

ICB digital

julio 2025

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº151

artículo breve

Inclusión de poblaciones infrarrepresentadas y desatendidas en ensayos clínicos: implicaciones éticas

Maria Cristina Murano, Alberto M. Borobia

próximo número

nº 152 - septiembre 2025

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

Inclusión de poblaciones infrarrepresentadas y desatendidas en ensayos clínicos: implicaciones éticas

Maria Cristina Murano. Departamento de Filosofía y Sociedad, Universidad Complutense de Madrid. Grupo de investigación en Farmacología Clínica, IdiPAZ. Líder de WP “Ethical Dimension and Responsible Research” del proyecto READI.

Alberto M. Borobia. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ. Coordinador del proyecto READI.

Autor de correspondencia: alberto.borobia@salud.madrid.org

Información sobre la financiación: Maria Cristina Murano ha recibido una ayuda RYC2023-044160-I, financiada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades /AEI/10.13039/501100011033 y por el Fondo Social Europeo Plus.

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica se enfrenta a un desafío persistente desde hace años: la dificultad en el reclutamiento y retención de pacientes en ensayos clínicos que reflejen adecuadamente la realidad de las poblaciones que recibirán finalmente los tratamientos desarrollados. Esta falta de representatividad conlleva importantes brechas de conocimiento, especialmente relacionadas con la eficacia y seguridad de las intervenciones sanitarias en distintos grupos poblacionales¹.

Por otro lado, el acceso a terapias innovadoras en salud —como medicamentos, vacunas o dispositivos médicos— continúa concentrándose en grandes áreas urbanas. Casi el 56% de la inversión realizada por la industria farmacéutica en investigación clínica se concentra en Madrid y Barcelona², excluyendo a muchas regiones y limitando el acceso en nuestro país a una población importante. Hay que añadir que existen también comunidades y poblaciones que habitualmente no participan en investigación clínica por otras muchas razones que más adelante comentaremos.

Fortalecer la inclusión y la representatividad en los estudios clínicos es esencial para ampliar el acceso a la innovación sanitaria, reducir las desigualdades en nuestro país, en Europa y en el resto del mundo, y mejorar la calidad general de los resultados en investigación clínica³. Las desigualdades en salud están influenciadas por múltiples factores, entre ellos la etnia, el sexo, el género, la situación socioeconómica o la edad. En consecuencia, es imperativo que la investigación clínica integre de manera activa a poblaciones identificadas como infrarrepresentadas y desatendidas.

No obstante, existen barreras significativas que limitan la participación de estas comunidades, incluyendo restricciones geográficas, desconfianza en el sistema, escaso acceso a información relevante, comunicación ineficaz y prejuicios sociales, entre otros^{4,5}. Comprender la magnitud de estas barreras requiere analizar los desafíos sistémicos que afectan el diseño y el desarrollo de los ensayos clínicos. Entre los más relevantes se encuentran:

- **Reclutamiento y retención de participantes:** Cerca del 20% de los ensayos clínicos aleatorizados se suspenden prematuramente debido a un reclutamiento insuficiente⁵. Factores como la desconfianza en el sistema sanitario o desconocimiento sobre la investigación agravan este problema⁶. La baja retención de participantes conlleva además pérdida de datos, disminución del poder estadístico y necesidad de incrementar los tamaños muestrales de los estudios. Se estima que hasta el 50% de los ensayos clínicos experimentan una pérdida de seguimiento

- superior al 11%⁷, lo cual incrementa la duración, los costes y los riesgos para los pacientes involucrados.
- **Barreras estructurales de acceso:** Muchos ensayos requieren la presencia física en centros de investigación específicos habitualmente localizados en grandes núcleos urbanos, limitando la participación de personas que residen en áreas rurales o marginadas. La escasa difusión de información sobre los estudios disponibles también dificulta el acceso equitativo a los ensayos clínicos.
 - **Falta de capacitación y medios en los centros de investigación clínica:** Muchos centros de investigación, principalmente ubicados en hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) no cuentan con los recursos, conocimientos o estrategias necesarias para involucrar eficazmente a poblaciones que habitualmente están infrarrepresentadas o desatendidas. Aunque existen iniciativas para entender y caracterizar mejor este tipo de poblaciones, hay ejemplos claros como puede ser población de edad avanzada, habitantes de áreas rurales con difícil acceso a núcleos urbanos, pacientes con determinadas discapacidades (visual, auditiva, cognitiva,...), comunidades que habitualmente no tienen contacto con el sistema sanitario u otras condiciones (socio-económicas, sexo, género,...). Por otra parte, es importante señalar que tanto los profesionales médicos como el resto de los profesionales involucrados en investigación clínica (coordinadores de estudios, enfermeras de investigación,...) en ocasiones no cuentan con las herramientas necesarias para actuar como facilitadores en el proceso de reclutamiento.
 - **Fragmentación de iniciativas:** Las herramientas y programas de formación orientados a promover la inclusión suelen estar fragmentados y no abordan de forma integrada la complejidad de los desafíos sistémicos mencionados.

Para superar estos obstáculos son necesarias iniciativas que permitan una transformación profunda en la forma en la que se diseñan y desarrollan los ensayos clínicos, involucrando activamente a todos los agentes que están implicados en la investigación clínica: investigadores, promotores, pacientes, reguladores,... ya que su participación es clave para el éxito y la legitimidad de la investigación clínica⁷. Una de las iniciativas europeas recientemente financiadas con el objetivo de liderar la transformación necesaria para una mayor inclusividad es el proyecto READI (proyecto IHI, grant agreement No 101166227; <https://ihi-readi.org>), que tiene como objetivo principal caracterizar las poblaciones habitualmente infrarrepresentadas y desatendidas en Europa y desarrollar nuevos diseños, herramientas e innovaciones para incrementar su participación en ensayos clínicos, avanzando hacia una investigación clínica más inclusiva, equitativa y diversa.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es la dimensión ética en el desarrollo de ensayos clínicos más inclusivos que impliquen poblaciones que habitualmente son excluidas de la investigación clínica.

ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA PARA DESARROLLAR ENSAYOS CLÍNICOS EQUITATIVOS, INCLUSIVOS Y DIVERSOS

Cambio de prioridades

Uno de los principales cambios de enfoque en la literatura sobre los aspectos éticos de la investigación biomédica tiene que ver con la diferencia entre población vulnerable y población desatendida e infrarrepresentada. Las primeras directrices y recomendaciones éticas, como el Informe Belmont (1978) y la Declaración de Helsinki (en sus versiones anteriores hasta el 2013), se centraban sobre la necesidad de proteger a las poblaciones vulnerables. En la última versión de esta última declaración (2024) ya se habla en el punto 13 de grupos infrarrepresentados⁸.

Aunque existe un solapamiento significativo entre las poblaciones vulnerables e infrarrepresentadas y/o desatendidas, los conceptos no son sinónimos. Algunos grupos pueden ser a la vez vulnerables e infrarrepresentados (por ejemplo, las minorías étnicas en los ensayos sobre cáncer), pero no todos los grupos infrarrepresentados se consideran vulnerables en el sentido normativo, y viceversa. La vulnerabilidad suele estar vinculada a un mayor riesgo de sufrir daños o a la incapacidad de proteger los propios intereses⁹, mientras que la infrarrepresentación se refiere a la falta de participación o de acceso a la investigación.

Las poblaciones desatendidas e infrarrepresentadas suelen definirse por características demográficas, socioeconómicas o relacionadas con la salud que dan lugar a una menor participación en la investigación sanitaria. Entre los ejemplos se incluyen las minorías étnicas, las personas con un nivel socioeconómico bajo, los residentes en zonas rurales y las personas con barreras lingüísticas o enfermedades mentales. Estas definiciones suelen ser específicas del contexto y pueden variar según el área de la enfermedad o el entorno de la investigación.

A pesar de los aspectos comunes, también los conceptos de población desatendidas e infrarrepresentadas no son idénticos. Las poblaciones desatendidas son grupos que se enfrentan a barreras para acceder a la atención sanitaria o participar en la investigación. Estas barreras pueden ser económicas, geográficas, lingüísticas, culturales, educativas o estar relacionadas con desigualdades sistémicas. Algunos ejemplos de poblaciones desatendidas son: personas residentes en zonas rurales o remotas, comunidades con bajos ingresos, personas sin seguro médico, personas con conocimientos limitados del idioma nacional, personas con discapacidad, personas sin hogar. En definitiva, este término se centra en el acceso a los servicios sanitarios o a las oportunidades de investigación: puede que no se les excluya sistemáticamente de los estudios, pero tienen problemas para acceder a ellos¹⁰.

Las poblaciones infrarrepresentadas, por su parte, son aquellas que no participan en ensayos clínicos en tasas proporcionales a su presencia en la población general, especialmente en relación con la carga de morbilidad. Algunos ejemplos de grupos infrarrepresentados pueden ser: minorías raciales y étnicas (por ejemplo, poblaciones negras, indígenas), mujeres (en determinados tipos de investigación), adultos mayores, personas LGBTQ+ (especialmente transexuales), niños y adolescentes, embarazadas. La infrarrepresentación hace referencia a las disparidades en la participación y la representación, que a menudo reflejan la exclusión sistémica o el sesgo en el diseño de los ensayos, el reclutamiento o los criterios de elegibilidad¹¹.

Una población puede estar a la vez desatendida e infrarrepresentada; por ejemplo, las comunidades indígenas rurales pueden tener un acceso limitado a la atención sanitaria y estar infrarrepresentadas en la investigación. La EMA no dispone de definiciones jurídicas normalizadas de poblaciones infrarrepresentadas o desatendidas, pero ha ratificado la aprobación de reglamentos y publicado documentos de posición que fomentan una investigación más inclusiva, como los documentos relacionados a los planes de investigación pediátrica (Reglamento CE nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo)¹² y el mismo Reglamento CE nº 536/2014 sobre ensayos clínicos¹³.

Los principios y valores éticos de la inclusión

La transición del foco de las poblaciones vulnerables a las desatendidas o infrarrepresentadas también supone un cambio de foco ético: de la protección de los grupos vulnerables al principio de justicia. Los beneficios de la investigación deben estar distribuidos de una manera proporcionada a las clases o grupos de personas, según sus necesidades sanitarias. El hecho de excluir los grupos vulnerables (como los niños, las mujeres embarazadas) a fin de protegerlos ha resultado en una injusticia que consiste en la falta de datos útiles para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de las enfermedades que afectan a estos grupos. Esto ha llevado a que ahora sea necesario justificar la exclusión de ciertos tipos de grupos.

Mientras se deben incluir a grupos anteriormente excluidos, también la distribución de las cargas de la investigación tiene que ser justa. Hay que evitar perpetrar otros tipos de injusticias que se han dado en el pasado, como la inclusión de poblaciones fáciles de reclutar debido a su posición social o económica comprometida o a su facilidad de manipulación. Un ejemplo histórico es la inclusión de presos como sujetos de investigación en estudios farmacológicos de fase I en Estados Unidos. En este sentido, las Directrices éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos de la CIOMS (2016) consideran que los promotores, investigadores, autoridades gubernamentales, comités de ética de la investigación y otras partes interesadas son responsables de garantizar que los beneficios y las cargas de la investigación se distribuyan equitativamente¹⁴.

Además, se exige de la investigación biomédica y sus actores que comprometan a los posibles participantes y a las comunidades en procesos participativos¹⁴. El compromiso proactivo con las comunidades a las que se invita a participar es, por un lado, una forma de mostrar respeto por ellas y por las tradiciones y normas que comparten, y así fomentar su seguridad y confianza, por otro lado, contribuye al éxito de la investigación. Las partes interesadas son individuos, grupos, organizaciones, organismos gubernamentales o cualquier otra persona que se vea afectada por la realización o los resultados del proyecto de investigación. Los procesos participativos deben ser totalmente colaborativos y transparentes, y es importante garantizar la diversidad de puntos de vista en el proceso de consulta.

Por último, la inclusión de población infrarrepresentadas y desatendidas garantizan el beneficio social de generar conocimientos aplicables a estos grupos, mejorar la validez externa de los resultados y facilitar el acceso a intervenciones innovadoras a grupos tradicionalmente excluidos. La diversidad en la participación permite identificar diferencias en la respuesta, la tolerabilidad y los acontecimientos adversos en subgrupos específicos, y puede contribuir a una mayor equidad en la atención sanitaria¹⁵.

CONCLUSIÓN

Las estrategias para mejorar la equidad, la diversidad y la inclusión en la investigación clínica incluyen una mayor intencionalidad y el establecimiento de objetivos basados en los principios de justicia, beneficencia social y el valor de la colaboración. Estudios clínicos realizados en toda Europa ponen de manifiesto los retos éticos que plantea la inclusión de poblaciones desatendidas e infrarrepresentadas. Para abordar estos retos, es necesario constituir equipos de investigación y liderazgo más diversos, una mejor participación de la comunidad para establecer los objetivos y enfoques del estudio, intervenciones de divulgación mejor adaptadas, descentralización de los procedimientos del estudio e incorporación de tecnología innovadora para una recogida de datos más flexible, además de una adecuada autovigilancia para identificar y prevenir sesgos.

Entre las posibles medidas de adaptación, los procesos de consentimiento informado deberían estar conformados para que no haya desajustes lingüísticos, culturales y de alfabetización. De la misma manera, todos los proyectos de investigación deberían incluir una descripción del plan de participación ciudadana e identificar los recursos asignados a las actividades participativas propuestas. Por otra parte, es importante reevaluar los diseños restrictivos de los ensayos, los criterios de elegibilidad y las limitaciones logísticas. Finalmente, es recomendable estar vigilantes con respecto a los desequilibrios de poder, la desconfianza y la posible incoherencia o desconocimiento de los cambios en los marcos jurídicos y éticos.

REFERENCIAS

1. EHA Diversity, Equity, and Inclusion Taskforce. A Lack of Diversity, Equity, and Inclusion in Clinical Research Has Direct Impact on Patient Care. *HemaSphere*. 2023;7(3):e842.
2. Farmaindustria. I+D en la Industria Farmacéutica, 2024. https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2025/05/Resultados-Encuesta-ID-2024_ok.pdf [Consultado: 4 de julio de 2025]
3. Gross AS, Hoppes S, Oliveros H, Yu J, Huber J, Galimberti F, et al. Clinical trial diversity. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jun;88(6):2700-17.
4. Clark LT, Watkins L, Piña IL, Elmer M, Akinboboye O, Gorham M, et al. Increasing diversity in clinical trials: Overcoming critical barriers. *Curr Probl Cardiol*. 2019 May;44(5):148-72.
5. Briel M, Speich B, von Elm E, Gloy V, Meurer M, Schandelmaier S, et al. The use of the PRECIS-2 tool to characterise applicability of randomised trials and systematic reviews: A meta-research study. *Trials*. 2019 Dec 30;20(1):800.
6. Nipp RD, Lee H, Powell E, Birrer NE, Poles E, Finkelstein DM, et al. Overcoming Barriers to Clinical Trial Enrollment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan;39:105-14.
7. Walters SJ, Bonacho Dos Anjos Henriques-Cadby I, Bortolami O, Flight L, Hind D, Jacques RM, et al. Recruitment and retention of participants in randomised controlled trials: a review of trials funded and published by the United Kingdom Health Technology Assessment Programme. *BMJ Open*. 2017 Mar 20;7(3):e015276.
8. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. 8th revision, 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland; October 2024.
9. Mermet-Bouvier, P., & Whalen, M. D. (2020). Vulnerability and Clinical Research: Mapping the Challenges for Stakeholders. *Therapeutic innovation & regulatory science*, 54(5), 1037–1046. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00121-7>.
10. Witham, M.D., Anderson, E., Carroll, C. et al. Developing a roadmap to improve trial delivery for under-served groups: results from a UK multi-stakeholder process. *Trials* 21, 694 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04613-7>.
11. Ford, J. G., Howerton, M. W., Lai, G. Y., Gary, T. L., Bolen, S., Gibbons, M. C., Tilburt, J., Baffi, C., Tanpitukpongse, T. P., Wilson, R. F., Powe, N. R., & Bass, E. B. (2008). Barriers to recruiting underrepresented populations to cancer clinical trials: a systematic review. *Cancer*, 112(2), 228–242. <https://doi.org/10.1002/cncr.23157>.
12. Reglamento (CE) N° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo de 12 de diciembre de 2006 sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) N° 1768/92, la Directiva N° 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) N° 726/2004, Unión Europea.
13. Reglamento N° 536/2014 de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva N° 2001/20/CE, Unión Europea.
14. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), (2016). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Fourth Edition. Geneva.
15. Bierer B.E., White S.A., Meloney L.G., Ahmed H.R., Strauss D.H., Clark L.T., (2021). Achieving Diversity, Inclusion, and Equity in Clinical Research Guidance Document Version 1.2. Cambridge and Boston, MA: Multi-Regional Clinical Trials Center of Brigham and Women's Hospital and Harvard (MRCT Center). Disponible en: <https://mrctcenter.org/diversity-in-clinical-research/guidance/guidance-document/>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Roche