudar a facilitar su toma de decisiones, en particular en el caso de las personas con capacidad o autonomía disminuida. Incluye, además, la obligación de proteger a los participantes de la invasión de su privacidad e integridad corporal.

Al respetar a las personas, los investigadores deben tener en cuenta los valores culturales de la comunidad en la que se realizan las investigaciones y proteger a la comunidad de potenciales daños cuando sea posible. Esto se denomina a veces respeto a las comunidades. La investigación se lleva a cabo dentro de comunidades cuyos modos de vida, creencias, instituciones y costumbres suelen estar muy arraigados y son valorados y significativos para sus miembros. La utilización de buenas prácticas de participación demuestra respeto y puede ayudar a mejorar la calidad científica y ética de la investigación. En algunas circunstancias, obtener previamente el "consentimiento de la comunidad" para las actividades de investigación puede considerarse como una expresión apropiada de respeto a la comunidad. Esto variará dependiendo de la cohesión de la comunidad (Weijer y otros, 1999).

Beneficencia

Existe la obligación fundamental de que la investigación se diseñe de manera tal que se reduzcan al mínimo los posibles riesgos de daños para los participantes y se les provean beneficios sustanciales cuando sea posible. Los riesgos deben entenderse en sentido amplio incluyendo riesgos físicos, psicológicos, jurídicos, sociales y económicos tanto para las personas como para sus comunidades. Los diseños de investigación deben anticipar los riesgos e incorporar los beneficios basándose en los mejores conocimientos científicos disponibles y la participación de la comunidad. Los riesgos deben justificarse también por el valor social de la investigación, lo que puede incluir beneficios sociales directos o futuros.

Justicia

El concepto de justicia tiene muchos significados. A los efectos del presente documento, el término expresa las preocupaciones éticas relacionadas con el trato justo de las personas, evitar la explotación y el intento de reducir las disparidades en materia de salud. Esto incluye la necesidad de una selección justa de los participantes, así como preocupaciones más amplias. Cabe señalar que existen grandes desigualdades en materia de salud, ingresos y poder entre los países de todo el mundo y dentro de ellos. En esos entornos, los investigadores se enfrentan al reto de mejorar la salud sin exacerbar ni aprovecharse injustamente de las desigualdades sociales existentes. En la medida en que sea razonablemente posible, los investigadores y otros interesados deberían tratar de reducir las desigualdades sociales y las injusticias en los ámbitos de la salud y la atención sanitaria, por ejemplo, desarrollando la capacidad local en materia de salud y reduciendo el estigma.

PUNTOS DE ORIENTACIÓN

PUNTO DE ORIENTACIÓN 1. INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y ÉTICA DE ALTA CALIDAD

Aquellos que se dedican a la investigación de la prevención del VIH deben comprometerse a diseñar e implementar investigaciones científicas y prácticas éticas de alta calidad a lo largo de todo el proceso de investigación.

- ◆ *Estatus:* Obligación ética
- ◆ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Patrocinadores e investigadores

Investigación científicamente sólida

Los patrocinadores e investigadores tienen la responsabilidad principal de asegurar que la investigación sobre la prevención del VIH sea científicamente sólida. Se debe llevar a cabo un proceso de examen formal para garantizar que la investigación sobre la prevención del VIH cumpla con los más altos estándares científicos. Además, los investigadores deben realizar investigaciones formativas, de ser necesario, para validar medidas y estrategias de recopilación de datos, mitigar los posibles daños, hacer que los procedimientos de estudio sean específicos para cada contexto y garantizar que la investigación sea pertinente a nivel local.

Investigación éticamente sólida

El diseño e implementación de investigaciones éticamente sólidas requieren una profunda interpretación de los principios éticos en los contextos locales. Las investigaciones sobre la prevención del VIH con colaboración internacional pueden requerir también un cuidadoso equilibrio entre realidades locales dispares como el estigma, las políticas y las prácticas de aplicación de la ley, en múltiples lugares de investigación. La evaluación ética en puntos clave del diseño de la investigación y el proceso de aplicación debería ayudar a garantizar que las consideraciones éticas se aborden conjuntamente con las consideraciones científicas y logísticas. Los siguientes pasos ayudan a asegurar que se aborden las consideraciones éticas, reconociendo que esta investigación también será sometida a revisión por parte de las IRBs o los comités de ética de la investigación (RECs) responsables establecidos según las normas de los Estados Unidos y de los países colaboradores (véase el punto de orientación 8):

- ♦ **Conceptos de investigación:** Un nuevo concepto o propuesta de investigación debe incluir una breve explicación que identifique las principales consideraciones éticas asociadas con la investigación propuesta. Se insta a los investigadores —pero no se les exige— a que obtengan el parecer de quienes tienen experiencia en ética de la investigación en las primeras etapas del desarrollo de los conceptos para ayudar a garantizar que los desafíos éticos sean reconocidos y abordados.
- ♦ **Desarrollo de protocolos:** Los investigadores tienen la obligación ética de hacer participar a los interesados del país anfitrión, incluidos los investigadores locales, las juntas asesoras comunitarias u otros representantes de la comunidad, lo antes posible en el proceso de elaboración del protocolo para garantizar que la investigación propuesta responda a las prioridades sanitarias locales y a los valores de la comunidad (véanse las Orientaciones 2 y 3). Si es posible, también se deberían incluir expertos en ética en el equipo de protocolo para ayudar a abordar los desafíos éticos.
- ♦ **Revisión del protocolo:** Si se requiere un proceso de revisión técnica del protocolo (independiente de la revisión del IRB/REC), se debe designar un revisor de ética con la experiencia apropiada en la investigación de la prevención del VIH. Esta es la práctica estándar en la HPTN. Para evitar posibles sesgos o conflictos de intereses, las personas que hayan prestado servicios como miembros del equipo de estudio o como consultores del mismo no deben actuar como revisores éticos de ese protocolo.
- ♦ **Aplicación del protocolo:** Los manuales de operaciones de investigación o los procedimientos operativos estándar (SOPs) deben abordar los ámbitos éticos estándar (por ejemplo, los procedimientos de consentimiento informado), así como cualquier preocupación ética especial que se identifique durante la elaboración y aprobación del protocolo. Las actividades de evaluación del estudio deben incluir atención a las preocupaciones éticas identificadas durante la elaboración del protocolo. El personal de investigación debería consultar a especialistas en ética para preparar listas de verificación u otras medidas que faciliten las evaluaciones, tales como la evaluación de lo que los posibles participantes pueden entender durante los procesos de consentimiento. La evaluación de actividades relacionadas con la ética debe complementar el monitoreo del cumplimiento de los requisitos regulatorios para protección de los sujetos humanos que realizan los monitores aprobados.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 2. OBJETIVOS Y PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN

La investigación sobre la prevención del VIH debe dar prioridad a esfuerzos que se dirijan a la salud pública, reduzcan las desigualdades en salud y sean relevantes a nivel local.

- ♦ *Estatus:* Obligación ética
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Patrocinadores e investigadores

Las investigaciones de salud que no responden a una prioridad sanitaria local y, por lo tanto, es poco probable que produzcan beneficios importantes para las comunidades locales, pueden ser explotadoras. Los investigadores de la prevención del VIH deberían centrar sus esfuerzos en cuestiones de investigación que respondan a las prioridades sanitarias locales (CIOMS 2016) y aborden los déficits de salud, pero que también tengan valor científico y sean posiblemente relevantes globalmente para reducir la epidemia de VIH/SIDA. Asegurar que la investigación responda a las prioridades sanitarias locales ayuda a proteger a las comunidades receptoras de la explotación (Wenner 2017) y les permite beneficiarse (Grady 2006).

Si bien la prevención del VIH es una prioridad sanitaria global, no todas las investigaciones sobre la prevención del VIH abordan las prioridades locales, incluso cuando se realizan en países de alta incidencia del VIH. Para asegurar un intercambio equitativo y no explotador entre los patrocinadores, los investigadores y las comunidades anfitrionas, los beneficios que se espera razonablemente que emanen de la capacidad de respuesta de la investigación deberían evaluarse estudio por estudio en relación con las prioridades y necesidades de la comunidad anfitriona (Grady 2006, Shah et al. 2013). La capacidad de respuesta requiere el respeto de la autoridad y las contribuciones informadas de las comunidades anfitrionas para priorizar sus propios intereses de investigación en salud (Wenner 2017). La determinación de la medida en que una actividad o estudio de investigación de prevención del VIH en particular responde a una prioridad sanitaria local debe llevarse a cabo recurriendo a las fuentes disponibles. Estas incluyen datos de vigilancia, resultados de investigaciones previas sobre salud pública y conducta, informes gubernamentales y consultas con las partes interesadas, incluidos los representantes de los departamentos de salud locales o los Ministerios de Salud (ONUSIDA/OMS 2012).

La principal preocupación ética es que, al no ser relevante para las necesidades locales, la investigación puede estar desconectada de las prioridades sanitarias locales, de modo que la información obtenida y/o la intervención comprobada por la investigación puede no beneficiar a la comunidad en la que se realiza la investigación. Si se considerara que una intervención es inapropiada o inviable para su adopción en un plazo razonable, aún si se demuestra que es segura y eficaz en una comunidad que participa en el ensayo, o de manera similar si la información no pudiera integrarse útilmente en los sistemas de salud locales, tal vez no sea ético realizar el ensayo en ese lugar.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 3. PARTICIPACIÓN COMUNITARIA

Las comunidades relevantes deben participar activamente durante todo el proceso de investigación para ayudar a garantizar que la investigación sobre la prevención del VIH sea apropiada y tenga una base científica y ética.

- ♦ *Estatus:* Obligación ética
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Investigadores, equipos de estudio y representantes de la comunidad

Promover la participación de las comunidades, escucharlas y reconocer su autonomía en las primeras etapas de la elaboración del protocolo y durante todo el proceso de investigación, demuestra respeto por las comunidades. No demostrar ese respeto puede menoscabar la capacidad de realizar y completar importantes investigaciones de prevención del VIH.

Los investigadores de la prevención del VIH deberían diseñar medidas para desarrollar, mantener y apoyar la participación significativa de los interesados pertinentes de la comunidad en todas las fases del proceso de investigación. Esto incluye planes para la educación y la formación, la comunicación y la gestión de "crisis". El grado de participación de la comunidad debe adaptarse al tipo, etapa y duración de la investigación propuesta, así como a los posibles riesgos para los participantes; en el caso de estudios pequeños de corta duración y mínimo riesgo, puede justificarse una participación menos amplia de la comunidad. Sin embargo, cuando se realizan investigaciones con poblaciones o comunidades extremadamente desfavorecidas o estigmatizadas, como los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (MSM) en países en que la actividad sexual entre personas del mismo sexo está penalizada, y las personas que se inyectan drogas (PWID) en países en que el consumo de drogas y la reducción de daños están penalizados, la obligación ética de colaborar profundamente con esas comunidades aumenta debido al potencial muy real de graves daños sociales. Los investigadores que realizan investigaciones en estos contextos deben ser particularmente sensibles a las perspectivas de los representantes de las comunidades marginadas (Haire y Kaldor 2018). Además, los investigadores de prevención del VIH deben hacer participar lo antes posible a los representantes de la comunidad local en los debates sobre el uso de bioespecímenes. No obstante, puede estar justificada la investigación formativa para identificar y responder apropiadamente a los posibles rumores e ideas erróneas en torno a la obtención de tejidos humanos u otros aspectos de la investigación, incluido el diseño del producto.

La participación significativa de la comunidad generalmente requiere un proceso de aprendizaje bidireccional para los interesados de la comunidad y los investigadores. Es posible que los interesados de la comunidad no estén familiarizados con algunos conceptos científicos, mientras que los investigadores pueden carecer de los conocimientos lingüísticos, los antecedentes culturales y la experiencia necesarios para identificar y apreciar las inquietudes de la comunidad acerca de la investigación. En muchos entornos, los investigadores deberían reconocer y abordar la desconfianza históricamente arraigada contra la investigación biomédica (Newman et al. 2015). Con el fin de mejorar el aprendizaje bidireccional, el liderazgo de la investigación y los equipos de investigación deben ser apropiadamente diversos para reflejar la población de estudio propuesta, particularmente cuando un estudio se enfoca en grupos sociales, étnicos o raciales específicos (por ejemplo, hombres negros en los EE.UU., inmigrantes, trabajadores sexuales), y minorías sexuales y de género (por ejemplo, homosexuales, bisexuales, transexuales, intersexuales).

El término "comunidad" puede tener diferentes significados en diferentes entornos y, como resultado, puede ser difícil de traducir a otros idiomas. La forma en que se define la "comunidad" tiene implicaciones para definir quién está incluido o excluido del proceso de participación en la investigación. En las *Directrices de buena práctica participativa para ensayos biomédicos de prevención del VIH* (GPP) se recomienda el uso del término *interesados de la comunidad* para que signifique "tanto los individuos como los grupos que representen en última instancia los intereses de las personas que serían reclutadas o participarían en un estudio, y otros afectados localmente por un estudio" (ONUSIDA/AVAC 2011).

Cómo lidiar con el estigma relacionado con el VIH a través del diseño de productos

En los ensayos de prevención del VIH en los que se utilizó fumarato de disoproxilo de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) como PrEP, algunos participantes informaron que se vieron obligados a mantener en secreto el uso del producto del estudio porque otros miembros de sus comunidades reconocieron que los comprimidos eran un tratamiento para la infección por VIH. A los participantes les preocupaba que otros asumieran que estaban infectados y que fueran a ser objeto de estigmatización y discriminación por el VIH; de hecho, algunos participantes informaron que estos daños habían sido causados por sus parejas sexuales, familiares, amigos y empleadores. A los participantes que sentían la necesidad de mantener en secreto el uso del producto a menudo se les dificultaba la adhesión, lo que en algunos estudios contribuía a la inutilidad y al cierre temprano de los ensayos. Dado que el envasado forma parte del diseño de la investigación y del proceso de aprobación normativa de los ensayos clínicos, no puede modificarse a mitad de camino. Es necesario considerar el potencial de estigmatización relacionado con el producto desde el principio del diseño de la investigación. La investigación formativa durante la fase de desarrollo del protocolo ofrece la oportunidad de contribuir al desarrollo de una forma y un embalaje del producto que no sea estigmatizante, que apoye la adhesión y que sea aceptable para fines reglamentarios. (van der Straten y otros 2014, Montgomery y otros 2015, Corneli y otros 2016, Franks y otros 2018, Montgomery y otros 2019).

En lo que respecta a la investigación sobre la prevención del VIH, las partes interesadas de la comunidad pueden incluir:

- Padres, hijos, cónyuges, hermanos, cuidadores, parejas sexuales y otras relaciones significativas de los participantes en la investigación;
- El grupo del que provendrán los participantes en la investigación (por ejemplo, personas en riesgo de contraer el VIH que utilizan los servicios de una clínica prenatal, mujeres transgénero que viven con el VIH, personas con discapacidad en un determinado lugar o una comunidad geográfica);
- Los que viven en la zona geográfica en la que se llevará a cabo la investigación, y
- personas influyentes o clave del área en la que se llevará a cabo la investigación (por ejemplo, líderes tradicionales, religiosos o gubernamentales, profesionales o voluntarios que trabajen con programas locales de prevención o investigación del VIH, y miembros del personal médico y de atención de la salud).

Las GPP distinguen a las partes interesadas de la comunidad de los grupos más amplios de partes interesadas en los ensayos, incluidos "los financiadores, patrocinadores y ejecutores de los ensayos, así como los organismos gubernamentales o los representantes de las estructuras de autoridad de alto nivel" (ONUSIDA/AVAC 2011). Los investigadores deberían iniciar las actividades de participación de los interesados de la comunidad lo antes posible en el proceso de desarrollo de la investigación, incluida la formulación de preguntas de investigación si es viable. La participación temprana de los interesados ayuda a crear una base de confianza mediante el aprendizaje compartido, la transparencia y la rendición de cuentas (MacQueen y Cates 2005, MacQueen y Auerbach 2018).

El investigador principal (IP) de cada sitio debe asegurarse de que se mantengan las relaciones con las partes interesadas de la comunidad. Los IP deben apoyar la participación de los interesados de la comunidad en la planificación de la investigación y asegurar que la información sobre los conceptos, protocolos e investigaciones se proporcione de manera que sea accesible y apropiada para los interesados de la comunidad. Se deben tener en cuenta las ideas y preocupaciones de la comunidad. Todo el personal de investigación comparte, en diversos grados, la responsabilidad de la participación de los interesados de la comunidad; sin embargo, puede que se necesite personal dedicado a la participación de la comunidad que cuente con la capacitación, las aptitudes y la experiencia adecuadas para planificar y ejecutar las actividades de participación.

Para investigaciones a gran escala o especialmente arriesgadas, se debe establecer un mecanismo de asesoramiento en cada sitio para involucrar a los participantes de la comunidad, siendo la práctica más común la creación y mantenimiento de una Junta o Comité Asesor de la Comunidad (CAB o CAG). La estructura de asesoramiento de cada sitio debe responder a las necesidades y el contexto locales. Los representantes de la comunidad deben ser creíbles y legítimos, y el equipo de investigación debe seleccionarlos tras consultar y evaluarlos con los participantes clave de la comunidad.

Los representantes apropiados variarán de un lugar a otro en función de las necesidades locales y el contexto, pero pueden incluir representantes de organizaciones no gubernamentales, personas que viven con el VIH, dirigentes comunitarios (tales como maestros o líderes religiosos), profesionales de la salud y personas de la comunidad que probablemente se beneficien en el futuro de la intervención evaluada una vez que se compruebe su seguridad y eficacia. Se deben definir las expectativas de participación y las actividades de los miembros del CAB/CAG, y el equipo de investigación debe mantener la capacidad de reemplazar a los miembros del CAB/CAG que parezcan no representar auténticamente a la(s) comunidad(es) afectada(s).

Tratar el estigma en derivaciones para la atención de minorías sexuales y de género

Las derivaciones de pacientes a entornos que estigmatizan a las minorías sexuales y de género (SGM) pueden dar lugar a que las personas no accedan a esos servicios o a que reciban un tratamiento deficiente, lo que tal vez dé lugar a daños sociales (por ejemplo, chantaje, detención). Esto pone de relieve la necesidad de que los equipos de investigación entiendan cómo las SGM viven el estigma en los entornos locales de atención de la salud. Los miembros de las SGM deben tener un lugar en los CAB/CAG y tener voz sobre las decisiones de a dónde hacer las derivaciones y ayudar a identificar centros adicionales para derivaciones seguras. Con su participación activa, un equipo de investigación puede examinar en persona a los centros para derivaciones, determinar si el centro de atención de salud es acogedor y capaz de prestar servicios para SGM, e idear un plan para ofrecer capacitación sobre cómo prestar servicios de atención de salud para las SGM, si fuera necesario. A través de este proceso, los centros de investigación pueden identificar algunas necesidades de atención médica de las SGM que no puedan ser satisfechas adecuadamente en la comunidad local y pueden necesitar un plan para ofrecer esos servicios directamente a los participantes de SGM (Fay et al. 2011, Kennedy y otros. 2013, Arreola et al. 2015).

Los CABs/CAGs deberían proporcionar asesoramiento sobre temas científicos y éticos tales como el diseño del estudio y el reclutamiento, así como la protección de los participantes. Estos representantes son intermediarios importantes entre los investigadores y aquellos sectores interesados de la comunidad y deben transmitir consejos, preocupaciones, creencias y normas al personal del centro. En su calidad de representantes de la comunidad, deben anteponer los objetivos de la comunidad a sus objetivos personales, esforzarse por garantizar que se planteen todas las perspectivas significativas (incluidas las opiniones de los miembros de la comunidad o de grupos que puedan tener opiniones diferentes) y ayudar a mediar posibles desacuerdos entre grupos de la comunidad. Las responsabilidades de los miembros de los CABs/CAGs pueden ser exigentes, y se debe considerar debidamente cómo se compensan esas responsabilidades manteniendo la independencia y autonomía de los CABs/CAGs. Aunque es fundamental hacer participar a las partes interesadas en la comunidad, los investigadores de prevención de VIH no deben limitar los esfuerzos de participación a las partes interesadas de la comunidad local, sino que también deben intentar involucrar a otras partes interesadas relevantes. Entre ellos pueden figurar representantes de los

organismos y organizaciones más afectados por los resultados de los ensayos, como los encargados de formular políticas y aquellos que implementarán los programas regionales o nacionales.

Los investigadores y los representantes de la comunidad deben conocer las diversas directrices que se han elaborado en relación con la participación de la comunidad en la investigación sobre el VIH, como, por ejemplo:

- Guía de la Fundación Americana para la Investigación del SIDA, proporciona información sobre la participación de la comunidad en el contexto de la investigación del VIH con gays, bisexuales y otros hombres que tienen relaciones sexuales con hombres en entornos con limitaciones de derechos, incluyendo las lecciones aprendidas, los éxitos y los desafíos (amfAR 2015).
- La Universidad de KwaZulu-Natal (Sudáfrica), en colaboración con la Coalición para la Promoción de la Vacuna contra el SIDA (AVAC), ofrece un curso interactivo, en línea, gratuito, que se puede seguir a ritmo propio y que otorga certificados. El tema del curso es sobre el aumento de la participación de las partes interesadas por medio de la revisión ética. Centrándose en los ensayos de prevención del VIH, el curso ofrece un resumen de las características y prácticas básicas de la investigación comprometida y cómo pueden éstas ponerse de relieve través del proceso de revisión ética. Está disponible a través de la plataforma Engage de AVAC (<https://engage.avac.org/>). Además, hay un curso de formación en línea sobre GPP que es una experiencia de aprendizaje práctico con contenido interactivo en línea, estudios de casos, asignaciones de trabajo y discusiones en línea (<https://www.avac.org/gpp-online-training-course>).
- Las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) describen las mejores prácticas para la participación de la comunidad y el establecimiento de asociaciones de colaboración (CIOMS 2016).
- La Oficina de Coordinación de Redes de VIH/SIDA (HANC) detalla recomendaciones para la participación de la comunidad en la investigación sobre el VIH/SIDA que delinean detalles importantes con respecto a la creación y el uso de los CABs, tales como las funciones y responsabilidades del CAB y sus necesidades de apoyo (HANC 2014b).
- La HANC también ha ofrecido orientación para involucrar a las comunidades nativas americanas en la investigación del VIH. La orientación incluye información útil sobre el entrenamiento en humildad cultural, un ejemplo de un modelo exitoso de participación comunitaria, y los desafíos asociados con el reclutamiento de consultores de la comunidad nativa americana (HANC 2014a).
- El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH y el SIDA (ONUSIDA)/Gobierno de Virginia (AVAC) proporciona orientación sobre las relaciones entre los financiadores, patrocinadores y ejecutores de un estudio. Las GPP describen las actividades específicas para promover compromiso en cada etapa del proceso de investigación (ONUSIDA/AVAC 2011).
- Si bien no se centra exclusivamente en la investigación, las guías del ONUSIDA/OMS sobre las cuestiones éticas en relación a la vigilancia del VIH ofrecen información útil sobre el proceso de consulta con la comunidad durante el proceso de consentimiento (ONUSIDA/OMS 2013).

PUNTO DE ORIENTACIÓN 4. CAPACIDAD LOCAL Y ALIANZAS

La investigación sobre la prevención del VIH debería buscar desarrollar la capacidad local y establecer alianzas de colaboración.

- ♦ *Estatus: Aspiración ética*
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas: Patrocinadores, investigadores, equipo de estudio y centros de investigación*

Tener un objetivo de investigación relevante a nivel local es sólo un aspecto de la investigación que responde a las necesidades locales. Para que la investigación tenga una respuesta más amplia, lo ideal es que forme parte de un esfuerzo mayor para ampliar la capacidad de las estructuras sociales relacionadas con la salud en la comunidad de acogida, a fin de satisfacer sus necesidades sanitarias más urgentes (Londres y Kimmelman 2008). Lo ideal es que el desarrollo de la infraestructura se lleve a cabo de manera que haga posible la transferencia al personal local que se haya capacitado adecuadamente para utilizarla. Entre los ejemplos de infraestructura transferible se incluyen el equipo de laboratorio y la capacitación técnica para células del Grupo de Diferenciación 4 (CD4) y las pruebas de carga viral para el uso del programa de ART del país anfitrión y un aumento de apoyo de laboratorio para manejar las infecciones de transmisión sexual (ITS) (por ejemplo, serología de la sífilis, microscopía vaginal, cultivo de gonorrea). Lo ideal es que el laboratorio local sea capaz de cumplir los requisitos reglamentarios pertinentes para la investigación clínica. Los investigadores de prevención del VIH que participan en investigaciones que entrañan la recolección de biospecímenes deben, como parte del fortalecimiento de la capacidad local, hacer esfuerzos razonables para contribuir a la capacidad local en materia de almacenamiento y análisis de biospecímenes. Esos esfuerzos también pueden ser necesarios en lo que respecta a la viabilidad de la investigación, ya que la exportación de biospecímenes puede verse obstaculizada o totalmente impedida por las leyes y prácticas de algunas jurisdicciones. No obstante, la creación de capacidad local también incluye oportunidades para que los investigadores locales participen en el diseño y la realización de estudios de prevención del VIH mediante el intercambio científico y la transferencia de conocimientos sobre métodos de investigación clínica y conductual, el establecimiento de condiciones justas de colaboración y la participación en la difusión de los resultados de las investigaciones a la comunidad científica. Por último, puede haber oportunidades para fortalecer la capacidad local en la revisión de la ética de la investigación a nivel nacional y local.

El desarrollo de alianzas de colaboración es fundamental para crear y mantener la capacidad local. Por ejemplo, los investigadores de prevención del VIH pueden buscar apoyo para la transferencia de la infraestructura clínica y de laboratorio mediante alianzas con los patrocinadores de ayuda para el desarrollo y/o con organismos gubernamentales locales. En el caso de centros que participen en múltiples proyectos de investigación a lo largo del tiempo, es especialmente importante conservar el personal de investigación y sus conocimientos especializados. Las colaboraciones de larga data entre patrocinadores, investigadores y otras partes interesadas pueden facilitar la educación y la capacitación de personas que puedan llegar a ser empleadas y funcionar como investigadores principales, asistentes de investigadores, coordinadores y administradores de datos (CIOMS 2016).

La mejor manera de aumentar la capacidad es mediante negociaciones tempranas, transparentes e incluyentes entre los investigadores, los representantes de la comunidad, los patrocinadores y otros interesados. Esas negociaciones pueden ayudar a desarrollar expectativas razonables basadas en una evaluación de las necesidades locales, reconociendo al mismo tiempo las misiones primordiales de los organismos de financiación de la investigación. Desarrollar ideas creativas para mejorar la capacitación y buscar fuentes alternativas de apoyo son pasos razonables a seguir después de la negociación.

La aspiración de contribuir al aumento de la capacidad local se basa en el principio de la justicia. Muy a menudo hay importantes disparidades en riqueza económica, conocimiento científico y aptitudes técnicas entre las partes interesadas en la investigación de prevención del VIH. Dado que la relación deseada entre los investigadores externos, los investigadores locales y las comunidades es de colaboración entre iguales, el incremento de la capacidad local tiene por objeto habilitar a los centros y comunidades locales para que funcionen como socios en pie de igualdad en los procesos de toma de decisiones relativos a los ensayos de prevención del VIH (RFI 2018).

PUNTO DE ORIENTACIÓN 5. DISEÑO DE ESTUDIO

La investigación para la prevención del VIH debe diseñarse de manera tal que minimice los riesgos y maximice los beneficios para los participantes en el estudio y sus comunidades, sin dejar de ser científicamente sólida.

- ♦ *Estatus:* Obligación ética
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Investigadores y patrocinadores

Entre los aspectos del diseño de la investigación sobre la prevención del VIH que plantean cuestiones éticas especialmente importantes figuran:

1) investigación en la fase inicial; 2) grupos de control y comparación en ensayos de eficacia; 3) diseños innovadores; 4) uso de las nuevas tecnologías; 5) inclusión de poblaciones especiales (niños y adolescentes, mujeres en edad de procrear); y 6) responsabilidad con los terceros.

Investigación en fase temprana

Los ensayos en la fase inicial siempre deben basarse en datos preclínicos sólidos. Sin embargo, rara vez ofrecen beneficios directos a los participantes y en algunos casos pueden exponerlos a riesgos importantes. Los participantes económicamente desfavorecidos pueden ser parte de esos ensayos para acceder a beneficios de salud auxiliares o incentivos monetarios que de otro modo no estarían a su alcance. Si bien la protección de las poblaciones vulnerables es una consideración importante, la realización de ensayos de seguridad en entornos de escasos recursos puede estar justificada desde el punto de vista ético. Por ejemplo, la intervención que se está probando puede estar dirigida a una cepa de VIH que sólo prevalece en países de escasos recursos. Una comunidad con una alta incidencia y prevalencia del VIH puede también desear que los ensayos de fase I/II se realicen entre su población, tal vez como un medio de responder a una crisis de salud pública o de establecer la infraestructura para un estudio de fase III con la esperanza de un eventual acceso a un producto exitoso del ensayo. Sin

embargo, la realización de ensayos de fase I/II con miembros vulnerables de la comunidad debe recibir cuidadoso escrutinio y las razones para ello deben ser justificadas. Los investigadores deben evitar dar la impresión de que el acceso a los productos de ensayo constituye un beneficio de la investigación, ya que aún no se conoce la seguridad y la eficacia del producto en estudio. Además, el uso de placebos para la investigación de la vacuna contra el VIH en la fase inicial, lo cual ha sido la norma, no siempre es apropiado por motivos éticos (Huang y otros, 2015) y debe justificarse explícitamente en los protocolos de estudio.

Grupos de control y comparación en ensayos de eficacia

El uso de grupos de control y comparación en los ensayos de eficacia de prevención del VIH es generalmente necesario para asegurar que se generen datos científicamente válidos, pero pueden ser éticamente controvertidos, en particular en lo que respecta a los grupos de control con placebo. En los ensayos de eficacia, suele haber una justificación científica y ética convincente para incluir grupos de control. Para los ensayos de eficacia de la prevención del VIH, la selección de los grupos de control debe reflejar las prácticas aceptadas en la prevención del VIH, permitiendo al mismo tiempo la generación de resultados científicamente válidos y pruebas científicas de alta calidad. Un enfoque prescriptivo del diseño de grupos de control o de comparación puede no ser factible debido a la complejidad del problema. Sin embargo, debe haber un equilibrio en relación con cada brazo de un ensayo, y las intervenciones que se prueban en los estudios de prevención del VIH deben compararse en general con las intervenciones que se sabe son eficaces en el entorno del estudio. Toda excepción a estas expectativas requiere una justificación científica y ética rigurosa.

Aunque actualmente existen métodos seguros y eficaces para prevenir la infección por VIH (por ejemplo, la profilaxis pre-exposición oral), sigue siendo necesario ampliar la gama de opciones de prevención disponibles, lo que plantea interrogantes sobre la aceptabilidad de inscribir en ensayos controlados por placebo de nuevos métodos a participantes para los que los métodos probados actualmente pueden no ser aceptables (debido a una contraindicación médica, a la aversión a la modalidad de prevención, a barreras de comportamiento o a preocupaciones por el estigma o los daños sociales) (Sugarman y otros, 2019). Los posibles participantes en un ensayo de ese tipo deberían determinar la aceptabilidad y la utilidad de un producto de prevención comprobado en circunstancias óptimas antes de decidir si van a participar en un ensayo clínico aleatorio controlado por placebo de un producto experimental. Los métodos para asegurar la aceptabilidad deben desarrollarse con un sólido compromiso de la comunidad.

En general, los diseños de investigación propuestos deben incluir la consideración de las siguientes preguntas con respecto a la selección de un brazo de control (activo o placebo):

- ¿Hay otras intervenciones efectivas conocidas que podrían ser factibles de implementar en el lugar del estudio para lograr el mismo objetivo? ¿Se evaluará la intervención experimental en relación con esas intervenciones? Si no, ¿por qué no?

- ¿El diseño del ensayo impide o limita el uso de cualquier intervención efectiva conocida que esté o pueda estar fácilmente disponible para los participantes en los centros de investigación propuestos? En caso afirmativo, ¿cuáles son las posibles consecuencias para los participantes?
- Si existen otras intervenciones efectivas conocidas, ¿hay pruebas que sugieran que la intervención experimental será más eficaz, económica o socialmente apropiada para su aplicación en las comunidades de investigación en caso de que la investigación demuestre que la intervención experimental es lo suficientemente efectiva?

En el caso de los ensayos que utilizan armas de control, el equipo de estudio debe abordar cada una de estas cuestiones como medio de justificar sus elecciones de diseño y documentar las conclusiones a las que llegue. En el caso de investigaciones en fase de desarrollo, esta información debe presentarse como parte del proceso de revisión y archivar con los materiales del mismo.

Diseños innovadores de estudios

Los diseños innovadores de estudios tienen por objetivo producir datos valiosos con menos recursos y menor riesgo para los participantes. Entre las modalidades de diseño innovadoras que se están explorando actualmente se encuentran:

- **Diseños adaptables:** Los análisis provisionales de datos que se acumulan durante el ensayo se utilizan para modificar el curso del mismo, manteniendo al mismo tiempo la validez y la integridad del ensayo (Pallmann y otros, 2018).
- **Pruebas usando "protocolos maestros":** Una estrategia de diseño de ensayos que prueba múltiples drogas/vacunas diferentes con un solo brazo de control (Woodcock y LaVange 2017).
- **Acceso demorado o diseño por pasos:** Una nueva intervención se desarrolla de forma secuencial y aleatoria para los participantes (acceso demorado) o grupos (por pasos) a lo largo del tiempo y se compara con el estándar de atención existente. Al final del ensayo, todos los individuos o grupos habrán recibido la intervención (Mugwanya y otros 2018), aunque haya algunas excepciones (Doussau y Grady 2016).
- **Medidas sustitutas de los resultados:** Dado que no existen marcadores confiables que sirvan como resultados sustitutos, los ensayos sobre la eficacia de la prevención del VIH utilizan ahora la infección por el VIH como criterio de valoración clínico. Esto tiene implicaciones prácticas y éticas. Dado que la infección por VIH es un evento relativamente raro en la mayoría de los casos, los estudios de prevención con este resultado final clínico deben reclutar un número muy grande de sujetos durante un período de tiempo considerable. La prueba de la eficacia de la intervención depende de que algunos participantes se infecten con el VIH durante el período en que participan en la investigación. Por lo tanto, es deseable un resultado sustitutivo válido. Sin embargo, es esencial que esas medidas sustitutas de resultados sean confiables y válidas para que el ensayo sea informativo, los recursos de investigación se utilicen de manera responsable y los participantes en la investigación no se expongan innecesariamente a riesgos.

Cada uno de estos diseños puede plantear cuestiones científicas y éticas singulares que escapan al alcance de exploración de este documento, pero si se está considerando su uso, deben ser abordadas de manera exhaustiva y explícita durante las etapas de planificación de la investigación.

Uso de tecnologías emergentes

Las tecnologías emergentes prometen mejorar los esfuerzos de investigación para la prevención del VIH. Entre ellas figuran el uso de la filogenia molecular y el análisis de grandes bases de datos, así como una serie de plataformas y herramientas electrónicas.

Filogenia molecular y grandes datos

- ♦ **Filogenia molecular:** Los datos sobre la secuencia del VIH han contribuido a la interpretación de las conclusiones de las investigaciones sobre la prevención del VIH, por ejemplo, determinando si la transmisión del VIH se produjo a través de parejas conocidas que estaban siendo tratadas por la infección del VIH en HPTN 052 (Eshleman et al. 2011). Además, se están utilizando métodos filogenéticos para evaluar la forma en que se propaga el VIH, lo que permite un mejor seguimiento de los casos de VIH (Leitner y Romero-Severson 2018). En consecuencia, es probable que esos métodos se incorporen en futuros ensayos de prevención del VIH. La aplicación responsable de los análisis filogenéticos requiere: evaluaciones de riesgos y beneficios; protección de los participantes; contexto social y jurídico local; estrategias de mitigación de riesgos para proteger las identidades; consentimiento informado válido; participación de la comunidad; comunicación; e intercambio equitativo de datos (Coltart y otros 2018, Fisher y Layman 2018). Si bien algunos de esos requisitos son pertinentes para gran parte de la investigación en general, en el caso de la investigación de la filogenia relacionada con el VIH hay problemas especiales en cuanto a los usos apropiados de los datos en los ámbitos de la atención clínica, la salud pública y la investigación. Además, si se infiere la direccionalidad de la transmisión, podría haber importantes consecuencias jurídicas y sociales para los participantes.
- ♦ **Grandes datos:** Cada vez se utilizan más los 'grandes datos' con fines epidemiológicos, incluyendo la epidemiología del VIH. Se puede compilar y analizar en tiempo real una gran variedad de volúmenes extremadamente grandes de datos, a menudo utilizando algoritmos sin intervención humana, en los que puedan basarse las actividades de vigilancia e intervención. Por ejemplo, los modelos de predicción del VIH que utilizan grandes datos de los registros sanitarios electrónicos y los medios sociales pueden identificar a las personas de alto riesgo de VIH que podrían beneficiarse de la PrEP oral (Young et al. 2017, Krakower et al. 2019, Marcus et al. 2019). Pese a los beneficios potenciales de los grandes datos para la investigación de la prevención del VIH, puede aumentar el riesgo de revelación no intencional de conductas de riesgo o del estado serológico, ya que los datos pueden estar vinculados a fuentes dispares sobre un individuo en particular (Mooney et al. 2015, Vayena et al. 2015). Esto es particularmente problemático debido al estigma relacionado con el VIH y a veces a los comportamientos criminalizados que se pueden asociar con él.

Herramientas y plataformas electrónicas

Entre las herramientas y plataformas electrónicas que son o probablemente se convertirán en algo común en la investigación de la prevención del VIH como parte de las intervenciones, el diseño del estudio, la implementación del estudio, la recopilación de datos y la difusión, se incluyen:

- **Mensajes de texto:** Se ha demostrado que los recordatorios de texto contribuyen a la prevención del VIH. En particular, los estudios han demostrado que el envío de mensajes de texto está asociado con la asistencia a las citas y la aceptación de las pruebas de VIH (Taylor et al. 2019).
- **Dispositivos portátiles:** En los estudios actuales se están utilizando sensores que se pueden llevar puestos y que pueden monitorear el uso de PrEP, la adhesión a la medicación y la detección rápida del ADN del VIH-1 (Kong y otros, 2019).
- **GPS y medios Sociales:** Los sistemas de posicionamiento global (GPS) de los teléfonos móviles y las computadoras se han utilizado en aplicaciones de redes sociales y sexuales para localizar a otros usuarios en la misma zona. Las intervenciones de prevención del VIH han sido integradas en algunas de las aplicaciones más populares utilizadas para buscar pareja donde algunas personas hacen preguntas relacionadas con la salud sexual y el VIH (Jenkins Hall y otros 2017).

En conjunto, el uso de estas herramientas y plataformas electrónicas puede plantear cuestiones éticas relacionadas con la garantía de autenticidad del receptor (por ejemplo, si la persona que recibe o responde a un mensaje de texto es en realidad el participante) y las preocupaciones sobre la privacidad del participante (por ejemplo, la divulgación involuntaria de la inscripción en el ensayo, los factores de riesgo del VIH y los comportamientos estigmatizados).

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Los niños son personas que no han alcanzado la mayoría de edad según las leyes locales. Muchos niños en todo el mundo están expuestos a la infección de VIH por transmisión perinatal, lactancia materna, transfusión de sangre, actividad sexual, abuso sexual o consumo de drogas inyectables. En 23 países prioritarios designados, el 72% de las nuevas infecciones por el VIH se produjeron en niñas de 15 a 19 años (ONUSIDA 2010, ONUSIDA 2017). Lamentablemente, el avance en la prevención del VIH entre los adolescentes ha sido lento. Como cuestión de salud pública, es evidente que se necesita una amplia gama de opciones de prevención eficaces para esta población de riesgo crítico, lo que exigirá reclutar adolescentes en las investigaciones de prevención del VIH. Sin embargo, su inclusión plantea una serie de importantes problemas éticos, sociales y jurídicos (MacQueen y Karim 2007, OMS 2018). Los adolescentes pueden ser especialmente vulnerables a los riesgos relacionados con la investigación, mientras desarrollan autonomía para tomar decisiones (SAT 2017).

Estas preocupaciones suelen reflejarse en las leyes locales destinadas a proteger a los niños y adolescentes. Entre ellas figuran leyes relativas a la edad legal de consentimiento para inscribirse en una investigación, el sexo, los servicios de salud; los requisitos de emancipación; y las leyes para la notificación obligatoria del abuso o el descuido. Los investigadores deben conocer esas leyes y sus consecuencias para la inscripción de adolescentes en las investigaciones.

Las leyes que exigen el consentimiento de los padres para la investigación con niños o adolescentes menores de la edad de consentimiento pueden desalentar la inscripción (especialmente entre aquellos que no desean que sus padres o tutores sepan de su comportamiento sexual o identidad sexual) o sesgar la inscripción hacia niños o adolescentes de menor riesgo. En esos casos, se deberían estudiar estrategias alternativas de consentimiento que ofrezcan una protección adecuada a los niños y adolescentes, y que sean examinadas explícitamente por los IRBs/RECs. Las estrategias de consentimiento aplicadas por el personal del estudio y los materiales de consentimiento elaborados para los niños o adolescentes participantes deben adaptarse a la edad y etapa de desarrollo.

Es aconsejable asegurar la participación adecuada de los representantes de los adolescentes, incluida su participación en las estructuras de asesoramiento existentes, como los CABs/CAGs, o la creación de juntas asesoras de jóvenes independientes para que aporten información en aspectos clave del estudio como el reclutamiento y el consentimiento.

Embarazo y lactancia

En los ensayos biomédicos de prevención del VIH, el embarazo y la lactancia presentan riesgos para el feto y los niños lactantes, respectivamente. Los organismos de reglamentación y los patrocinadores suelen exigir a las participantes que quedan embarazadas durante los ensayos de productos cuya seguridad y eficacia aún no se han establecido, que interrumpan el estudio, pero se les sigue haciendo un seguimiento si están dispuestas a proporcionar algunos datos iniciales sobre la seguridad del uso del producto durante el embarazo temprano. Sin embargo, dejar de utilizar un producto de estudio por parte de las personas que quedan embarazadas tiene muchos inconvenientes, entre ellos el posible sesgo de las conclusiones del estudio, las repercusiones negativas sobre el poder estadístico y la pérdida de importantes datos de seguridad y eficacia de las intervenciones de prevención del VIH para las personas embarazadas y sus fetos (Lyerly 2019).

El CIOMS afirma que cuando no hay pruebas de un daño potencial al feto, las participantes que quedan embarazadas no deben ser retiradas automáticamente del estudio, sino que se les debe ofrecer la opción de continuar o terminar su participación. Sin embargo, hay una serie de cuestiones éticas y reglamentarias a tener en cuenta cuando se considera la continuación del uso de un producto de estudio en mujeres que han quedado embarazadas durante un ensayo de prevención del VIH. Los investigadores, los patrocinadores y los comités de ética deben evaluar si existen circunstancias en las que las mujeres que quedan embarazadas pueden seguir recibiendo el producto del estudio, teniendo en cuenta las normas de investigación pertinentes, las directrices 18 y 19 del CIOMS (2016) y el mejor conocimiento disponible de los beneficios y los riesgos. La evaluación de esta delicada cuestión requiere la participación de la comunidad. En caso de que sea potencialmente aceptable seguir utilizando un producto del estudio durante el embarazo, los riesgos y beneficios de la continuación de la participación en el estudio deben comunicarse claramente a las participantes embarazadas durante un proceso de nuevo consentimiento.

En las zonas de alta fecundidad y considerable prevalencia del VIH, las mujeres que estén o queden embarazadas podrían estar utilizando una intervención preventiva aprobada, aunque no se haya demostrado que sea segura para ellas durante el embarazo o para sus fetos. Por lo tanto, la inclusión segura de las participantes embarazadas en la investigación de la prevención del VIH debería ser una prioridad científica y ética (Lyerly et al. 2008).

No obstante, las investigaciones con mujeres embarazadas sólo deben iniciarse tras un examen cuidadoso de los mejores datos pertinentes disponibles (CIOMS 2016). Los reglamentos y directrices actuales se centran específicamente en las mujeres cisgénero, pero también se debe tener en cuenta a los hombres transgénero. Los reglamentos federales de los Estados Unidos establecen que, cuando sea científicamente apropiado, el producto en estudio debe haber demostrado su seguridad en ensayos preclínicos con animales y mujeres no embarazadas, y el riesgo para el feto debe ser mínimo, a menos que la investigación ofrezca la perspectiva de un beneficio directo para las mujeres o el feto (véase 45 CFR 46.204).

Los investigadores, los patrocinadores y los comités de ética deben evaluar la solidez de las pruebas actuales relativas a los posibles efectos beneficiosos y perjudiciales tanto para las personas embarazadas como para los fetos, producto por producto.

Evaluación de datos emergentes sobre los posibles riesgos fetales

Durante la realización de un ensayo de la HPTN que evaluaba la eficacia preventiva de un inyectable de acción prolongada, el cabotegravir (CAB) en mujeres en edad de procrear en el África subsahariana, surgieron datos relativos a la posible teratogenicidad de un medicamento relacionado, el dolutegravir (DTG). La HPTN y el patrocinador del ensayo contemplaron tres opciones:

(1) la continuación del estudio; (2) la pausa del estudio; y (3) el cierre del estudio. A diferencia de los participantes que no estaban infectados con el VIH al inscribirse en el estudio, los datos del DTG se obtuvieron de un estudio de observación de mujeres que viven con el VIH. Mientras se buscaba más información sobre estos hallazgos, se interrumpió la inscripción en el ensayo. Tras un cuidadoso examen de los datos, se consideró que el riesgo teratogénico en el estudio de prevención del VIH era bajo, por lo que se decidió reanudar el ensayo, tras el nuevo consentimiento de los participantes y la inclusión de la anticoncepción de acción prolongada reversible (LARC) para reducir la probabilidad de exposición del feto. Durante el proceso de reconsentimiento se informó a los participantes sobre los hallazgos emergentes y se hizo hincapié en la necesidad de que permanecieran en LARC durante y después de las inyecciones de CAB por lo menos un año.

Si el potencial de daño al feto debido al uso del producto es incierto, los investigadores se enfrentan a un grave problema cuando trabajan en entornos en los que el acceso al aborto está limitado legalmente o mediante políticas institucionales. Según el CIOMS, esas investigaciones sólo deben realizarse en entornos en los que se pueda garantizar a las mujeres el acceso a un aborto seguro, oportuno y legal en caso de que el embarazo no permita la participación en la investigación (CIOMS 2016). No obstante, tomando en cuenta las leyes en las zonas en las que el VIH tiene una gran prevalencia, este requisito podría impedir importantes esfuerzos de prevención del VIH.

Responsabilidades hacia terceros

En algunas investigaciones de prevención del VIH, los no participantes pueden estar expuestos a riesgos relacionados con la investigación, lo que plantea interrogantes sobre las posibles responsabilidades para con ellos (Bärnighausen 2019, Eyal y otros 2019, Eyal y Wikler 2019). Por ejemplo, los hombres pueden estar expuestos a riesgos físicos por un gel vaginal experimental cuando sus parejas sexuales se inscriben en una investigación sobre microbicidas. A pesar de la falta de una orientación clara con respecto a los no participantes (Eyal y Wikler 2019), se deben tener en cuenta explícitamente los posibles riesgos para los terceros afectados por la investigación y reducir al mínimo los riesgos previsibles para ellos. Además, puede ser éticamente apropiado desarrollar medios para informarles y tal vez obtener su consentimiento explícito si los riesgos son sustanciales (Shah y otros, 2018). Entre las consideraciones pertinentes figuran la factibilidad y los posibles perjuicios para los participantes inscritos, como las acciones adversas hacia ellos por parte de sus parejas sexuales o domésticas. Se debe dar consideración primordial a la autonomía, el bienestar y la seguridad de los participantes, pero también se deben considerar y evitar los daños significativos y razonablemente previsibles para los no participantes. La participación de la comunidad y la evaluación del IRB/REC deberían facilitar la deliberación sobre estas cuestiones. Por último, el enfoque que se esté aplicando debería quedar claro para los participantes durante el proceso de consentimiento.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 6. CONSENTIMIENTO, ASENTIMIENTO, PERMISO Y NUEVO CONSENTIMIENTO

Cada centro que participe en la investigación de prevención del VIH debe elaborar, implementar, documentar y poner en práctica procesos adecuados de consentimiento informado, asentimiento, autorización y nuevo consentimiento adaptados a las necesidades de los participantes.

- ♦ *Estatus:* Obligación ética
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Investigadores y patrocinadores

Consentimiento

Los investigadores de prevención del VIH deben comprometerse a desarrollar y utilizar procesos rigurosos de consentimiento informado para esta investigación. El consentimiento informado tiene una serie de requisitos particulares. El posible participante:

- debe recibir suficiente información entendible sobre la investigación propuesta, alternativas a la participación y la oportunidad de que se responda a sus preguntas;
- debe tener la capacidad adecuada para participar en la toma de decisiones sobre la participación en la investigación; y
- debe expresar su acuerdo explícitamente de alguna manera, firmando o haciendo una marca personal en un formulario, o por consentimiento oral.

Desde una perspectiva ética, el consentimiento informado sólo es válido si se cumplen todos estos requisitos fundamentales. Dado que en algunos lugares puede resultar difícil cumplir estos requisitos, es importante diseñar métodos de comunicación que sean eficaces y culturalmente apropiados en contenido, formato y presentación. Cuando sea aplicable y factible, se debería utilizar la investigación formativa para desarrollar un proceso de consentimiento personalizado (posiblemente utilizando medios alternativos como imágenes, rotafolios o vídeo) para un estudio específico. En este sentido, los investigadores deberían tratar de utilizar estrategias basadas en la evidencia para elaborar y usar formularios de consentimiento informado concisos (Corneli y otros 2017, Corneli y Sugarman 2017).

El equipo de estudio también debería diseñar mecanismos para evaluar la comprensión acerca del estudio por parte de los posibles participantes. Para ello pueden ser adecuadas diversas estrategias, entre ellas el debate durante el proceso de consentimiento informado, la utilización de listas de verificación o pruebas de comprensión del consentimiento informado, o las entrevistas con posibles participantes. En las investigaciones de alto riesgo o especialmente complejas, puede ser éticamente apropiado exigir a los participantes que demuestren formalmente su comprensión mediante un cuestionario estandarizado.

Los investigadores deben responder adecuadamente a las posibles brechas o limitaciones de conocimiento general o de la salud o en materia de investigación de las poblaciones investigadas. Se deben establecer disposiciones para obtener el consentimiento por vía oral (con la posible participación de un testigo) para dar cabida a los participantes analfabetos o semialfabetizados. En algunos sitios, puede ser necesario tener discusiones previas a la investigación sobre cuestiones generales de salud y VIH/SIDA. También puede ser necesario realizar esfuerzos preparatorios de alfabetización en materia de investigación para mejorar el entendimiento por parte de la comunidad de conceptos científicos o procedimientos de estudio culturalmente desconocidos. A medida que los diseños de los estudios evolucionen y se hagan más complejos, será necesario volver a examinar las preocupaciones relativas a educación en materia de investigación, incluso en las comunidades con experiencia previa en la investigación de prevención del VIH (véase Punto de Orientación 5).

Comunicar sobre los componentes de la investigación

Los estudios indican que algunos participantes en la investigación creen erróneamente que los procedimientos o intervenciones realizados con fines de investigación (para desarrollar conocimientos generalizables) se están aplicando para su beneficio personal relacionado con la salud. Este fenómeno (que suele denominarse "concepto terapéutico erróneo" en los ensayos relativos a terapias y "concepto preventivo erróneo" en los ensayos relativos a las modalidades de prevención) puede reflejar un consentimiento inadecuado y pone de relieve la importancia de comunicar claramente el propósito de los diversos componentes de la investigación. Para facilitar esta comunicación, es necesario que los preparativos del centro de estudio para implementar los protocolos de investigación específicos garanticen que estas diferencias queden claras. Como cuestión práctica, esto podría incluir la creación de una tabla que resuma los componentes de la investigación:

- proporcionados como parte de los objetivos científicos del estudio, o necesarios para llevar a cabo el estudio de forma segura y con éxito; y
- proporcionados por razones no científicas, principalmente para ayudar a atender las necesidades de los participantes y beneficiar al participante en la investigación.

En esa tabla también se podría estipular si se dará acceso a cada componente y durante cuánto tiempo, una vez finalizada la participación en la investigación (véase también la Orientación 10).

Este cuadro podría utilizarse luego como guía para capacitar al personal sobre los riesgos y beneficios de la investigación y para describir los procedimientos de investigación, los riesgos y los beneficios durante el proceso de consentimiento informado. El equipo de investigación también podría considerar la posibilidad de presentar esta tabla (después de haber recibido la aprobación reglamentaria) durante el proceso de consentimiento informado en el caso de los nuevos participantes y en las visitas de seguimiento de los participantes ya inscritos (Corneli y otros 2006, Corneli y otros 2017).

Evitar los incentivos indebidos

La mayoría de las investigaciones implican algún tipo de incentivo, es decir, formas de motivar a los posibles participantes en la investigación a ser parte de un estudio. Los estudios de prevención del VIH suelen incluir posibles incentivos, tales como pagos monetarios por la participación, así como el acceso a servicios de atención y modalidades de prevención.

El pago monetario por la participación puede adoptar diversas formas. Por ejemplo, reembolsar a los participantes los gastos en que incurran debido al estudio, tales como los gastos de viaje para las visitas de estudio. También se puede ofrecer pago por el tiempo relacionado con la participación (Gelinás et al. 2018). Además, los pagos pueden servir de incentivo para que los participantes se adhieran a los procedimientos de estudio y regresen para las visitas de estudio.

Los investigadores deben evitar los incentivos indebidos, que son aquellos que son tan atractivos que pueden hacer que los participantes en la investigación se incorporen a un estudio en contra de su propio juicio e intereses. Lo que hace que un incentivo sea "indebido" depende de una serie de factores contextuales, entre ellos la magnitud de la oferta, los posibles riesgos que entraña el estudio y el valor que pueda tener un incentivo en un contexto determinado (Mngadi et al. 2017). Ofrecer un incentivo monetario importante a un participante de la investigación de bajos recursos para que se incorpore a un estudio de alto riesgo puede constituir explotación y una violación del principio ético de respeto a las personas.

En consecuencia, todo calendario y monto de pago propuesto debe ser discutido con las partes interesadas de la comunidad y aprobado por el IRB/REC. La consulta con la comunidad puede ser útil para determinar el pago apropiado, dado que un incentivo monetario aparentemente modesto puede ser muy valioso en entornos de escasos recursos. Los investigadores deben averiguar acerca de incentivos en estudios similares anteriores, y cualquier preocupación que se perciba con respecto a esos incentivos.

No obstante, la preocupación por incentivos que puedan parecer indebidos no debe utilizarse para racionalizar incentivos excesivamente modestos, limitando así la remuneración de los participantes en la investigación. Cualquier posible incentivo, su justificación y el proceso para establecer su idoneidad deben ser cuidadosamente considerados y claramente detallados en el protocolo de estudio.

Exenciones al consentimiento por escrito

Si bien es preferible que el consentimiento informado del participante quede registrado de alguna manera (mediante la firma o la marca), pueden darse circunstancias en las que el respeto a las personas se vea favorecido si se renuncia a este requisito y se obtiene en su lugar el consentimiento verbal. Por ejemplo, la Regla Común revisada establece que los participantes pueden ser "miembros de un grupo cultural o comunidad distintos en los que la firma de formularios no es la norma" (45 CFR 46.117.c.1.iii). En algunos contextos, puede haber una profunda desconfianza cultural sobre la firma de documentos oficiales. En algunos estudios, la firma puede ser el único identificador que vincula el estudio con el participante y a la documentación escrita del consentimiento puede mejorar la protección de la confidencialidad. Las excepciones al consentimiento informado escrito deben tener en cuenta los posibles riesgos del estudio y asegurar que la excepción no afecte negativamente al bienestar y los derechos de los participantes en la investigación. Las consultas comunitarias sobre la idoneidad de la documentación escrita y sus alternativas pueden ser útiles en determinados entornos. Sin embargo, puede haber algunas limitaciones regulatorias a esas exenciones que los IRBs/RECs, patrocinadores y reguladores deberán considerar.

Exenciones al consentimiento

Si bien obtener el consentimiento informado es una obligación ética para las investigaciones en seres humanos, en algunos casos puede ser éticamente justificable el no solicitar y obtener el consentimiento. Por ejemplo, es posible que los estudios de observación y algunos otros tipos de estudios de "riesgo no mayor que el mínimo" no exijan el consentimiento de los participantes en virtud de las normas del gobierno de los Estados Unidos (45 CFR 46.117.c.1.iii) y puedan ser compatibles con los principios éticos fundamentales. Se deberían iniciar discusiones acerca de la posibilidad de eximir por completo del consentimiento entre los principales interesados (en particular, los investigadores, los representantes de la comunidad y las juntas de revisión ética) al principio del proceso de diseño de la investigación (directriz 10 del CIOMS) (CIOMS 2016).

Permiso de los padres o tutores

Normalmente se requiere el permiso de los padres o tutores legales para inscribir a los niños en la investigación. Sin embargo, en algunas jurisdicciones se puede permitir la exención del permiso de los padres si el IRB/REC responsable determina que se han cumplido los criterios para ello en virtud de las políticas locales pertinentes, por ejemplo, que la investigación plantea un riesgo mínimo. Se ha comprobado a lo largo del mundo que tanto los varones adolescentes que tienen relaciones sexuales con varones como las mujeres adolescentes transgénero son particularmente vulnerables al VIH. Estos jóvenes, especialmente los que no han revelado su condición sexual y de género a sus padres, también son vulnerables al estigma y castigo de los miembros de la familia si participan en una investigación sobre el VIH. A fin de no privar a esta población de intervenciones de prevención y tratamiento para el VIH basadas en la evidencia, deben considerarse procedimientos apropiados que eximan del permiso del tutor (Fisher y otros, 2017).

En general, los investigadores deberían realizar un estudio exhaustivo de las leyes locales relacionadas con la investigación con niños y adolescentes y el consentimiento para la inscripción en estrecha colaboración con los expertos del país anfitrión (OMS 2018). Cuando se estudie la posibilidad de que los padres renuncien a la autorización, los investigadores deberán buscar formas de proteger a los niños, en estrecha consulta con los representantes de la comunidad, las autoridades reguladoras, los IRBs/RECs y las organizaciones locales o nacionales dedicadas a la protección de los derechos y el bienestar de los niños. El proceso de designar defensores de la participación de los niños en esas circunstancias debe ser coherente con las políticas y reglamentos del caso (por ejemplo, 45 CFR 46.408). Algunas jurisdicciones tienen disposiciones para los menores emancipados (por ejemplo, los niños casados) que les permiten tomar un número de decisiones independientemente de sus padres, incluido el consentimiento para la investigación.

Asentimiento

En los reglamentos federales de investigación de los Estados Unidos, el asentimiento se define como "el acuerdo afirmativo de un niño para participar en una investigación" (45 CFR 46.402[b]). Sin embargo, en algunos países, el requisito de obtener el consentimiento no forma parte de la legislación nacional ni de la práctica médica. Independientemente de ello, el IRB/REC anfitrión y el patrocinador deben determinar si los niños que serán reclutados para un estudio son capaces de dar su asentimiento y, en caso afirmativo, si el estudio incluye disposiciones adecuadas para obtenerlo. Cuando se considere que los niños son incapaces de dar su asentimiento, o cuando los niños puedan obtener un beneficio importante para la salud o su bienestar y que sólo esté disponible en el contexto de la investigación, los IRBs/RECs pueden eximir del requisito del asentimiento, si las normas vigentes así se lo permiten.

La investigación formativa y las consultas comunitarias deberían explorar enfoques que tengan en cuenta el contexto para obtener el asentimiento de los niños en la investigación (OMS 2018). El consentimiento de los niños debe obtenerse de acuerdo con su desarrollo psicológico e intelectual, y no a una edad fija. En los estudios en los que los niños son seropositivos pero desconocen su estado serológico, surgen conflictos entre el requisito del consentimiento y el revelarles su estado serológico. En esos casos, aunque el asentimiento con pleno conocimiento de causa puede no ser apropiado, debería iniciarse un proceso gradual de preparación para revelar el estado serológico involucrando a los padres/cuidadores a fin de beneficiar la salud del niño y proteger a los demás (Vaz et al. 2008).

Nuevo consentimiento

Algunas investigaciones sobre la prevención del VIH se llevan a cabo durante largos períodos de tiempo. En consecuencia, puede haber cambios en la investigación o en las circunstancias de los participantes que requieran informarlos u obtener un nuevo consentimiento. Esos cambios en la investigación pueden incluir modificaciones de diseño, nueva información sobre los posibles riesgos y beneficios y requisitos adicionales para continuar participando en la investigación. Los cambios en las circunstancias de los participantes incluyen, por ejemplo, adolescentes que han alcanzado la mayoría de edad y mujeres que quedan embarazadas durante un estudio.

Se han propuesto criterios generales para determinar si es necesario que los participantes en la investigación vuelvan a dar su consentimiento. Wendler y Rackoff distinguen entre (a) cambios significativos y (b) cambios no significativos; los cambios significativos requieren un procedimiento de reasentimiento completo mientras que los cambios no significativos exigen mecanismos para informar a los participantes de las modificaciones, pero no llegan a un reasentimiento completo (Wendler y Rackoff 2002). Por ejemplo, un ligero aumento en el volumen de una extracción de sangre no debe considerarse motivo suficiente para volver a dar el consentimiento, ya que ello no afectaría significativamente el bienestar o los derechos de los participantes. En esos casos, los investigadores podrían describir los cambios y buscar el acuerdo verbal de los participantes para proceder, documentando este proceso en los archivos de los participantes del estudio. Este enfoque debe ser estudiado y aprobado por los comités de ética de la investigación que supervisan.

Particularmente (pero no exclusivamente) en los estudios longitudinales, lo que los participantes entienden acerca de la investigación puede cambiar con el tiempo. Esto puede deberse a la complejidad del estudio, a malentendidos iniciales no corregidos sobre la naturaleza de la investigación o a rumores que circulan en la comunidad local. En los estudios en los que se prevén o surgen malentendidos, los investigadores deben evaluar periódicamente la comprensión, corregir los malentendidos y responder a los rumores en la comunidad. Del mismo modo, si hay indicios verbales o no verbales de disconformidad o incomodidad con la participación, el personal del estudio debe tratar de identificar y abordar las inquietudes y recordar a los participantes que su participación en la investigación es voluntaria y que son libres de retirarse.

Uso de bioespecímenes

Los estudios de prevención del VIH a menudo implican la recolección de tejidos humanos, incluyendo sangre, saliva, semen o secreciones vaginales. Como mínimo, los participantes en la investigación deben recibir información durante el proceso de consentimiento respecto del uso o usos de los bioespecímenes tomados de ellos, incluyendo:

- Si es posible participar en la investigación sin que se tomen bioespecímenes. Quién tendrá acceso
- y control sobre los bioespecímenes
- Donde serán analizados y almacenados los bioespecímenes
- Cómo se usarán los bioespecímenes del estudio actual
- Qué posibles usos adicionales se harán de los bioespecímenes (por ejemplo, estudios futuros, uso comercial) y si los participantes tendrán que volver a dar su consentimiento o podrán optar por no participar en esos usos futuros
- Si es probable que los posibles beneficios de la investigación con los bioespecímenes se compartan con los participantes o las comunidades locales
- Si se informará a los participantes sobre las condiciones de salud o la información pertinente para la salud (por ejemplo, las vulnerabilidades genéticas) que podrían observarse en los análisis de los bioespecímenes
- Si la información de identificación de los participantes o los enlaces a su información de identificación (es decir, los códigos) se mantendrán con los bioespecímenes

La Regla Común revisada establece que "se permite un consentimiento amplio para el almacenamiento, el mantenimiento y los usos secundarios a la investigación de información privada identificable o bioespecímenes identificables... como alternativa a los requisitos de consentimiento informado [habituales]" pero si se utiliza este enfoque se aplican disposiciones adicionales (45 CFR 46.116.d). A pesar de ello, las comunidades locales pueden ser reacias a permitir la recolección, el almacenamiento y el análisis de tejido humano, en parte debido a los rumores sobre lo que se hace con los bioespecímenes cuando se exportan y analizan en un lugar distante o en un país extranjero. Por ello, el consentimiento amplio puede ser más o menos apropiado en algunos entornos en comparación con otros. En los entornos en los que se considere apropiado un consentimiento amplio, los investigadores deben aplicar las mejores prácticas para obtenerlo (Sugarman 2017, Cheah et al. 2018).

Cuando los participantes opten por que no se utilicen sus bioespecímenes en el futuro, los equipos de investigación deben honrar tales peticiones recuperando y destruyendo estos bioespecímenes y documentando estas acciones.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 7. COMO ENCARAR LAS VULNERABILIDADES

Los investigadores de prevención del VIH deben evaluar, monitorear y responder a los factores sociales, culturales y de todo tipo que pueden exponer a los participantes a riesgos mayores.

- ◆ *Estatus:* Obligación ética
- ◆ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Equipo de estudio e investigadores

En lugar de calificar a grupos enteros de personas como vulnerables, la vulnerabilidad se caracteriza mejor en términos de factores o condiciones específicas que ponen en mayor riesgo la salud y el bienestar de las personas en su vida cotidiana. Es decir, hay factores específicos que pueden hacer vulnerables a las personas (Luna 2009, CIOMS 2016), entre ellos: la edad o el nivel de madurez; la penalización; la discriminación; la desigualdad de género; la orientación sexual y la identidad de género; la situación migratoria; los servicios de salud locales inadecuados; el nivel de educación, la educación en materia de salud reproductiva o la educación sobre el VIH/SIDA; la inestabilidad política; la opresión política; la pobreza; y la estigmatización. Además, algunos de estos factores pueden agravarse entre sí (Luna 2019).

Los investigadores de la prevención del VIH deben identificar y evaluar los principales factores de vulnerabilidad que prevalecen en la comunidad en la que se planifica la investigación. Rectificar totalmente estos factores está fuera del alcance de la mayoría de las investigaciones, pero los investigadores deben evitar explotar o exacerbar los factores de vulnerabilidad existentes y tratar de reducirlos al mínimo cuando sea factible y apropiado (Luna 2019). Por ejemplo, los investigadores pueden optar por realizar las actividades de reclutamiento y las visitas de estudio lejos de las zonas de gran visibilidad, como clínicas u hospitales, para mitigar la posible estigmatización de los participantes. También pueden realizar actividades de concientización en la comunidad local para reducir el estigma del VIH. Algunos factores particularmente pertinentes asociados con la vulnerabilidad en la investigación de la prevención del VIH son la pobreza, la desigualdad social, la estigmatización y la discriminación; cada uno de ellos se describe a continuación con más detalle.

Pobreza

La pobreza puede aumentar la vulnerabilidad de los participantes en las investigaciones sobre la prevención del VIH. Por ejemplo, algunos participantes (como los que se dedican al trabajo sexual) pueden renunciar a elementos del paquete estándar de prevención, como el uso de preservativos, para asegurarse mayores ingresos mientras se colocan en mayor riesgo de infectarse. Otros participantes pueden arriesgarse a sufrir graves efectos secundarios de la medicación, en parte debido a una nutrición inadecuada como consecuencia de la pobreza. Es probable que los participantes económicamente desfavorecidos también tengan necesidades de atención auxiliar (véase el Punto de Orientación 10).

Desigualdad social

El hecho de formar parte de un grupo de baja condición social en algunas sociedades —como las personas que consumen drogas (PWUD), los hombres que tienen sexo con hombres (MSM), los transexuales, los trabajadores del sexo, las personas sin hogar, los analfabetos, los migrantes o los inmigrantes indocumentados— puede afectar considerablemente la participación de una persona en las investigaciones sobre la prevención del VIH y la forma en que lo haga. La baja condición social puede dificultar el acceso a ciertos grupos, lo que puede plantear importantes problemas de reclutamiento y retención. La baja condición social puede hacer que los posibles participantes se muestren reacios a participar en la investigación de la prevención del VIH.

Dada la alta prevalencia de la desigualdad entre géneros en todo el mundo, y la feminización de la epidemia de VIH a nivel mundial, la inclusión de mujeres en las investigaciones sobre la prevención del VIH es necesaria y un desafío ético. Las mujeres pueden enfrentarse a obstáculos prácticos para participar en la investigación, dado que a menudo se ven desproporcionadamente agobiadas por el cuidado de los niños, los enfermos o los ancianos. El reclutamiento de mujeres en estudios de investigación en los que se les exige que utilicen anticonceptivos puede ser difícil cuando se atribuye un alto valor cultural a la fertilidad y la procreación. Las mujeres participantes pueden ser potencialmente vulnerables a los daños sociales, como ser acusadas de infidelidad por sus parejas y ser objeto de abuso por parte de sus parejas o familias.

En consecuencia, los equipos de investigación deben tener especial cuidado en considerar la posible desigualdad social de las participantes femeninas, por ejemplo, durante los contactos relacionados con los estudios en sus hogares o cuando les proporcionen información relacionada con los estudios, y tomar disposiciones para el apoyo al cuidado de los niños y el transporte, cuando proceda.

Estigmatización

Algunas personas (como los consumidores de drogas inyectables, los hombres que tienen sexo con hombres, los transexuales y los profesionales del sexo) adoptan conductas que pueden ser consideradas por otros como violaciones de las normas morales, religiosas o legales y que, por lo tanto, son objeto de una fuerte desaprobación o de que muchos sectores de la sociedad los castiguen o dañen activamente. Esas personas pueden ser objeto de abusos policiales, humillaciones en la comunidad, descuido por parte de los trabajadores de la salud o prejuicios por parte de los servicios sociales o los organismos gubernamentales. También es posible que se enfrenten al estigma y al abuso dentro de sus propias familias. En consecuencia, reclutarlos para investigaciones de prevención del VIH puede aumentar el potencial de daños sociales si se los identifica como "en riesgo de contraer el VIH".

Al reclutar grupos que se sabe son estigmatizados, los investigadores deben integrar a sus estudios propuestas para la reducción del estigma. Esto podría incluir: recabar información con investigación formativa para identificar los tipos de estigma que prevalecen en la comunidad (como el rechazo y la exclusión física de las personas de sus hogares familiares, o comúnmente marcar de manera denigrante a aquellas personas que viven con VIH/SIDA); concientizar acerca del estigma a las personas que implementarán la investigación, tal como el personal del estudio, los clínicos locales, el personal de enfermería y los trabajadores de campo; tener en cuenta el idioma (especialmente en la traducción local) utilizado para describir el estudio y la población del estudio en los documentos

para reclutar, los formularios de consentimiento y las hojas de datos; realizar actividades de participación comunitaria dedicadas en parte a la reducción del estigma; garantizar que el entorno de la investigación constituya un "espacio seguro" privado y confidencial en el que los participantes puedan compartir sus experiencias y preocupaciones personales; y recabar y analizar datos sobre los daños sociales.

Desafíos para proteger a las poblaciones vulnerables en la investigación

En muchos entornos, las personas que se inyectan drogas (PWID) están tan estigmatizadas que puede ser difícil protegerlas cuando se inscriben en los estudios sobre la prevención del VIH. Los gobiernos, las autoridades policiales locales y muchos miembros de la comunidad suelen considerar a las personas que se inyectan drogas como delincuentes, por lo que podría desalentarse incluirlos en la investigación. Cuando se realiza la investigación, los gobiernos pueden monitorear a los participantes; la policía local puede tener los nombres de todos los participantes y observarlos al entrar y salir de la clínica. En ese contexto político y social, las protecciones estándar de confidencialidad para estos participantes en los estudios no son suficientes, por lo que los investigadores deben identificar ideas adicionales para la reducción de riesgos en esta población. Esto puede significar educar a la policía sobre los estudios propuestos para reducir al mínimo los riesgos para los participantes y elaborar e implementar otros planes de mitigación de riesgos (Sugarman y otros 2014, Sugarman y otros 2018). Por el contrario, si no es posible reducir al mínimo los riesgos, tal vez no sea apropiado realizar la investigación en ese lugar.

Discriminación

En algunos entornos, las personas que viven con VIH pueden gozar de los mismos derechos, protecciones y prestaciones sociales que aquellas no infectadas; sin embargo, en otros lugares pueden encontrar obstáculos para obtener o conservar un empleo, atención médica o representación legal. Cuando una persona participa en un estudio de prevención del VIH, puede ser erróneamente considerada como seropositiva y enfrentar discriminación por esa razón.

Los investigadores deben explorar formas de reducir al mínimo posible la discriminación por participar en el estudio de prevención del VIH, aunando esfuerzos y compartiendo información con grupos locales de derechos humanos y organizaciones de la sociedad civil que se dedican a proteger a las personas que viven con el VIH, así como consultando con tales grupos y organizaciones acerca de cómo obtener protecciones para los participantes e incorporarlas al protocolo de investigación, la preparación del lugar y los SOPs

(Procedimientos Operativos Estándar), según proceda (véase Punto de Orientación 3).

PUNTO DE ORIENTACIÓN 8. REVISIÓN ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Los comités independientes de revisión ética en los países anfitriones deben revisar los ensayos sobre la prevención del VIH.

- ♦ *Estatus:* Obligación ética
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Patrocinador, investigadores, sitios de investigación y comités de revisión ética

Los documentos internacionales de guía ética coinciden en la necesidad de una revisión ética independiente de la investigación, pero difieren en cuanto a si los protocolos de investigación deben someterse a una revisión ética en las localidades donde se realizará la investigación. La Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2013) actual y las guías del CIOMS (CIOMS 2016) establecen que los protocolos de investigación deben ser revisados por un organismo ético independiente, pero no especifican si esta revisión debe ser local. En cambio, en el documento del ONUSIDA *Consideraciones éticas en los ensayos biomédicos de prevención del VIH* (ONUSIDA/OMS 2012) se afirma que no es ético realizar investigaciones sobre la prevención del VIH si no hay una revisión local adecuada, aunque el protocolo haya sido revisado y aprobado en otro lugar.

A pesar de la falta de requisitos específicos en algunos documentos de orientación ética, la naturaleza de la mayor parte de los estudios sobre prevención del VIH exige la necesidad de aprobación de un organismo local de revisión de ética. Los IRBs/RECs locales pueden tener una mejor apreciación del contexto del estudio, las posibles vulnerabilidades de los miembros interesados de la comunidad y los participantes, y los riesgos y beneficios relacionados con el estudio, dadas las normas culturales y las realidades sociales locales.

Todos los IRBs/RECs deben ser por lo menos independientes, tener miembros de diversas profesiones y géneros, e incluir miembros no institucionales. En los casos en que exista un IRB/REC local o un órgano de revisión ética similar pero de capacidad limitada, se deben adoptar iniciativas para aumentar la capacidad de análisis ético antes de que comience la investigación. Esto podría incluir asegurar que el comité tenga acceso a capacitación o materiales relevantes, como documentos de referencia sobre la investigación de prevención del VIH. Dados los posibles conflictos de intereses cuando los investigadores que realizan los estudios ayudan a entrenar al comité que les hará la revisión, sería prudente hacer participar a otros en esos esfuerzos de capacitación. Independientemente de ello, estos esfuerzos se deben diseñar y llevar a cabo como iniciativas colaborativas en asociación con el IRB/REC local.

Sin embargo, en algunos casos, como en los estudios en múltiples centros con poblaciones similares, puede ser ventajoso no realizar una revisión ética en cada centro a fin de evitar la duplicación de procedimientos, cargas burocráticas excesivas y variaciones poco útiles entre las determinaciones de los IRBs/RECs en diferentes centros que resultan no de las diferencias en los contextos locales sino

más bien de factores idiosincrásicos. Cabe señalar que la Regla Común revisada de los Estados Unidos establece que "toda institución ubicada en los Estados Unidos dedicada a la investigación colaborativa debe contar con la aprobación de una Junta Única de Revisión Institucional [sIRB] para la parte de la investigación que se lleve a cabo en los Estados Unidos" (45 CFR 46.114.b.1). El NIH también ha publicado directrices que ordenan el uso de las IRBs para los estudios multicéntricos que financia. En esos casos, debe hacerse un gran esfuerzo para asegurar que la sIRB obtenga y considere, en su revisión, conocimientos apropiados del contexto local.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 9. ESTÁNDAR DE PREVENCIÓN

Los investigadores de prevención del VIH deben asociarse con los interesados claves para ofrecer a todos los participantes un paquete de servicios de prevención eficaces, completos y sostenibles.

- ♦ *Estatus:* Obligación ética (suministro de un paquete de prevención) y aspiración ética (contenido del paquete de prevención)
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Equipo de estudio y patrocinadores

El estándar de prevención se refiere al conjunto de servicios e intervenciones disponibles para ayudar a reducir el riesgo de infección por el VIH. El principio de beneficencia obliga a los investigadores y patrocinadores a reducir al mínimo los riesgos para los participantes en los ensayos de prevención del VIH, lo que significa que los participantes deben tener acceso a medios eficaces para reducir al mínimo su riesgo de contraer el VIH durante la investigación. Estos medios considerados en su conjunto se denominan a veces "paquete de prevención".

Determinar el contenido del paquete de prevención puede presentar retos prácticos y éticos. Algunas orientaciones indican que el paquete de prevención debe incluir el asesoramiento adecuado y todos los métodos de reducción del riesgo de VIH "de última generación" (ONUSIDA/OMS 2012), sin embargo, esto puede ser inviable en la práctica. Por ejemplo, en algunas comunidades puede considerarse inapropiado incluir la circuncisión masculina en un paquete de prevención debido a fuertes objeciones religiosas y culturales. En algunos países puede ser ilegal proporcionar ciertos métodos de prevención, como el intercambio de jeringas. Además, exigir que se proporcionen a los participantes todos los métodos de prevención "más avanzados" es posiblemente anacrónico, dado que en la actualidad existen muchos medios conocidos y eficaces para prevenir la infección por el VIH; y es posible que una persona no necesite todos esos métodos para prevenir la infección. Además, hay algunas consideraciones más amplias relacionadas con la oferta de una amplia gama de métodos de prevención del VIH a los participantes. En primer lugar, cuando estos métodos no están generalmente al alcance de los que no participan en la comunidad, habría una posibilidad preocupante de que se induzca indebidamente a participar. En segundo lugar, un paquete de prevención muy sólido podría potencialmente afectar la capacidad de un estudio para detectar los efectos de la modalidad experimental, lo cual menoscaba la validez científica y el valor social de la investigación.

Los investigadores deben adoptar un enfoque frente al estándar de prevención que sea pragmático y que tenga en cuenta el contexto, pero que también aspire a más. Un enfoque aspiracional pero pragmático se sustenta en los principios éticos de la beneficencia y la justicia. Las condiciones necesarias para que una modalidad se incluya en el conjunto de medidas de prevención es que sea 1) conocida como un **medio eficaz de prevención** de la transmisión del VIH; 2) **prácticamente alcanzable** como estándar en el entorno local; y 3) **razonablemente accesible** para las personas con riesgo de infección por el VIH que deseen utilizarla.

Aunque estas condiciones son necesarias para determinar el estándar de prevención, no son suficientes para justificar su inclusión. El estándar de prevención ofrecido a los participantes no debería ser tan radicalmente superior al disponible para los no participantes en la comunidad circundante como para hacer inviable su integración en los servicios locales. Al mismo tiempo, el estándar de prevención no debe reproducir los servicios de prevención de calidad inferior en la comunidad. Si el estándar de prevención de un estudio se basa en la falta de recursos locales o en políticas o legislación problemáticas, los investigadores deben considerar cuidadosamente si la investigación refuerza de manera inapropiada un statu quo inadecuado y modificable,

Medios eficaces de prevención se refiere a las intervenciones para las que existen buenas pruebas de eficacia y no existe una base razonable para cuestionar la eficacia del método en el ámbito de la investigación local. Los investigadores tienen la responsabilidad de mantenerse al día con la nueva información y los avances en la investigación de la prevención del VIH que puedan ser relevantes para el estándar de prevención en un estudio determinado y hacer modificaciones cuando sea apropiado.

Prácticamente alcanzable significa que los servicios podrían ser razonablemente implementados y sostenidos en la comunidad independientemente de los recursos e infraestructura requeridos para la realización de la investigación. Ello no excluye la posibilidad de mejorar el estándar de atención local existente, pero requiere que esas mejoras cumplan con los requisitos de un estudio concreto, por ejemplo, los procedimientos de laboratorio necesarios para la confirmación de las mediciones de los resultados. Además, esos servicios no deben socavar otros servicios existentes en la comunidad, por ejemplo, exigiendo que se desvíen recursos limitados para prestar los nuevos servicios.

Razonablemente accesible indica que los servicios son gratuitos o a un costo asequible para los participantes en la investigación, y que pueden ser implementados de manera segura y legal dentro de la comunidad de participantes en la investigación. Si bien es preferible ofrecer todos los aspectos de los servicios preventivos en el lugar de la investigación, en general se acepta que algunos de esos servicios se presten mediante la derivación a una entidad que cumpla esos criterios de accesibilidad, si la prestación directa de los servicios sobrepasa de manera crítica la capacidad del personal de investigación, o si el servicio requiere conocimientos o aptitudes especializadas que van más allá de lo razonablemente necesario para la realización de la investigación.

que tal vez sea necesario equilibrar con el potencial de la investigación para demostrar de manera convincente el impacto superior de un enfoque preventivo en comparación con los estándares comunitarios actuales de prevención.

Todo protocolo de investigación de prevención del VIH debería considerar explícitamente —como paquete mínimo— asegurar el acceso al asesoramiento y las pruebas voluntarias del VIH, asesoramiento para la reducción del riesgo de VIH e ITS, preservativos masculinos y femeninos, y los métodos biomédicos de prevención establecidos (por ejemplo, la PrEP oral) a los participantes. En las investigaciones con personas que se inyectan drogas, debe considerarse también el asesoramiento para la reducción de riesgos relacionados con el uso de sustancias y el acceso a agujas y jeringas estériles. Al determinar los componentes del conjunto de medidas de prevención, es esencial asegurarse de que se ajusta a las políticas y reglamentaciones locales (por ejemplo, si se trata de un medicamento utilizado para la PrEP registrado para su uso dentro de la jurisdicción).

Independientemente de ello, cuando estas opciones preventivas básicas no se incluyan en el conjunto de medidas de prevención o en un brazo de comparación de un ensayo, las razones para no hacerlo deben justificarse explícitamente. Por otra parte, más allá de estas opciones básicas, cada centro y equipo de estudio puede determinar los servicios adicionales que se deben proporcionar.

Por supuesto, existe un continuo de cómo los componentes del conjunto de servicios de prevención pueden aplicarse entre diferentes países, regiones o clínicas en el mismo protocolo de investigación. Por ejemplo, los investigadores deben considerar si deben:

- proporcionar información sobre la eficacia conocida del método
- promoverlo activamente como parte del proceso de asesoramiento
- proporcionar mecanismos de derivación a los servicios del sistema local de atención de la salud, o
- suministrar directamente el servicio a los participantes.

Los investigadores deberían consultar más ampliamente a los interesados de la comunidad y a las partes interesadas pertinentes, para abordar la cuestión del estándar

Uso de la PrEP en ensayos clínicos de prevención

Tras la aprobación de FTC/TDF PrEP, la HPTN ha iniciado estudios de Prevención mediada por anticuerpos (AMP) [NCT02716675; NCT02568215] que están evaluando la viabilidad, seguridad y eficacia de la inmunización pasiva con el anticuerpo monoclonal VRC01 en ensayos que incluyen un brazo de control con placebo. Estos ensayos de fase 2b no tienen por objeto otorgar licencias, sino más bien 1) informar el campo de la investigación de la vacuna y 2) comprobar si los anticuerpos monoclonales son un concepto prometedor para futuros productos que los incluyan (por ejemplo, de doble uso, de acción más prolongada o más potentes). Un estudio incluye a MSM en las Américas y otras mujeres en el África subsahariana. En estos ensayos en múltiples centros, se permitió a cualquier participante utilizar la PrEP FTC/TDF, aunque se proyectó que ese uso sería bajo en algunos sitios y no estaría disponible en otros. La inscripción en el estudio fue rápida y la retención fue excelente. El uso de la PrEP osciló entre el 0% en algunos sitios y el 50% en otros. La disponibilidad de la PrEP añade complejidad a la interpretación de los resultados de los estudios, aunque no se espera que afecte negativamente a los resultados generales.

de prevención. Los investigadores deben determinar qué servicios de prevención están a disposición de la comunidad local y si (y en qué medida) el conjunto de medidas de prevención que se ofrece en la investigación excede el estándar de atención de prevención local.

La prestación de servicios de prevención en la comunidad local puede cambiar en el curso de un ensayo; por consiguiente, los investigadores deben reevaluar periódicamente los estándares locales en comparación con el conjunto de medidas de prevención que ofrece la investigación.

Los investigadores también deberían servir de recursos a los activistas del país anfitrión que tratan de modificar políticas o leyes locales que impiden el uso de métodos de prevención basados en pruebas, por ejemplo, el intercambio de agujas de inyección estériles (Lancaster y otros, 2018). Los investigadores deben participar en la promoción de mejores programas de prevención en la comunidad antes o junto con la inversión de recursos en el estudio de métodos alternativos.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 10. ESTÁNDARES DE ATENCIÓN Y TRATAMIENTO

Los investigadores de prevención del VIH deben esforzarse por ofrecer a los participantes atención y tratamiento que exceda los estándares de servicios médicos locales pero que no influyan indebidamente a participar en la investigación.

- ◆ ***Estatus:*** Obligación ética (establecimiento de estándares de atención y tratamiento) y aspiración ética (contenido de los estándares)
- ◆ ***Responsable y obligado a rendir cuentas:*** Investigadores y equipo de estudio

Estándares de atención y tratamiento se refiere al conjunto de servicios que el participante puede esperar recibir en términos de atención o tratamiento médico. Los investigadores de prevención del VIH deben conocer los estándares de atención vigentes en la comunidad local, prestar como mínimo servicios de atención igualmente adecuados y tratar de mejorar los estándares de atención tanto dentro como fuera del estudio de investigación, especialmente si los estándares locales son bajos. Al igual que los estándares de prevención, los estándares de atención y tratamiento deben ser alcanzables desde el punto de vista práctico.

Hay diferentes dominios de atención a considerar:

- ◆ Atención proporcionada por razones relacionadas con el estudio ("Atención directa")
 - Atención y tratamiento proporcionados a los participantes por motivos relacionados con el estudio.
 - Atención y tratamiento de los daños relacionados con la investigación

- ♦ Atención prestada por razones no relacionadas con el estudio ("Atención Auxiliar")
 - Atención y tratamiento proporcionado por razones 'no científicas' a los participantes
 - Atención y tratamiento para aquellos evaluados para la investigación que no cumplen con los criterios de inclusión en el estudio debido a una condición médica (como la infección por VIH)

Atención y tratamiento proporcionados por razones relacionadas con el estudio (Atención Directa)

Atención y tratamiento proporcionados a los participantes por razones relacionadas con el estudio

Los participantes inscritos tendrán necesariamente acceso a la atención que se proporciona por razones relacionadas con el estudio. En un estudio de prevención del VIH, esto podría incluir la vigilancia para determinar los efectos de la intervención experimental y proporcionar acceso a anticonceptivos, cuando haya que prevenir el embarazo debido a la exposición a una intervención de investigación que pudiera ser perjudicial para el feto.

La atención que se ha de prestar como parte del estudio debe determinarse en consulta con los interesados pertinentes. Los investigadores deben expresar claramente en el protocolo de estudio y en el proceso de consentimiento el conjunto de la atención y tratamientos que recibirán los participantes en el estudio.

Atención y tratamiento de los daños relacionados con la investigación

En ocasiones, los participantes pueden resultar perjudicados como resultado de una investigación que requiere tratamiento. Los documentos de orientación internacionales (por ejemplo, el CIOMS 2016, la directriz 14), así como algunas políticas nacionales, recomiendan o exigen que los participantes reciban una compensación por lesiones relacionadas con la investigación. Sin embargo, algunos patrocinadores, como los NIH, tienen prohibido utilizar fondos para tales fines. La compensación por lesiones a veces puede manejarse a nivel del centro mediante arreglos con las instituciones que realizan la investigación. En algunos casos, los fondos pueden utilizarse para adquirir un seguro que cubra la compensación por lesiones, cuando las reglamentaciones nacionales del país anfitrión exijan que se aplique esta disposición. Independientemente de ello, los investigadores deben identificar oportunidades, a través de patrocinadores o de otra manera, para establecer un mecanismo para proporcionar atención y tratamiento a los participantes por los daños relacionados con la investigación.

En particular, las personas que se infectan con el VIH en un estudio de prevención del VIH deben recibir tratamiento. Más allá de las obligaciones de beneficencia, hay diferentes maneras de defender ese derecho. Algunos sostienen, como cuestión de justicia recíproca, que los participantes deben recibir tratamiento a cambio de sus contribuciones a la investigación. Otros sostienen que el tratamiento debe proporcionarse para evitar el doble estándar ético en la investigación de colaboración internacional, porque los participantes en los ensayos de prevención del VIH en los países ricos en recursos tienen habitualmente acceso al tratamiento antirretroviral. En consecuencia, los investigadores deben asociarse con los proveedores de atención y los organismos gubernamentales e internacionales para garantizar el acceso y la vinculación a un tratamiento de alta calidad, incluida la terapia antirretroviral, para los participantes que seroconviertan durante los ensayos de investigación de la prevención del VIH.

No obstante, el proceso de consentimiento debe describir la naturaleza de la compensación y si se dispone de atención para los daños relacionados con la investigación que puedan producirse durante la realización del estudio. Se debe declarar explícitamente cuando no se ofrezca una compensación por lesiones.

Atención y tratamiento proporcionados por razones no relacionadas con el estudio (Atención Auxiliar)

Para los participantes

La atención auxiliar se ha definido como la atención prestada a los participantes, no necesaria para que un estudio sea científicamente válido, para garantizar la seguridad de un estudio o para compensar por lesiones relacionadas con la investigación (Richardson y Belsky 2004). El monitoreo de las interacciones de los medicamentos o la atención de las reacciones adversas a un medicamento en estudio no son cuidados auxiliares. Por el contrario, el seguimiento de los diagnósticos encontrados por las pruebas de estudio pero no relacionados con los objetivos del estudio sería una atención auxiliar. La prestación de atención auxiliar a los participantes puede reforzar la confianza entre los investigadores y los participantes, pero también puede aumentar las desigualdades en el acceso a la atención de la salud entre los participantes y los no participantes de la misma comunidad. Las preguntas sobre la atención auxiliar tienden a surgir con frecuencia en la realización de investigaciones en entornos de escasos recursos con infraestructuras de atención de la salud débiles (Jacobson y otros, 2016). Sin embargo, esas cuestiones también se plantean en los entornos con abundancia de recursos, en los que puede haber servicios inadecuados para determinadas condiciones. Por ejemplo, en la investigación de la prevención del VIH es habitual que surjan preguntas sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C o sobre tratamientos hormonales para los transexuales.

Las cuatro "P" (en inglés) de las obligaciones de atención auxiliar para los investigadores son: deber positivo, planificación, asociación y medidas pragmáticas (Participantes en el Taller de la Universidad de Georgetown sobre las obligaciones de atención auxiliar de investigadores médicos que trabajan en países en desarrollo, 2008). El deber positivo refleja la obligación moral de proporcionar alguna atención auxiliar a los participantes en el estudio. La planificación incluye la elaboración de planes, tanto en general como para cada protocolo, para cumplir las obligaciones de atención secundaria que cabe esperar que surjan. La asociación implica la elaboración de planes de atención auxiliar en diálogo y asociación con la comunidad anfitriona, de manera que se mantenga una interacción respetuosa, se evite el desplazamiento o la perturbación de estructuras locales de atención de la salud y se represente a la población de posibles participantes en el estudio. Las disposiciones prácticas se refieren a la adopción de medidas prácticas definidas para cumplir las obligaciones de atención auxiliar.

Por consiguiente, los investigadores deben realizar consultas comunitarias previas a la investigación y evaluaciones sistemáticas para revelar las condiciones sanitarias prevalentes en la población local, a fin de prever al menos algunas de las necesidades de atención auxiliar de los participantes en el estudio. Cuáles de estas necesidades deben atenderse si surgen durante la ejecución de la investigación, y cuáles no, depende de una variedad de factores (Richardson 2007) que deben determinarse en contextos particulares. Sin embargo, a medida que se planifica la investigación, los investigadores deben asociarse con los principales interesados para consensuar estándares para la prestación o la derivación de la atención auxiliar y adoptar medidas pragmáticas para cumplirlos (Merritt y otros, 2015).

Para las personas que son eliminadas de la investigación

Los procedimientos de evaluación de los posibles participantes en la investigación de prevención del VIH pueden identificar problemas médicos que anteriormente no se habían detectado. Richardson ofrece un marco conceptual para evaluar el rigor de las obligaciones de los investigadores de garantizar el acceso a la atención médica para las personas que se someten a pruebas de evaluación para la investigación, pero que no terminan siendo inscriptas (Richardson 2007). Según este marco, el grado en que los investigadores están obligados a prestar atención depende de cinco factores: 1) la vulnerabilidad de los participantes (cuán grave sería la situación de la persona si no recibiera ayuda); 2) el grado de dependencia de los participantes respecto de los investigadores (si carecen de otras fuentes de posible ayuda); 3) los riesgos o cargas no compensados de los participantes; 4) la profundidad (intensidad y duración) de la relación de los participantes con los investigadores; y 5) el costo que supone para los investigadores la prestación de la atención pertinente.

En el caso de las personas que se evalúan para participar en un ensayo de prevención del VIH y que quedan fuera por tener VIH: es poco probable que dichas personas hayan asumido riesgos y cargas importantes relacionados con los procedimientos de evaluación y que los investigadores hayan formado una relación larga o intensa con los candidatos; y los costos de ofrecer atención y tratamiento de alta calidad (en particular en los entornos de alta prevalencia del VIH) podrían ser considerables. Dado que aquellos que quedan fuera del estudio necesitarán atención y tratamiento para el VIH, y que las alternativas de atención pueden ser inadecuadas, los investigadores deben tratar esta situación proactivamente planeando cuidadosamente y en colaboración con las partes interesadas, en particular las instituciones de salud, para encontrar soluciones equitativas y sostenibles (Participantes en el Taller de la Universidad de Georgetown sobre las obligaciones de atención auxiliar de los investigadores médicos que trabajan en países en desarrollo, 2008).

PUNTO DE ORIENTACIÓN 11. MONITOREO INDEPENDIENTE DE DATOS Y SEGURIDAD

Los investigadores y patrocinadores de la prevención del VIH deben velar por que se establezcan mecanismos apropiados para obtener datos independientes y monitorear la seguridad.

- ♦ ***Estatus:*** Obligación ética
- ♦ ***Responsable y obligado a rendir cuentas:*** Patrocinadores, investigadores y equipos de estudio

A fin de ayudar a garantizar la seguridad de los participantes en las investigaciones, la integridad de un ensayo y proteger los intereses de quienes están fuera del ensayo, es necesario contar con un plan de monitoreo de datos y de seguridad para todas las investigaciones. Estos planes varían según la fase y la complejidad de cada proyecto de investigación. Por ejemplo, en un ensayo de fase temprana en un solo lugar, el enfoque puede significar la participación de un pequeño equipo que cuente con la experiencia adecuada para evaluar incidentes y datos emergentes, mientras que en un ensayo aleatorio multicéntrico, de fase III, probablemente se necesitaría una Junta independiente de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB). Además, en muchos ensayos es normal establecer inicialmente reglas para interrumpir el estudio que pueden ser activadas a medida que surgen los datos.

Los DSMB (también conocidos como Comités de Monitoreo de Datos) son comités asesores del patrocinador de la investigación que se utilizan especialmente para ensayos clínicos multicéntricos de etapas más avanzadas que conllevan un riesgo significativo. El DSMB suele revisar los datos sobre seguridad y eficacia que pueden develarse en caso necesario para una interpretación precisa. Como tal, un DSMB puede determinar si la intervención del estudio ha resultado en general en un daño o beneficio o si un ensayo clínico ya no podrá lograr resultados informativos si continúa ("futilidad") y, por lo tanto, puede recomendar modificaciones o detener el ensayo según corresponda. El DSMB debe operar de forma independiente de los patrocinadores e investigadores del ensayo y cumple con una serie de funciones clave:

- Monitoreo interno y externo del estudio para asegurar la validez de los datos, incluida la reevaluación de los supuestos en que se basan los cálculos del tamaño de la muestra y la duración del estudio
- Determinar si los análisis provisionales justifican la terminación temprana del estudio por razones de futilidad o pérdida de equilibrio clínico
- Evaluar nuevos problemas de seguridad imprevistos, como un número significativo de eventos adversos graves e inesperados que pueden estar relacionados con la intervención
- Evaluar la información externa de otros estudios que puedan requerir la modificación o terminación del estudio que se está monitoreando.

Los miembros del DSMB reflejan las disciplinas y especialidades médicas necesarias para interpretar los datos de los ensayos que monitorean. Esto incluye bioestadísticos, clínicos con conocimiento del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en estudio, representantes de la comunidad y, a veces, personas con experiencia sobre ética.

Cuando el DSMB está supervisando un estudio, debe haber un plan específico que incluya preparativos para manejar la información que surge de estas revisiones. El plan debe detallar la forma en que la información y las recomendaciones del DSMB se distribuirán internamente entre los miembros del equipo de investigación y externamente con los comités de revisión ética, los participantes en la investigación y las comunidades, según corresponda. Las IRBs son responsables de monitorear las investigaciones en curso con sujetos humanos. Por consiguiente, se debe notificar a los IRBs/RECs locales responsables el resultado de todas las revisiones del DSMB, aunque no se recomienden cambios importantes, a fin de documentar que el monitoreo de datos y de la seguridad se está realizando según lo previsto.

Si se produce una terminación anticipada o si hay modificaciones importantes recomendadas por un DSMB, estos hallazgos también deben ser comunicados de manera comprensible y oportuna a los IRBs/RECs locales y a las comunidades donde se realiza la investigación. En algunos casos, como la finalización anticipada de los ensayos de circuncisión masculina en África, el DSMB puede recomendar a los investigadores y a los participantes que se revelen los resultados provisionales de un estudio cuando se considere que ello redundará en beneficio de los participantes.

Cuestiones especiales en el seguimiento de los daños sociales en estudios de prevención del VIH

Dada la posibilidad de que se produzcan daños sociales por la participación en ensayos de prevención del VIH, los investigadores, los patrocinadores, los IRBs/RECs y los DSMBs deben determinar si un estudio en particular debe incluir mecanismos de notificación y monitoreo de daños sociales. Tal vez sea posible identificar los daños involuntarios relacionados con la participación preguntando explícitamente a los participantes sobre estos daños sociales en las visitas de estudio periódicas (Sugarman y otros 2014, Sugarman y otros 2018), de modo que se puedan adoptar medidas para reducir tales daños al mínimo y proteger a los participantes.

Desafíos del DSMB debido a PrEP

La tarea de análisis provisional del DSMB se hace particularmente difícil con el uso de PrEP oral entre los participantes, ya que se sabe que PrEP reduce la tasa de incidencia del VIH si se utiliza con alta adhesión. Las características del ensayo (incluido reclutamiento y retención) que se usan para planificar podrían ser muy diferentes dependiendo de la mayor o menor adhesión a PrEP, información que quizás el DSMB conoce, pero no el equipo del estudio. Como tal, la responsabilidad de interpretar los resultados que surgen de los ensayos y de proteger a los participantes y la integridad científica del estudio depende en gran medida de los encargados de esta función de supervisión.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 12. DIVULGACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los investigadores de prevención del VIH deben planificar la comunicación de los resultados de las investigaciones al público científico, así como también a los participantes, las comunidades afectadas y las otras partes interesadas, para promover comprensión y confianza.

- ♦ *Estatus:* Obligación ética
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* El equipo de estudio, el patrocinador, los investigadores y los representantes de la comunidad

Los investigadores tienen la obligación ética de difundir oportunamente los resultados de las investigaciones no sólo al público científico sino también a los participantes y a sus comunidades. Los participantes y los interesados de la comunidad tienen derecho a conocer los resultados, en el momento oportuno, de las investigaciones que su participación hizo posible.

Comunicaciones científicas e intercambio de datos

Las comunicaciones científicas revisadas por pares en reuniones y revistas proporcionan un medio de asegurar la exactitud de los hallazgos científicos. Además, cada vez se requieren más planes de acceso a los datos como requisito previo para la aprobación y publicación de los estudios. Esto ha sido impulsado en gran medida por los editores de revistas médicas y los requisitos reglamentarios impuestos por la Agencia Europea de Medicamentos. El acceso por parte de terceros investigadores a datos primarios no identificados tiene por objeto promover la reproducibilidad de los resultados de las investigaciones y, por consiguiente, beneficiar a la comunidad científica y a la sociedad en general (Boué y otros, 2018). Además de los datos en bruto, el intercambio de datos puede incluir documentación sobre los metadatos, así como herramientas para facilitar la accesibilidad a los conjuntos de datos. Los posibles beneficios éticos y científicos del intercambio de datos incluyen también la posibilidad de generar conocimientos nuevos, valiosos y accesibles al público.

En consecuencia, los investigadores deberían incorporar planes para el acceso de terceros a los datos no identificados en los protocolos de investigación y los procesos de consentimiento informado.

Resultados de la investigación individual

En muchos entornos de investigación, los investigadores comparten con los participantes los resultados de las pruebas de investigación relacionadas con la salud cuando esos resultados tengan posibles consecuencias para la misma. Sin embargo, los protocolos y formularios de consentimiento no siempre han sido claros en cuanto a si se proporcionará esa información a los participantes en la investigación y cuándo se hará. A la luz de la tensión que existe entre el respeto de los intereses y deseos de los participantes, la responsabilidad de proteger a los participantes de resultados cuestionables y potencialmente inexactos, y la preservación de la integridad de un ensayo, un informe de la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos (NASEM) ofreció un conjunto de

recomendaciones que se inclinan más hacia la transparencia con los participantes y se alejan de las reglamentaciones a veces contradictorias establecidas por las Enmiendas de Mejora de los Laboratorios Clínicos de los Estados Unidos de 1988 (CLIA) y la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico de 1996. La NASEM sugiere un proceso de devolución de resultados individuales "que considere el valor para el participante, los riesgos y la viabilidad de la devolución, y la calidad del laboratorio de investigación" (pág. xxvii)(NASEM 2018).

Por consiguiente, la justificación para comunicar los resultados individuales a los participantes se refuerza a medida que aumenta el valor y la viabilidad de la devolución de los resultados. Sin embargo, en algunos casos puede ser ilegal devolver los resultados de laboratorio de una investigación cuando provienen de laboratorios clínicos no certificados por la CLIA, y en jurisdicciones fuera de EE.UU. podrían imponerse condiciones reglamentarias similares por las normas de reglamentación de los laboratorios.

Por lo tanto, para decidir si deben compartir los resultados individuales de laboratorio con los participantes en la investigación, los investigadores deben conocer los requisitos de las leyes nacionales y estatales/provinciales aplicables para la licencia de laboratorio y la divulgación de resultados.

Independientemente de ello, los investigadores deben tener un plan claro para comunicar o no los resultados individuales a los participantes y, en caso afirmativo, cómo y cuándo. El plan debe estar documentado en protocolos de investigación u otros documentos de apoyo para que este enfoque pueda ser revisado por los IRBs/RECs. Siempre que sea posible, los investigadores deberán incorporar las necesidades y preferencias declaradas de los participantes en los procesos de toma de decisiones (NASEM 2018). Se debe considerar de manera similar la decisión de decirle a los participantes en qué rama del estudio participaron y también deben documentarse cuidadosamente en el protocolo de investigación los planes sobre cómo y cuándo hacerlo (Dinnett y otros 2005).

Comunicación con la comunidad

Los resultados de las investigaciones, tanto positivos como negativos, deben estar a disposición del público y comunicarse a la comunidad de manera accesible (Robinson et al. 2010). Además de las publicaciones académicas, las posibles modalidades incluyen reuniones y conferencias comunitarias, blogs, piezas de teatro, redes en los medios sociales, emisiones de radio comunitarias, boletines de CAB, seminarios web, artículos de periódicos y programas de televisión. La difusión de los resultados debería formar parte de un plan de comunicación integral (en particular en el caso de los grandes ensayos de fase II/III en múltiples centros) que transmitiera la forma en que una intervención de eficacia probada encajaría en las estrategias de prevención del VIH existentes y las fortalecería. La comunicación de estos resultados también puede brindar la oportunidad de reforzar los mensajes de prevención del VIH y combatir los posibles rumores e inquietudes.

El aporte del CAB/CAG es crucial para desarrollar un plan de comunicación efectivo. Los planes de difusión de los resultados de la investigación deben incluirse en el protocolo del estudio o en la documentación de apoyo. La comunicación de los resultados de la investigación debe proteger la confidencialidad de los participantes individuales y, si es pertinente, de las comunidades en las que se haya realizado la investigación.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 13. MANTENIMIENTO DEL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD Y LA INFRAESTRUCTURA

Los investigadores de prevención del VIH deben asegurarse de que las inversiones realizadas para desarrollar capacidad sigan contribuyendo beneficios y oportunidades a los investigadores y las comunidades locales una vez finalizada la investigación.

- ♦ **Estado:** Aspiración ética
- ♦ **Responsable y obligado a rendir cuentas:** Investigadores, patrocinadores y centros de investigación

La capacidad desarrollada en el curso del diseño y la ejecución de la investigación sobre la prevención del VIH (véase Punto de Orientación 3) debería idealmente contribuir a las futuras actividades de investigación y a la salud pública, proporcionando de ese modo una base para que la comunidad local siga obteniendo beneficios una vez finalizada la investigación.

Desde el comienzo de un proyecto de investigación, los investigadores deberían explorar, junto con los asociados locales, enfoques a nivel individual y de organización para sostener la capacidad (PEPFAR 2012), tales como el empleo y la capacitación (Emanuel et al. 2004). A nivel individual, la capacitación del personal y la investigación son fundamentales para mantener las operaciones cotidianas de las instalaciones, así como para ejecutar nuevos proyectos de investigación y obtener fondos para ellos. Entre los ejemplos de actividades de mantenimiento de la capacidad figuran las iniciativas de colaboración en materia de subvenciones y redacción de publicaciones (incluida la coautoría), los intercambios científicos y la capacitación técnica. Los enfoques a nivel de organización incluyen la negociación de acuerdos institucionales para asegurar y designar fondos para el apoyo a la infraestructura, el desarrollo de procedimientos operativos estándar y la planificación estratégica. En todas estas estrategias, los investigadores deberían esforzarse por cultivar un sentido de propiedad entre los socios clave (Smithers 2011).

Los investigadores deben esbozar enfoques para mantener la capacidad y la infraestructura después de la investigación en el protocolo de estudio o en la documentación de apoyo. Los planes deben modificarse a la luz de evaluaciones actualizadas de las necesidades locales en estrecha colaboración con los interesados afectados.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 14. ATENCIÓN CONTINUA PARA LOS PARTICIPANTES DE LA INVESTIGACIÓN

Los investigadores de prevención del VIH deben buscar facilitar la continuidad de servicios de prevención y de atención para los participantes que todavía la requieran una vez finalizada su participación en la investigación.

- ♦ *Estado:* Aspiración ética
- ♦ *Responsable y obligado a rendir cuentas:* Investigadores y equipo de estudio

Este punto de orientación se refiere a la continuación de los servicios de atención y tratamiento después del estudio, a diferencia de la prestación de intervenciones que se han ensayado en investigaciones y que se han considerado seguras y eficaces (Punto de orientación 15). La interrupción de las intervenciones que son beneficiosas para la salud de una persona es contraria al principio ético de la beneficencia.

Como se describe en el Punto de Orientación 10, en el conjunto de servicios que se ofrecen a los participantes pueden incluirse diferentes tipos de atención, ya sea por motivos relacionados o no con los estudios. Es posible que los participantes sigan beneficiándose de algunos componentes de este paquete una vez finalizada la investigación. Los investigadores deben considerar cuidadosamente qué tipo de atención posterior al estudio estará disponible, sobre la base de factores tales como la disponibilidad de la atención en la comunidad y el impacto previsible en la salud (en los niveles de salud individual y pública) en caso de interrumpirse la atención.

Los investigadores deben hacer participar a otros interesados pertinentes, como los interesados de la comunidad, las compañías de seguros y las organizaciones sanitarias gubernamentales y/o no gubernamentales, cuando planifiquen la continuidad de la atención, y poner de manifiesto que se ha consultado sobre el plan a los interesados pertinentes. El CIOMS recomienda que los planes de prestación de atención continua se elaboren mediante un "proceso transparente y participativo en el que intervengan todos los interesados pertinentes antes de que comience el estudio" (pág. 23) (CIOMS 2016). Mediante este proceso, los investigadores, los patrocinadores y otras partes interesadas deben examinar y determinar factores como "el nivel, el alcance y la duración de todo acceso a la atención y el tratamiento posteriores al estudio" (pág. 23) (CIOMS 2016). Los investigadores y los patrocinadores deben detallar sus planes para demostrar la continuidad de la atención en el protocolo de estudio o en la documentación de apoyo para que pueda ser revisada por los IRBs/RECs

Cuando no se vayan a continuar servicios que los participantes todavía necesitan, los investigadores deben ayudar a garantizar que no haya discontinuidad de atención y tratamiento. Después de todo, los estudios de investigación no sustituyen a los sistemas locales de atención de la salud y, por lo tanto, la carga de la atención y el tratamiento continuos debe recaer en última instancia en los servicios locales de salud. Como mínimo, los investigadores deben garantizar la derivación activa de los participantes a servicios locales que ofrezcan un nivel de atención aceptable.

En casos en que esto no esté disponible, los investigadores deberán trabajar junto con las autoridades sanitarias locales para tratar de crear capacidad local (véanse los Puntos de Orientación 3 y 4).

Es crucial que los investigadores establezcan colaboraciones significativas con instituciones locales para el desarrollo de estándares de atención durante la investigación misma y para facilitar el acceso continuo a la atención después de que la investigación termine. El proyecto *Partnering for Care* ha identificado siete pasos en el desarrollo de sistemas de atención relacionados con la investigación del VIH (MacQueen y mayo de 2008):

1. Promover una actitud a favor de la salud pública entre los líderes y el personal de investigación
2. Evaluar los valores, actitudes y prioridades de la comunidad local
3. Evaluar los activos y las limitaciones del sistema de salud pública
4. Involucrar a la comunidad
5. Determinar el alcance de la atención que debe prestarse
6. Establecer relaciones con recursos cercanos
7. Desarrollar un sistema de derivaciones

Además, se debe procurar desarrollar un sistema de seguimiento y monitoreo para asegurar que el sistema de derivaciones garantice servicios de salud adecuados para los exparticipantes. Estos esfuerzos deben enfrentar explícitamente los desafíos que presenta el identificar la continuidad de atención para los grupos estigmatizados como los MSM, los transexuales, los profesionales del sexo y los consumidores de drogas inyectables.

Continuidad de la atención y evolución de las normas de atención

Un protocolo de la HPTN que fue diseñado y llevado a cabo antes de las recomendaciones actuales de ofrecer tratamiento cuando se diagnostica la infección de VIH estipulaba que durante el período del estudio de cinco años todos los participantes del estudio que fueran VIH positivo recibirían tratamiento antirretroviral suministrado por el estudio, ya sea aleatoriamente o cuando su recuento de células CD4 descendiera de un determinado umbral. Antes de que comenzara el estudio, cada centro proporcionó una carta en la que se explicaba si los participantes de su centro tendrían acceso o no a la terapia antirretroviral al finalizar el estudio. La información en estas cartas se incorporó luego a los formularios de consentimiento de cada sitio. En Brasil, donde el gobierno suministra la terapia antirretroviral gratis, la carta y el formulario de consentimiento establecían que cada participante tendría acceso a terapia antirretroviral suministrada por el gobierno al final del estudio. Sin embargo, algunos centros, como los de la India, no garantizaban el tratamiento antirretroviral al final del estudio, pero prometían que se informaría a los participantes respecto de otros estudios que podrían ofrecerles tratamiento antirretroviral gratuito. Después de la elaboración inicial de estas cartas y formularios, varios países —incluyendo Malawi, India y Tailandia— comenzaron programas de acceso a la terapia antirretroviral patrocinados por el gobierno, de manera que la mayoría de los participantes en el estudio tuvieron acceso a la terapia antirretroviral gratuita al finalizar el estudio. Al principio del ensayo, muchos investigadores consideraban que el beneficio de tener acceso a la terapia antirretroviral gratuita durante 5 años superaba el riesgo de no saber si el acceso a la terapia antirretroviral estaría disponible después de ese período. En resumen, la cuestión ética del acceso a la terapia antirretroviral después de la finalización del estudio ha disminuido, ya que cada vez más países han iniciado programas patrocinados por el gobierno para ofrecer terapia antirretroviral gratuita a todos los que la necesitan.

De acuerdo con el principio ético de respeto a las personas, los investigadores deben comunicar correctamente la verdadera probabilidad de continuidad de atención a los participantes. Los investigadores deben proporcionar información sobre la continuidad de la atención a los participantes por escrito o a través de diversos medios, como los sitios web de los estudios o los tableros de anuncios.

PUNTO DE ORIENTACIÓN 15. ACCESO A INTERVENCIONES EFECTIVAS DESPUÉS DEL ENSAYO

Los investigadores de prevención del VIH al tratar de establecer la eficacia de una intervención deben tener por lo menos un plan preliminar sobre el acceso después del ensayo a intervenciones de probada seguridad y eficacia, que ofrezcan un beneficio significativo para los participantes en la investigación y a sus comunidades.

- ♦ ***Estatus:*** Obligación ética (plan preliminar sobre prestar intervenciones satisfactorias a los participantes) y aspiración ética (prestación de intervenciones satisfactorias a los participantes, las comunidades y las poblaciones en situación de riesgo)
- ♦ ***Responsable y obligado a rendir cuentas:*** Patrocinador, investigadores, equipo de estudio y socios locales

La Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2013) establece que los participantes deben poder seguir recibiendo las intervenciones identificadas como beneficiosas si todavía las necesitan al concluir el estudio. Esta posición se basa en consideraciones éticas de beneficencia y justicia, es decir, aquellos que llevan la carga de la investigación también deben gozar de sus beneficios. Aún más, es posible que los participantes deseen seguir utilizando el producto una vez finalizada la investigación.

Sin embargo, hay muchas consideraciones relevantes para el acceso a intervenciones que han demostrado ser seguras y eficaces en un ensayo después del estudio. La investigación puede involucrar diferentes tipos de intervenciones y el ofrecerlas inmediatamente no siempre es factible (Haire y Jordens 2015). La circuncisión masculina se ofreció inmediatamente a los participantes en la rama de no intervención de un estudio después de que se estableciera el beneficio de protección de la intervención (Auvert y otros, 2005; Bailey y otros, 2007; Gray y otros, 2007). Sin embargo, las intervenciones con medicamentos pueden requerir aprobación regulatoria y aumento de producción antes de que se puedan ofrecer (Sugarman et al. 2014, Singh 2017). Por otra parte, en muchos estudios, los beneficios pueden no ser de gran importancia clínica. Por estas y otras consideraciones prácticas, puede que no sea razonable obligar a los investigadores a dar acceso a todas las intervenciones beneficiosas al concluir la investigación.

No obstante estas limitaciones, el equipo de estudio debería anticipar el tema del acceso continuo a las intervenciones probadas, especialmente en los protocolos de estudio en las últimas etapas. Los investigadores deben crear un plan preliminar explícito de acceso después del estudio. Aunque no sea razonable esperar una definición definitiva de estos arreglos antes de que se haya probado la intervención, este plan debe, no obstante, desarrollarse en las primeras etapas de planificación y perfeccionarse a medida que evoluciona la investigación.

Los investigadores deben abordar las siguientes cuestiones en los planes de acceso posteriores al estudio:

- **¿Quién será financiera y logísticamente responsable de ofrecer la intervención?** Típicamente, esta responsabilidad no recaerá en una sola institución o agencia involucrada o afectada por la investigación. Cuando proceda, las partes interesadas deberían considerar crear fondos comunes para este fin.
- **¿A quién se dará acceso: a los participantes del estudio, a las comunidades de las que proceden los participantes u otros?** Cuanto más amplio sea el acceso, mayores serán las consecuencias financieras; cuanto más estrecho sea el acceso, mayor será el riesgo de desigualdad entre participantes y no participantes. Los investigadores deben comprometer a las instituciones de salud locales para incorporar la intervención en su práctica habitual, lo que puede aliviar las tensiones entre los costos y la equidad. Los investigadores deberían, en asociación con instituciones locales y mundiales, abogar por el acceso más amplio posible a las intervenciones beneficiosas para las comunidades locales y las poblaciones en peligro de contraer el VIH.
- **¿Cuánto tiempo se dará el acceso?** Otorgar acceso gratuito y de por vida a las intervenciones para los participantes en la investigación, si procede, plantea problemas de costo y viabilidad. Puede que no sea apropiado en algunos casos, por ejemplo, si no se ha demostrado la eficacia a largo plazo o si se desconocen los efectos secundarios a largo plazo.

Los investigadores deben explorar soluciones creativas para tratar de superar los obstáculos regulatorios para el acceso a enfoques de prevención nuevos y eficaces, tales como ofrecer a los participantes en el grupo de control acceso al producto del estudio (y acceso continuo a los del brazo activo), y convertir el estudio en un ensayo de seguridad a largo plazo. Independientemente de ello, los investigadores deben comunicar la información pertinente sobre acceso posterior al ensayo (PTA) a los posibles participantes durante el proceso de consentimiento y en momentos apropiados durante el ensayo.

Basándose en las experiencias de una variedad de estudios de la HPTN y otras partes interesadas involucradas en la planificación y ejecución de planes para el PTA, un equipo de investigadores elaboró recomendaciones para esto (Paul et al. 2018).

Menor asignación de recursos

Plantear el acceso posterior al ensayo (PTA) como un proceso que comienza durante el diseño del ensayo y se desarrolla a medida que el ensayo progresa. Antes de que comience un ensayo, considere cómo se proporcionaría el PTA si se demuestra que la intervención es segura y efectiva, y haga un plan inicial de PTA. Actualice el plan inicial de PTA a medida que avance el estudio y después de cualquier cambio significativo en el marco regulatorio, la evidencia de seguridad o eficacia o la política de salud que pueda afectar el acceso de los participantes al sistema de salud.

Ser transparente respecto de las incertidumbres. Tenga especial cuidado al definir los compromisos de ofrecer ATP cuando la disponibilidad de la intervención después del ensayo dependa de factores fuera del control de la HPTN, como la aprobación regulatoria y/o las barreras estructurales que los participantes puedan enfrentar al tratar de acceder al sistema de atención de salud a través del cual estaría disponible el ATP.

Dedicar tiempo durante el curso del estudio para discutir el PTA con los participantes y prepararlos para la transición al sistema de salud, si es necesario. Los posibles mecanismos incluyen:

- Incorporar recordatorios hacia el final del ensayo y opciones para ofrecer PTA en el protocolo de la(s) visita(s) de estudio. Considerar la posibilidad de incluir la discusión sobre PTA a una lista de verificación del protocolo para asegurarse de que esto ocurra.
- Designar una fase de transición como parte del ensayo, por ejemplo, una visita de estudio o visitas adicionales para preparar a los participantes para la transición al entorno de atención sanitaria.

Mayor asignación de recursos

Dar financiación para las actividades de preparación del acceso posterior al ensayo (PTA). Las medidas adoptadas en el curso del ensayo pueden facilitar la transición del participante a la atención regular para el acceso posterior al ensayo de una intervención aprobada y eficaz, pero requieren una financiación específica. Las actividades posibles que podrían ocurrir durante el curso del ensayo incluyen:

- Personal de apoyo dedicado a preparar a los participantes para la transición;
- Negociación de financiación con fabricante o patrocinador para un "suministro puente" limitado de medicamentos para cubrir cualquier retraso que los participantes puedan tener en la transición al PTA; y
- Si el mecanismo de financiación lo permite, ofrecer apoyo para transporte (por ejemplo, tarjetas de metro) que los participantes podrían utilizar más allá de la duración del ensayo.

Invertir en un seguimiento de los participantes después del ensayo para evaluar si los planes de PTA sirvieron para permitir a los participantes continuar con el acceso deseado.

NOTA FINAL

Este documento de orientación ética expresa los principios éticos fundamentales que deben seguir los investigadores de prevención del VIH y especifica las obligaciones y aspiraciones éticas de los investigadores y otras partes interesadas con respecto a la ejecución de la investigación sobre prevención de VIH. Es probable que el presente documento se revise y vuelva a examinar en respuesta a nuevos avances en la investigación sobre prevención del VIH, la revisión de políticas y la evolución de los debates éticos.

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO DE ÉTICA DE LA HPTN

Mark Barnes, Evan M. Bloch, Wairimu Chege, Deborah Donnell, Elizabeth Greene, Robert Klitzman, Florencia Luna, Kate MacQueen, Ernest Moseki, Stuart Rennie, Leah Schrupf, Jerome Singh, Niru Sista, Jeremy Sugarman y Steven Wakefield.

RECONOCIMIENTOS

Elizabeth Greene (FHI 360), Leah Schrupf (FHI 360) y Elsie Talavera (FHI 360) proporcionaron asistencia técnica inestimable. Jared Baeten, Myron Cohen, Celia Fisher, Christine Grady, Bridget Haire, Quarraisha Abdool Karim, Ruth Macklin, Joseph Millum, Cathy Slack, Mitchell Warren y Danielle Wenner proporcionaron valiosos comentarios sobre los borradores anteriores.

REFERENCIAS

- amfAR. 2015. Best Practices Guidance in Conducting HIV Research with *Gay, Bisexual, and Other Men Who Have Sex with Men (Msm) in Rights-Constrained Environments*. Nueva York: IAVI. Disponible en: <https://www.avac.org/sites/default/files/resource-files/RespectProtectFulfill2015.pdf>.
- Arreola, S., G.-M. Santos, J. Beck, M. Sundararaj, P. A. Wilson, P. Hebert, K. Makofane, T. D. Do, and G. Ayala. 2015. "Sexual Stigma, Criminalization, Investment, and Access to HIV Services among Men Who Have Sex with Men Worldwide." *AIDS and Behavior* 19(2): 227–234.
- Auert, B., D. Taljaard, E. Lagarde, J. Sobngwi-Tambekou, R. Sitta, and A. Puren. 2005. "Randomized, Controlled Intervention Trial of Male Circumcision for Reduction of HIV Infection Risk: The ANRS 1265 Trial." *PLoS Medicine* 2(11): e298.
- Baeten, J. M., D. Donnell, P. Ndase, N. R. Mugo, J. D. Campbell, J. Wangisi, J. W. Tappero, E. A. Bukusi, C. R. Cohen, and E. Katabira. 2012. "Antiretroviral Prophylaxis for HIV Prevention in Heterosexual Men and Women." *New England Journal of Medicine* 367(5): 399–410.
- Bailey, R. C., S. Moses, C. B. Parker, K. Agot, I. Maclean, J. N. Krieger, C. F. Williams, R. T. Campbell, and J. O. Ndinya-Achola. 2007. "Male Circumcision for HIV Prevention in Young Men in Kisumu, Kenya: A Randomised Controlled Trial." *The Lancet* 369(9562): 643–656.
- Bärnighausen, T. 2019. "Sex Partners as Bystanders in HIV Prevention Trials: Two Test Cases for Research Ethics." *Clinical Trials* 16(5): 455–457.
- Baron, D., T. Essien, S. Pato, M. Magongo, N. Mbandazayo, F. Scorgie, H. Rees, and S. Delany-Moretlwe. 2018. "Collateral Benefits: How the Practical Application of Good Participatory Practice Can Strengthen HIV Research in Sub-Saharan Africa." *Journal of the International AIDS Society* 21: e25175.
- Boué, S., M. Byrne, A. W. Hayes, J. Hoeng, and M. C. Peitsch. 2018. "Embracing Transparency through Data Sharing." *International Journal of Toxicology* 37(6): 466–471.
- Cheah, P. Y., N. Jatupornpimol, B. Hanboonkunupakarn, N. Khirikoekkong, P. Jittamala, S. Pukrittayakamee, N. P. Day, M. Parker, and S. Bull. 2018. "Challenges Arising When Seeking Broad Consent for Health Research Data Sharing: A Qualitative Study of Perspectives in Thailand." *BMC Medical Ethics* 19(1): 86.
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 2016. *International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans*. Ginebra: CIOMS. Disponible en: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.

- Cohen, M. S., Y. Q. Chen, M. McCauley, T. Gamble, M. C. Hosseinipour, N. Kumarasamy, J. G. Hakim, J. Kumwenda, B. Grinsztejn, and J. H. Pilotto. 2016. "Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission." *New England Journal of Medicine* 375(9): 830–839.
- Coltart, C. E., A. Hoppe, M. Parker, L. Dawson, J. J. Amon, M. Simwinga, G. Geller, G. Henderson, O. Laeyendecker, and J. D. Tucker. 2018. "Ethical Considerations in Global HIV Phylogenetic Research." *The Lancet HIV* 5(11): e656–e666.
- Corneli, A., E. Namey, M. P. Mueller, J. Tharaldson, S. Sortijas, T. Grey, and J. Sugarman. 2017. "Evidence-Based Strategies for Shortening Informed Consent Forms in Clinical Research." *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 12(1): 14–25.
- Corneli, A., B. Perry, K. McKenna, K. Agot, K. Ahmed, J. Taylor, F. Malamatscho, J. Odhiambo, J. Skhosana, and L. Van Damme. 2016. "Participants' Explanations for Nonadherence in the FEM-PrEP Clinical Trial." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 71(4): 452–461.
- Corneli, A. and J. Sugarman. 2017. "Reducing Consent Form Length: Stakeholder Support, Evidence-Based Strategies, and Regulatory Requirements." *IRB: Ethics & Human Research* 39(2): 18–20.
- Corneli, A. L., M. E. Bentley, J. R. Sorenson, G. E. Henderson, C. Van der Horst, A. Moses, J. Nkhoma, L. Tenthani, Y. Ahmed, and C. M. Heilig. 2006. "Using Formative Research to Develop a Context-Specific Approach to Informed Consent for Clinical Trials." *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 1(4): 45–60.
- Dinnett, E. M., M. M. Mungall, J. A. Kent, E. S. Ronald, K. E. McIntyre, E. Anderson, A. Gaw, and P. S. Group. 2005. "Unblinding of Trial Participants to Their Treatment Allocation: Lessons from the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)." *Clinical Trials* 2(3): 254–259.
- Doussau, A. and C. Grady. 2016. "Deciphering Assumptions about Stepped Wedge Designs: The Case of Ebola Vaccine Research." *Journal of Medical Ethics* 42(12): 797–804.
- Emanuel, E. J., D. Wendler, J. Killen, and C. Grady. 2004. "What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research." *The Journal of Infectious Diseases* 189(5): 930–937.
- Eshleman, S. H., S. E. Hudelson, A. D. Redd, L. Wang, R. Debes, Y. Q. Chen, C. A. Martens, S. M. Ricklefs, E. J. Selig, and S. F. Porcella. 2011. "Analysis of Genetic Linkage of HIV from Couples Enrolled in the HIV Prevention Trials Network 052 Trial." *The Journal of Infectious Diseases* 204(12): 1918–1926.

Eyal, N., J. Kimmelman, L. G. Holtzman, and M. Lipsitch. 2019. "Regulating Impact on Bystanders in Clinical Trials: An Unsettled Frontier." *Clinical Trials* 16(5): 450–454.

Eyal, N. and D. Wikler. 2019. "Ethical Complexities of Responding to Bystander Risk in HIV Prevention Trials." *Clinical Trials* 16(5): 458–460.

Fay, H., S. D. Baral, G. Trapence, F. Motimedi, E. Umar, S. Iiping, F. Dausab, A. Wirtz, and C. Beyrer. 2011. "Stigma, Health Care Access, and HIV Knowledge among Men Who Have Sex with Men in Malawi, Namibia, and Botswana." *AIDS and Behavior* 15(6): 1088–1097.

US Food and Drug Administration (FDA). 2019. *Framework for FDA's Real-World Evidence Program*, diciembre de 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.

Fisher, C. B., A. L. Fried, M. Desmond, K. Macapagal, and B. Mustanski. 2017. "Facilitators and Barriers to Participation in PrEP HIV Prevention Trials Involving Transgender Male and Female Adolescents and Emerging Adults." *AIDS Education and Prevention* 29(3): 205–217.

Fisher, C. B. and D. M. Layman. 2018. "Genomics, Big Data, and Broad Consent: A New Ethics Frontier for Prevention Science." *Prevention Science* 19(7): 871–879.

Franks, J., Y. Hirsch-Moverman, A. S. Loquere, K. R. Amico, R. M. Grant, B. J. Dye, Y. Rivera, R. Gamboa, and S. B. Mannheimer. 2018. "Sex, PrEP, and Stigma: Experiences with HIV Pre-Exposure Prophylaxis among New York City MSM Participating in the HPTN 067/Adapt Study." *AIDS and Behavior* 22(4): 1139–1149.

Gelinas, L., E. A. Largent, I. G. Cohen, S. Kornetsky, B. E. Bierer, and H. Fernandez Lynch. 2018. "A Framework for Ethical Payment to Research Participants." *New England Journal of Medicine* 378(8): 766–771.

Grady, C. 2006. "Ethics of International Research: What Does Responsiveness Mean?" *AMA Journal of Ethics* 8(4): 235–240.

Grant, R. M., J. R. Lama, P. L. Anderson, V. McMahan, A. Y. Liu, L. Vargas, P. Goicochea, M. Casapía, J. V. Guanira-Carranza, and M. E. Ramirez-Cardich. 2010. "Preexposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men." *New England Journal of Medicine* 363(27): 2587–2599.

Gray, R. H., G. Kigozi, D. Serwadda, F. Makumbi, S. Watya, F. Nalugoda, N. Kiwanuka, L. H. Moulton, M. A. Chaudhary, and M. Z. Chen. 2007. "Male Circumcision for HIV Prevention in Men in Rakai, Uganda: A Randomised Trial." *The Lancet* 369(9562): 657–666.

- Haire, B. and C. Jordens. 2015. "Mind the Gap: An Empirical Study of Post-Trial Access in HIV Biomedical Prevention Trials." *Developing World Bioethics* 15(2): 85–97.
- Haire, B. G. and J. M. Kaldor. 2018. "Communities Need to Be Equal Partners in Determining Whether Research Is Acceptable." *Journal of Medical Ethics* 44(3): 159–160.
- Office of HIV/AIDS Network Coordination (HANC). 2014a. *Native American Engagement in HIV Clinical Research: Project Guidance and Best Practices*. Seattle, WA. Disponible en: <https://www.hanc.info/resources/Legacy%20Project%20Intiatives%20Library/NAEHCR%20Guidance%20and%20Best%20Practices%20v1.0.pdf>.
- Office of HIV/AIDS Network Coordination (HANC). 2014b. *Recommendations for Community Engagement in HIV/AIDS Research: A Guide for Communities and Researchers Version 2.0*. Seattle, Washington. Disponible en: <https://www.hanc.info/cp/resources/Documents/Recommendations%202014%20FINAL%206-5-14%20rc.pdf>.
- Huang, Y., S. T. Karuna, H. Janes, N. Frahm, M. Nason, P. T. Edlefsen, J. G. Kublin, L. Corey, M. J. McElrath, and P. B. Gilbert. 2015. "Use of Placebos in Phase 1 Preventive HIV Vaccine Clinical Trials." *Vaccine* 33(6): 749–752.
- Jacobson, N., A. Krupp, and B. J. Bowers. 2016. "Planning for Ancillary Care Provision: Lessons from the Developing World." *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 11(2): 129–134.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2010. *Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2010*. Disponible en: https://www.unaids.org/globalreport/documents/20101123_GlobalReport_full_en.pdf.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2017. *Start Free, Stay Free, AIDS Free: 2017 Progress Report*. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2923_SFSAF_2017progressreport_en.pdf.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2018. "AIDSinfo." Disponible en: <http://aidsinfo.unaids.org>.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and AVAC. 2011. *Good Participatory Practice: Guidelines for Biomedical HIV Prevention Trials 2011*. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC1853_GPP_Guidelines_2011_en_0.pdf.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). 2012. *Ethical Considerations in Biomedical HIV Prevention Trials (Additional Guidance Point Added 2012)*. Disponible en:

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/jc1399_ethical_considerations_en_0.pdf.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization. 2013. *Guiding Principles on Ethical Issues in HIV Surveillance*. Disponible en:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/90448/9789241505598_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Jenkins Hall, W., C. J. Sun, A. E. Tanner, L. Mann, J. Stowers, and S. D. Rhodes. 2017. "HIV-Prevention Opportunities with GPS-Based Social and Sexual Networking Applications for Men Who Have Sex with Men." *AIDS Education and Prevention* 29(1): 38–48.

Kennedy, C. E., S. D. Baral, R. Fielding-Miller, D. Adams, P. Dlodlu, B. Sithole, V. A. Fonner, Z. Mnisi, and D. Kerrigan. 2013. "‘They Are Human Beings, They Are Swazi’: Intersecting Stigmas and the Positive Health, Dignity and Prevention Needs of HIV-Positive Men Who Have Sex with Men in Swaziland." *Journal of the International AIDS Society* 16: 18749.

Kong, M., Z. Li, J. Wu, J. Hu, Y. Sheng, D. Wu, Y. Lin, M. Li, X. Wang, and S. Wang. 2019. "A Wearable Microfluidic Device for Rapid Detection of HIV-1 DNA Using Recombinase Polymerase Amplification." *Talanta* 205: 120155.

Krakower, D. S., S. Gruber, K. Hsu, J. T. Menchaca, J. C. Maro, B. A. Kruskal, I. B. Wilson, K. H. Mayer, and M. Klompas. 2019. "Development and Validation of an Automated HIV Prediction Algorithm to Identify Candidates for Pre-Exposure Prophylaxis: A Modelling Study." *The Lancet HIV* 6(10): e696–e704.

Lancaster, K. E., I. F. Hoffman, B. Hanscom, T. V. Ha, K. Dumchev, H. Susami, S. Rose, V. F. Go, S. A. Reifeis, and K. R. Mollan. 2018. "Regional Differences between People Who Inject Drugs in an HIV Prevention Trial Integrating Treatment and Prevention (HPTN 074): A Baseline Analysis." *Journal of the International AIDS Society* 21(10): e25195.

Leitner, T. and E. Romero-Severson. 2018. "Phylogenetic Patterns Recover Known HIV Epidemiological Relationships and Reveal Common Transmission of Multiple Variants." *Nature Microbiology* 3(9): 983.

London, A. J. and J. Kimmelman. 2008. "Justice in Translation: From Bench to Bedside in the Developing World." *The Lancet* 372(9632): 82-85.

Luna, F. 2019. "Identifying and Evaluating Layers of Vulnerability—A Way Forward." *Developing World Bioethics* 19(2):86–95.

- Luna, F. 2019. "Identifying and Evaluating Layers of Vulnerability—A Way Forward." *Developing World Bioethics* 19(2):86–95.
- Lyerly, A. D. 2019. "Dolutegravir: Advancing Ethical Research in Pregnancy." *The Lancet* 394(10213): 1972–1974.
- Lyerly, A. D., M. O. Little, and R. Faden. 2008. "The Second Wave: Toward Responsible Inclusion of Pregnant Women in Research." *International Journal of Feminist Approaches to Bioethics* 1(2): 5–22.
- MacQueen, K. and M. May. 2008. *Partnering for Care in HIV Prevention Trials: A How-to Manual*. Durham, NC: Family Health International.
- MacQueen, K. M. and J. D. Auerbach. 2018. "It Is Not Just About 'the Trial': The Critical Role of Effective Engagement and Participatory Practices for Moving the HIV Research Field Forward." *Journal of the International AIDS Society* 21(Suppl Suppl 7).
- MacQueen, K. M. and W. Cates, Jr. 2005. "The Multiple Layers of Prevention Science Research." *American Journal of Preventive Medicine* 28(5): 491–495.
- MacQueen, K. M. and Q. A. Karim. 2007. "Practice Brief: Adolescents and HIV Clinical Trials: Ethics, Culture, and Context." *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* 18(2): 78–82.
- MacQueen, K. M., Q. A. Karim, and J. Sugarman. 2003. "Ethics Guidance for HIV Prevention Trials." *BMJ* 327(7410): 340.
- Marcus, J. L., L. B. Hurley, D. S. Krakower, S. Alexeeff, M. J. Silverberg, and J. E. Volk. 2019. "Use of Electronic Health Record Data and Machine Learning to Identify Candidates for HIV Pre-Exposure Prophylaxis: A Modelling Study." *The Lancet HIV* 6(10): e688–e695.
- Merritt, M. W., J. Katz, R. Mojtabai, and K. P. West, Jr. 2015. "Referral of Research Participants for Ancillary Care in Community-Based Public Health Intervention Research: A Guiding Framework." *Public Health Ethics* 9(1): 104–120.
- Mngadi, K. T., J. A. Singh, L. E. Mansoor, and D. R. Wassenaar. 2017. "Undue Inducement: A Case Study in Caprisa 008." *Journal of Medical Ethics* 43(12): 824–828.
- Montgomery, E. T., M. Beksinska, N. Mgodi, J. Schwartz, R. Weinrib, E. N. Browne, N. Mphili, P. Musara, M. Jaggernath, and S. Ju. 2019. "End-User Preference for and Choice of Four Vaginally Delivered HIV Prevention Methods among Young Women in South Africa and Zimbabwe: The Quatro Clinical Crossover Study." *Journal of the International AIDS Society* 22(5): e25283.

Mooney, S. J., D. J. Westreich, and A. M. El-Sayed. 2015. "Epidemiology in the Era of Big Data." *Epidemiology* 26(3): 390.

Multi-Regional Clinical Trials •(MRCT). 2017. *2017 Impact Report: Harmonizing the Clinical Trial Ecosystem*. Cambridge, MA: The MRCT Center of Brigham and Women's Hospital and Harvard. Disponible en: https://mrctcenter.org/wp-content/uploads/2017/12/MRCT_2017_IMPACT_report_Web.pdf.

Mugwanya, K. K., E. Irungu, E. Bukusi, N. R. Mugo, J. Odoyo, E. Wamoni, K. Ngure, J. F. Morton, K. Peebles, and S. Masyuko. 2018. "Scale up of PrEP Integrated in Public Health HIV Care Clinics: A Protocol for a Stepped-Wedge Cluster-Randomized Rollout in Kenya." *Implementation Science* 13(1): 118.

National Academies of Sciences Engineering and Medicine (NASEM). 2018. *Returning Individual Research Results to Participants: Guidance for a New Research Paradigm*. National Academies Press. Disponible en: <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2018/returning-individual-research-results-to-participants.aspx>.

Newman, P. A., C. Rubincam, C. Slack, Z. Essack, V. Chakrapani, D.-M. Chuang, S. Tepjan, M. Shunmugam, S. Roungrakhon, and C. Logie. 2015. "Towards a Science of Community Stakeholder Engagement in Biomedical HIV Prevention Trials: An Embedded Four-Country Case Study." *PLoS One* 10(8): e0135937.

Pallmann, P., A. W. Bedding, B. Choodari-Oskooei, M. Dimairo, L. Flight, L. V. Hampson, J. Holmes, A. P. Mander, M. R. Sydes, and S. S. Villar. 2018. "Adaptive Designs in Clinical Trials: Why Use Them, and How to Run and Report Them." *BMC Medicine* 16(1): 29.

Participants in the Georgetown University Workshop on the Ancillary-Care Obligations of Medical Researchers Working in Developing Countries. 2008. "The Ancillary-Care Obligations of Medical Researchers Working in Developing Countries." *PLoS Medicine* 5(5): e90.

Paul, A., M. W. Merritt, and J. Sugarman. 2018. "Implementing Post-Trial Access Plans for HIV Prevention Research." *Journal of Medical Ethics* 44(5): 354–358.

President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR). 2012. *Capacity Building and Strengthening Framework*. Washington, DC: Office of the U.S. Global AIDS Coordinator and Health Diplomacy. Disponible en: <https://www.pepfar.gov/documents/organization/197182.pdf>.

Rennie, S. and J. Sugarman. 2010. "Developing Ethics Guidance for HIV Prevention Research: The HIV Prevention Trials Network Approach." *Journal of Medical Ethics* 36(12): 810–815.

- The Research Fairness Institute (RFI). 2018. *RFI Summary Guide*. Disponible en: http://rfi.cohred.org/wp-content/uploads/2018/04/RFI_SummaryGuide_EN_v2.0_20180315.pdf
- Richardson, H. S. 2007. "Gradations of Researchers' Obligation to Provide Ancillary Care for HIV/AIDS in Developing Countries." *American Journal of Public Health* 97(11): 1956–1961.
- Richardson, H. S. and L. Belsky. 2004. "The Ancillary-Care Responsibilities of Medical Researchers: An Ethical Framework for Thinking about the Clinical Care That Researchers Owe Their Subjects." *Hastings Center Report* 34(1): 25–33.
- Robinson, E. T., D. Baron, L. L. Heise, J. Moffett, and S. V. Harlan. 2010. *Communications Handbook for Clinical Trials*. Durham, NC: Family Health International.
- SRHR Africa Trust (SAT). 2017. Age of Consent. *Global Analysis*. Disponible en: <https://www.trust.org/contentAsset/raw-data/b4e4a24b-f66d-4170-aa46-6713e038e139/file>.
- Shah, S., R. Wolitz, and E. Emanuel. 2013. "Refocusing the Responsiveness Requirement." *Bioethics* 27(3): 151–159.
- Shah, S. K., J. Kimmelman, A. Lyerly, H. Lynch, F. Miller, R. Palacios, C. Pardo, and C. Zorrilla. 2018. "Bystander Risk, Social Value, and Ethics of Human Research." *Science* 360(6385): 158–159.
- Singh, J. A. 2017. "Ethical and Legal Considerations for Realising Post-Trial Access of Novel Experimental Interventions: Lessons from the Caprisa 004 Trial." In Q. Abdool Karim, S. Abdool Karim, and C. Baxter (eds) *The Caprisa Clinical Trials: HIV Treatment and Prevention*. Springer, Cham, 191–200.
- Smithers, N. 2011. *The Importance of Stakeholder Ownership for Capacity Development Results*. World Bank Institute Capacity Development and Results. Washington, D.C.: World Bank Group.
- Sugarman, J. 2017. "Examining Provisions Related to Consent in the Revised Common Rule." *The American Journal of Bioethics* 17(7): 22–26.
- Sugarman, J., M. Barnes, S. Rose, K. Dumchev, R. Sarasvita, H. T. Viet, O. Zeziulin, H. Susami, V. Go, and I. Hoffman. 2018. "Development and Implementation of Participant Safety Plans for International Research with Stigmatised Populations." *The Lancet HIV* 5(8): e468–e472.
- Sugarman, J., C. L. Celum, D. Donnell, and K. H. Mayer. 2019. "Ethical Considerations for New HIV Prevention Trials." *The Lancet HIV* 6(8): e489–e491.
- Sugarman, J., S. M. Rose, and D. Metzger. 2014. "Ethical Issues in HIV Prevention Research with People Who Inject Drugs." *Clinical Trials* 11(2): 239–245.

Taylor, D., C. Lunny, P. Lolić, O. Warje, J. Geldman, T. Wong, M. Gilbert, R. Lester, and G. Ogilvie. 2019. "Effectiveness of Text Messaging Interventions on Prevention, Detection, Treatment, and Knowledge Outcomes for Sexually Transmitted Infections (STIs)/HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Systematic Reviews* 8(1): 12.

van der Straten, A., J. Stadler, E. Montgomery, M. Hartmann, B. Magazi, F. Mathebula, K. Schwartz, N. Laborde, and L. Soto-Torres. 2014. "Women's Experiences with Oral and Vaginal Pre-Exposure Prophylaxis: The VOICE-C Qualitative Study in Johannesburg, South Africa." *PloS One* 9(2): e89118.

Vayena, E., M. Salathé, L. C. Madoff, and J. S. Brownstein. 2015. Ethical Challenges of Big Data in Public Health. *PLoS Computational Biology* 11(2): e1003904.

Vaz, L., A. Corneli, J. Dulyx, S. Rennie, S. Omba, F. Kitetele, A. R. Group, and F. Behets. 2008. "The Process of HIV Status Disclosure to HIV-Positive Youth in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo." *AIDS Care* 20(7): 842–852.

Weijer, C., G. Goldsand, and E. J. Emanuel. 1999. "Protecting Communities in Research: Current Guidelines and Limits of Extrapolation." *Nature Genetics* 23(3): 275.

Wendler, D. and J. Rackoff. 2002. "Consent for Continuing Research Participation: What Is It and When Should It Be Obtained?" *IRB* 24(3): 1.

Wenner, D. M. 2017. "The Social Value of Knowledge and the Responsiveness Requirement for International Research." *Bioethics* 31(2): 97–104.

World Health Organization (WHO). 2015. *WHO Expands Recommendation on Oral Pre-Exposure Prophylaxis of HIV Infection (PrEP)*. Policy brief. Ginebra: OMS.

World Health Organization (WHO). 2018. *Guidance on Ethical Considerations in Planning and Reviewing Research Studies on Sexual and Reproductive Health in Adolescents*. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273792/9789241508414-eng.pdf?ua=1>.

Woodcock, J. and L. M. LaVange. 2017. "Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both." *New England Journal of Medicine* 377(1): 62–70.

World Medical Association. 2013. *World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.

Young, S. D., W. Yu, and W. Wang. 2017. "Toward Automating HIV Identification: Machine Learning for Rapid Identification of HIV-Related Social Media Data." *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999) 74(Suppl 2): S128–S131.

.

GLOSARIO

Acceso posterior al ensayo: proveer acceso a un producto de investigación después de que la misma termine.

Asentimiento: un acuerdo para participar en investigaciones o procedimientos de investigación que se utiliza típicamente en investigaciones con niños o menores de edad, que no cuenta con el mismo significado o estándares que el consentimiento.

Aspiración ética: implica que seguir el curso de acción es cuestión de seguir importantes ideales éticos y es deseable pero no obligatorio.

Capacidad de respuesta: abordar cuestiones de investigación que sean localmente relevantes y reflejen las prioridades de salud de las comunidades de acogida.

Centros de investigación: los lugares donde se lleva a cabo la investigación.

Concepto de investigación: una breve descripción de una idea para un posible proyecto de investigación.

Conjunto de medidas de prevención: un paquete de servicios para la prevención del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puestos a disposición de todos los participantes en un proyecto de investigación sobre la prevención del VIH.

Cuidados auxiliares: cuidados que los participantes pueden necesitar, pero cuya necesidad no está relacionada con los objetivos científicos de la investigación ni con la lesión relacionada con la investigación.

Equilibrio clínico: una situación en la que la opinión de los expertos está dividida acerca de si un brazo del ensayo clínico es superior al otro.

Equipo de estudio: los individuos que trabajan en el proyecto de investigación.

Espectador: un no participante en la investigación que se ve afectado por ella.

Influencia indebida: una influencia que causa que alguien tome una elección poco razonable dados sus valores e intereses.

Obligación ética: normalmente la acción debe realizarse, y aunque a veces se permiten excepciones a dicho curso de acción, esto requiere una fuerte justificación ética.

Partes interesadas: personas u organizaciones que tienen un interés en la investigación o se ven afectadas por sus resultados.

Patrocinador: una entidad que financia un ensayo clínico.

Regla común: la política federal de EE.UU. para la protección de los sujetos de la investigación humana.