



CATALIZAR LA INVESTIGACIÓN ÉTICA EN EMERGENCIAS

Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
ORGANIZACIÓN REGIONAL PARA LAS AMÉRICAS

CATALIZAR LA INVESTIGACIÓN ÉTICA EN EMERGENCIAS

Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia
de COVID-19 y agenda pendiente

Washington, D.C., 2022

Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente

HSS/BIO/COVID-19/22-0019

© **Organización Panamericana de la Salud, 2022**

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO); <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Agradecimientos	v
Introducción	1
CAPITULO 1. Lecciones del brote del Zika y desafíos durante la pandemia de COVID-19	3
CAPITULO 2. ¿Cómo fortalecer la confianza en la investigación que se realiza en emergencias? Transparencia e involucramiento de la sociedad.....	11
2.1. Acciones para las autoridades nacionales	13
2.2. Acciones para los investigadores	15
2.3. Acciones para los comités de ética de la investigación	16
2.4. Acciones para las instituciones que financian investigaciones	16
CAPITULO 3. ¿Cómo asegurar que la revisión ética y el monitoreo de la investigación que realizan los comités de ética de la investigación sean ágiles pero rigurosos en emergencias?.....	17
3.1. Estrategias de organización.....	18
3.2. Procedimientos para el funcionamiento de los comités de ética de la investigación	21
3.2.1. Organización interna del comité de ética de la investigación	21
3.2.2. Proceso de revisión ética.....	22
3.2.3. Monitoreo ético	24
CAPITULO 4. ¿Cómo asegurar que las investigaciones continúen siendo éticamente aceptables ante la generación de nueva evidencia?.....	25
4.1. Recomendaciones operativas para el monitoreo ético	26
4.2. Análisis ético durante el monitoreo	28
CAPITULO 5. ¿Cómo asegurar, en las emergencias de salud, el uso ético de intervenciones no probadas y fuera de una investigación?	31
5.1. Orientación ética para el uso de emergencia de intervenciones no probadas y fuera de una investigación: Cuatro criterios éticos	32
5.1.1. Justificación	32
5.1.2. Supervisión ética y regulatoria	33
5.1.3. Proceso de consentimiento	33
5.1.4. Contribución a la generación de evidencia.....	34
5.2. Recomendaciones para el uso ético de intervenciones no probadas y fuera de una investigación en situaciones de emergencia.....	35
5.2.1. Recomendaciones generales	35
5.2.2. Recomendaciones operativas.....	36

CAPITULO 6. ¿Cómo asegurar que las muestras y los datos se compartan éticamente para las investigaciones futuras?	39
6.1. Los procesos de consentimiento informado amplio para la recolección de muestras o datos para investigaciones futuras.....	40
6.2. Almacenamiento, transferencia y uso futuro de muestras y datos para la investigación	42
CAPITULO 7. Recomendaciones finales	45
7.1. Recomendaciones para la acción	46
7.1.1. Para emergencias de salud	46
7.1.2. Para situaciones habituales, incluidas las emergencias de salud	46
7.2. Recomendaciones para la conceptualización.....	48
7.2.1. Para las emergencias de salud	48
7.2.2. Para situaciones habituales, incluidas las emergencias de salud	48
Referencias	49
Anexos	53
Anexo 1. Modelo de procedimientos operativos estandarizados para la supervisión ética de las investigaciones relacionadas con emergencias de salud.....	53
Anexo 2. Preguntas guía para facilitar el análisis ético del uso de emergencia de intervenciones no probadas y fuera de una investigación	60

AGRADECIMIENTOS

Esta publicación fue preparada por el Programa Regional de Bioética, adscrito al Departamento de Sistemas y Servicios de Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), bajo la coordinación general de Carla Saenz. La redacción corrió a cargo de Sarah Carracedo, Ana Palmero y Carla Saenz.

La OPS extiende un especial agradecimiento a todos los participantes en las sesiones de diálogos regionales, cuyas reflexiones y sugerencias son un componente fundamental de este trabajo. Además, reconoce y agradece la asesoría del grupo de expertos conformado por Bernardo Aguilera, Florencia Luna, Sofía Salas, Sergio Surugi de Siqueira, Hans Vásquez y Argentina Ying. El grupo también incluyó en un inicio a Ricardo Palacios. Asimismo, la publicación se benefició de la revisión y contribución técnica de Ludovic Reveiz, Marcie Neil, Lionel Gresh e Ian Stein.

Esta publicación fue elaborada por la OPS gracias al apoyo financiero del Wellcome Trust, en virtud de la subvención 220028/Z/19/Z.

Nunca antes la investigación para la salud ha atraído tanta atención como con la pandemia de COVID-19. En efecto, la pandemia ha dejado en claro que la investigación es un componente esencial de la preparación y la respuesta para las emergencias de salud. Por eso, urge catalizar las investigaciones capaces de producir intervenciones seguras y eficaces contra la COVID-19, y generar así el conocimiento necesario para responder a esta emergencia. Sin embargo, dicha urgencia no supone una licencia para apartarse de los estándares éticos correspondientes. Por el contrario, toda investigación relacionada con las emergencias de salud debe adherirse a las *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos*, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por su sigla en inglés) (1), que incluyen el rigor científico indispensable para que la investigación sea capaz de producir conocimiento y lograr los objetivos propuestos.

Asegurar que toda la investigación se realice de manera ética es fundamental para que la población confíe en la investigación y en sus resultados, así como también en los profesionales y las autoridades de salud. Esta confianza resulta clave en una emergencia sanitaria, dado que, en gran parte, de ella dependerá el cumplimiento de las medidas de salud pública por parte de la población que, a su vez, es imprescindible para alcanzar los objetivos de salud pública. Más aún, la pandemia de COVID-19 ha revelado que la confianza en las intervenciones de salud depende, en muchos casos, de la que se tenga en las investigaciones realizadas para probar su seguridad y eficacia, como ha sucedido, por ejemplo, en el caso de las vacunas.

El Programa Regional de Bioética de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha elaborado documentos de orientación ética para la investigación en el contexto de la pandemia de COVID-19 (2, 3, 4, 5, 6, 7), construyendo sobre la experiencia de emergencias previas —incluido el brote del zika, para el cual la OPS también produjo orientación ética (8)— y el compromiso de los Estados Miembros de la OPS para fortalecer la preparación ética en emergencias (9). Estas orientaciones han sido rápidamente implementadas (10) y generado un proceso de aprendizaje regional, el cual estuvo alentado por numerosas sesiones de diálogo que incluyeron a autoridades de salud, comités de ética de la investigación (CEI) e investigadores de América Latina y el Caribe (recuadro 1). Esas sesiones de diálogo se han erigido como un foro de reflexión regional sobre qué medidas han funcionado y cuáles aspectos todavía presentan desafíos, qué se debería hacer de manera distinta —en situaciones ordinarias y emergencias— y cuáles son los temas que forman parte de la agenda regional con respecto a la preparación para futuras emergencias.

En ese marco, el objetivo de la presente publicación es ofrecer una versión integrada y revisada de las orientaciones éticas para investigación en situaciones de emergencia, provistas por la OPS previamente, y complementarlas con las lecciones aprendidas en la región durante la pandemia de COVID-19 y con las recomendaciones finales que resultaron de los diálogos regionales, con el fin último de catalizar investigaciones éticas frente a las eventuales emergencias de salud que puedan surgir en el futuro.

Recuadro 1. Sesiones de diálogos regionales de América Latina y el Caribe realizadas por la Organización Panamericana de la Salud en América Latina y el Caribe

Desafíos y lecciones por aprender en América Latina y el Caribe: Diálogos regionales sobre la ética de la investigación durante la pandemia

- Estrategias para la revisión y supervisión éticas de la investigación en pandemia [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=mWma_YwGOPM.
- Procedimientos de los CEI [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=WupmvjesdDQ>.
- Valor social y científico, y consentimiento informado [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=7eKxHqzxs_g.
- La perspectiva de los investigadores [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=ePLbRvEzd6w>.
- La evaluación riesgo-beneficio de las investigaciones [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=DYdIEI2wcNs>.
- ¿Qué hemos aprendido hasta ahora? [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=_DEfdr4rgjU&t=11s.

Indicadores para el fortalecimiento de los sistemas nacionales de ética de la investigación: Serie de sesiones regionales

- Indicadores OPS para el fortalecimiento de los sistemas nacionales de ética de la investigación [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=m-YLBSAQbiA>.
- Evaluación regional usando indicadores: Logros y desafíos pendientes [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: [https://www.youtube.com/watch?v=2-UgL-u\)Bv8](https://www.youtube.com/watch?v=2-UgL-u)Bv8).
- Evaluación regional del indicador para la investigación en emergencias: Avances durante la pandemia [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=7oI5RIzWX4k&t=14s>.

Catalizar la investigación ética en emergencias: Diálogos regionales sobre las lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y la agenda pendiente

- Recomendaciones preliminares para catalizar la investigación ética en emergencias [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=TSv-9RTBpyQ>.
- Catalizar la investigación ética en emergencias [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://youtu.be/SudJhmNg_I4.

CEI: Comité de ética de la investigación

CAPÍTULO 1.

LECCIONES DEL BROTE DEL ZIKA Y DESAFÍOS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

En el 2016, la Región de las Américas experimentó una emergencia de salud pública de importancia internacional: el brote del virus del Zika. Esa emergencia presentó desafíos similares a los experimentados en emergencias previas, a raíz de la falta de claridad sobre los estándares éticos que guían la investigación en situaciones de emergencia. Surgieron dudas en torno a si era éticamente aceptable hacer investigación durante la emergencia, si cabía dejar de lado los estándares éticos habituales (como la revisión ética previa o el proceso de consentimiento informado) o si era aceptable modificar los procesos de revisión ética con miras a alcanzar una mayor celeridad en la revisión. Gracias al desarrollo de la orientación ética específica (8) y al fortalecimiento de las capacidades regionales se logró elucidar tales cuestiones, de modo que durante la pandemia de COVID-19 no fueron materia de discusión.

El aprendizaje logrado a raíz del brote del zika permitió generar consenso en relación con los puntos siguientes:

- la investigación es parte esencial de la respuesta a las emergencias de salud;
- la investigación realizada en emergencias debe adherirse a las pautas éticas internacionales, incluidas la aprobación previa por parte de un CEI y la obtención del consentimiento informado de los participantes, y
- los procesos de revisión ética deben ser modificados en situaciones de emergencia a fin de asegurar revisiones rápidas y rigurosas de las investigaciones.

Este aprendizaje estuvo también alentado por la publicación de distintas orientaciones en las que se abordan las cuestiones éticas que surgen cuando se realizan investigaciones en emergencias de salud pública (1, 11, 12, 13). Asimismo, una reflexión regional posterior llevó a un compromiso de los Estados Miembros de la OPS a mejorar su preparación ética para las emergencias futuras (9), lo que incluye brotes y desastres naturales. Para ello, en los indicadores de ética de la investigación de la OPS, se incluyó uno específico dirigido a medir el número de países que disponen de procedimientos establecidos para la revisión ética acelerada de la investigación durante situaciones de emergencia (14, 15). En el 2018, cuando la OPS y los Estados Miembros dieron inicio al trabajo de esbozar y formalizar tales procedimientos, no había, a nivel mundial, claridad sobre cómo exactamente debían ser estos procesos de revisión ética acelerada (1), por lo que resultaba necesario elaborar una orientación ética detallada y específica que pudiera guiar la adaptación de las regulaciones relevantes. Tal situación explica que las medidas adoptadas en la Región antes de la pandemia de COVID-19, destinadas a facilitar una revisión rápida de las investigaciones en situaciones de emergencia, fueran, en su mayoría, todavía generales (16).

Con posterioridad, cuando comenzó la propagación del SARS-CoV-2, la Región de las Américas ya se encontraba notablemente mejor preparada que en el momento en que ocurrió el brote del zika. Fue

evidente, sin embargo, que algunos desafíos persistían. Una mayor claridad sobre la orientación ética relevante no necesariamente implica que su puesta en práctica no suponga retos. Por ejemplo, tener en claro que la investigación con seres humanos en emergencias requiere de una previa aprobación ética de un CEI no supone que sea fácil distinguir entre qué iniciativas constituyen investigación con seres humanos y cuáles constituyen vigilancia u otras actividades de salud pública (recuadro 2).

Recuadro 2. ¿Cómo distinguir entre la investigación y las actividades de salud pública que involucran la recopilación de datos?

No todas las actividades que comprenden una recolección de datos de manera sistemática constituyen investigación con seres humanos. La diferencia entre la investigación y las actividades de salud pública, como la vigilancia, radica en el objetivo de cada una. La investigación tiene el propósito principal de producir conocimiento generalizable. Y si bien es cierto que las autoridades de salud con frecuencia están involucradas en la conducción de la investigación, también recolectan sistemáticamente y analizan datos personales con el objetivo principal de beneficiar directamente a la población (por ejemplo, mejorando su salud o abordando problemas de salud pública). Por ello, estas actividades no constituyen investigación con seres humanos y no se rigen por los estándares éticos que eso requiere, como la aprobación previa del protocolo de investigación por un CEI. Para ese tipo de actividades de salud pública existe otro marco normativo dirigido a asegurar su adherencia a estándares éticos, como las *Pautas de la OMS sobre la ética en la vigilancia de la salud pública*¹.

No siempre es fácil distinguir entre investigación y otras iniciativas y actividades de salud pública, en particular durante una emergencia de salud. Por esa razón, la tarea de determinar si una iniciativa constituye o no investigación con seres humanos debe ser realizada por una tercera parte independiente, como un CEI. A continuación, se presentan varios recursos que pueden ayudar a diferenciar entre la investigación y otro tipo de actividades de salud pública.

- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC). CDC's Policy on *Distinguishing Public Health Research and Public Health Nonresearch*, Atlanta: CDC; 2010. Disponible en: <https://www.cdc.gov/os/integrity/docs/cdc-policy-distinguishing-public-health-research-nonresearch.pdf>. (Esta política incluye ejemplos que sirven de guía para distinguir entre investigaciones de salud pública y actividades de salud pública que no tienen propósitos de investigación).
- Cash R, Wikler D, Saxena A, Capron A (eds.). *Estudios de caso sobre ética de la investigación internacional en salud*. Washington, D.C.: OPS; 2014. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/6082>.
- Organización Mundial de la Salud. *Ethics in Epidemics, Emergencies and Disasters: Research, Surveillance and Patient Care*. Training Manual. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241549349>.
- Institutos Canadienses de Investigación en Salud, Consejo de Investigación de Ciencias Naturales e Ingeniería de Canadá, Consejo de Investigaciones en Ciencias Sociales y Humanidades de Canadá. Tri-Council Policy Statement: *Ethical Conduct for Research Involving Humans* - TCPS2 2018. Ottawa: Institutos Canadienses de Investigación en Salud; 2018. Disponible en: https://ethics.gc.ca/eng/policy-politique_tcps2-eptc2_2018.html.
- Organización Panamericana de la Salud. La investigación en salud: ¿Cuándo necesita revisión ética? [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=HxEeXkBurew&t=4s>.
- Organización Panamericana de la Salud. Infografía: ¿Cuándo la investigación necesita revisión ética? Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/infografia-cuando-investigacion-necesita-revision-etica>.

CEI: Comité de ética de la investigación; OMS: Organización Mundial de la Salud; OPS: Organización Panamericana de la Salud.

Nota: ¹ Organización Mundial de la Salud. Pautas de la OMS sobre ética en la vigilancia de salud pública. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34499>.

Algunos temas concernientes a la ética de la investigación, de una importancia crucial para las emergencias de salud, continuaban presentando importantes desafíos, como el involucramiento de la sociedad y algunos aspectos relacionados con los procesos de consentimiento informado, por ejemplo, para facilitar el uso de muestras y datos para estudios futuros. Otros temas requerían de una orientación ética específica, como los estudios de exposición con seres humanos (*human challenge trials*), que fueron considerados nuevamente a raíz del brote del zika (17, 18). Finalmente, persistía la poca familiaridad con diseños alternativos de investigación, tales como los diseños adaptativos (19), los cuales poseen un importante potencial en las situaciones de emergencia (20). Tan pronto comenzó la pandemia de COVID-19 y, como una manera de dar respuesta a la urgencia por realizar investigaciones que permitieran entender el virus y encontrar intervenciones seguras y eficaces para identificarlo, prevenirlo, tratarlo y guiar la respuesta de salud pública pertinente, la OPS publicó orientaciones que buscaban catalizar la investigación ética (2, 3, 4, 5, 6, 7) y trabajó cercanamente con las autoridades nacionales y los CEI para materializar, en la práctica, dichas orientaciones. La prioridad inicial pasó por brindar pautas detalladas tendientes a garantizar que los procesos de revisión ética y monitoreo de los CEI fueran ágiles, pero sin dejar de ser rigurosos (3, 4). La puesta en práctica de estas orientaciones fue rápida, como lo ilustra el cuadro 1.

Cuadro 1. Orientaciones y normativas emitidas para acelerar la revisión ética de las investigaciones de COVID-19, por país y autoridad emisora

País	Orientaciones y normativas	Autoridad emisora
Argentina	Resolución n.º 908/2020, Pautas éticas y operativas para la evaluación ética acelerada de las investigaciones en seres humanos relacionadas con el COVID-19 (12 de mayo del 2020). Medidas y recomendaciones en los estudios de farmacología clínica durante la pandemia COVID-19 (20 de marzo del 2020).	Ministerio de Salud Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
Brasil	Orientações para condução de pesquisas e atividade dos CEP durante a pandemia provocada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19) (9 de mayo del 2020). Nota técnica n.º 23/2020/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA (28 de julio del 2020).	Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP, por su sigla en portugués) Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)
Chile	Recomendaciones de la Comisión Ministerial de Ética en Investigación en Salud (CMEIS) para los comités ético-científicos (CECs) en la revisión de protocolos de investigación en contexto de pandemia por COVID-19 (3 de junio del 2020). Recomendaciones del Comité Ético Científico Consultor <i>Ad Hoc</i> para Investigación Científica Relativa a Vacunas COVID-19 del Ministerio de Salud (diciembre del 2020).	Comisión Ministerial de Ética en Investigación en Salud (CMEIS) Comité Ético Científico Consultor <i>Ad Hoc</i> para Investigación Científica Relativa a Vacunas COVID-19 del Ministerio de Salud
Colombia	Circular externa n.º 1000-174-20 (julio del 2020).	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

País	Orientaciones y normativas	Autoridad emisora
Costa Rica	<p>Comunicado n.º 1, Consideraciones específicas para la investigación biomédica en el marco de la pandemia de COVID-19 (abril del 2020).</p> <p>Comunicado n.º 2, Recomendaciones para realizar investigación biomédica durante el período de la emergencia sanitaria por COVID-19 en Costa Rica (agosto del 2020).</p> <p>Manual de procedimientos para agilizar la revisión y supervisión ético-científicas de investigaciones biomédicas relacionadas con COVID-19 (17 de julio del 2020).</p>	<p>Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS)</p> <p>Caja Costarricense de Seguro Social</p>
Ecuador	<p>Acuerdo Ministerial n.º 00003, Reglamento para el desarrollo de investigaciones en salud que se realicen durante la emergencia sanitaria (16 de abril del 2020). <i>Derogado.</i></p> <p>Acuerdo Ministerial n.º 00104, Reglamento para la aprobación y desarrollo de investigaciones en salud relacionadas a COVID-19 (diciembre del 2020).</p>	Ministerio de Salud Pública
México	<p>Pronunciamiento, La Bioética ante la pandemia de COVID-19 (12 de marzo del 2020).</p> <p>Comunicado n.º 007 COVID-19, Funcionamiento de los CEI durante la emergencia sanitaria y ampliación de la suspensión de trámites (4 de mayo del 2020).</p> <p>Medidas extraordinarias en relación a estudios clínicos ante la pandemia de COVID-19 (21 de abril del 2020).</p>	<p>Comisión Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA)</p> <p>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)</p>
Panamá	<p>Resolución n.º 373, que establece el procedimiento administrativo acelerado para el registro y seguimiento de Protocolos de Investigación relacionados con situaciones de emergencia sanitaria, desastres o brotes de enfermedades y faculta al Comité Nacional de Bioética de la Investigación para gestionar la revisión ética de estos protocolos (13 de abril del 2020). <i>Derogada.</i></p> <p>Resolución n.º 400, por la cual se regula el procedimiento Especial para el registro y seguimiento de Protocolos de investigación relacionados con situaciones de emergencia sanitaria, desastres o brotes de enfermedades y faculta al Comité Nacional de Bioética de la Investigación para gestionar la revisión ética de estos protocolos (7 de junio del 2021).</p> <p>PO-026, Procedimiento operativo para la revisión acelerada de protocolos de investigación en respuesta a emergencias sanitarias, desastres o brotes de enfermedades versión 1.3 (junio del 2021).</p>	<p>Ministerio de Salud</p> <p>Comité Nacional de Bioética de la Investigación (CNBI)</p>

País	Orientaciones y normativas	Autoridad emisora
Perú	<p>Decreto Supremo n.º 014-2020-SA, que establece medidas para asegurar el adecuado desarrollo de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 en el país (11 de abril del 2020).</p> <p>Resolución Jefatural n.º 096-2020-J-OPE/INS, que conforma el Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 (13 de abril del 2020).</p> <p>Resolución Jefatural n.º 097-2020-J-OPE/INS, que aprueba el procedimiento para la revisión ética de ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 (13 de abril del 2020).</p> <p>Resolución Directoral n.º 120-2020-OGITT/INS, que aprueba los procedimientos operativos del Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión ética de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19 (14 de abril del 2020).</p> <p>Resolución Jefatural n.º 139-2020-J-OPE/INS, que aprueba el documento técnico: Pautas para la ejecución de los ensayos clínicos durante la pandemia de la COVID-19 (26 de junio del 2020).</p>	<p>Ministerio de Salud.</p> <p>Instituto Nacional de Salud (INS).</p>
República Dominicana	Comunicado: El CONABIOS en tiempo de COVID-19 (abril del 2020).	Consejo Nacional de Bioética en Salud (CONABIOS).

CEI, CEP (por su sigla en portugués): Comité de ética de la investigación.

Fuente: Adaptado de Palmero A, Carracedo S, Cabrera N, Bianchini A. Governance Frameworks for COVID-19 Research Ethics Review and Oversight in Latin America: An Exploratory Study. BMC Med Ethics. 2021;22(147). Disponible en: <https://bmcmedethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00715-2>

Consecuentemente, la realización de la investigación fue también muy rápida. A menos de seis meses de declarada la pandemia, 285 de las 5213 entradas registradas en la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos (ICTRP, por su sigla en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) correspondían a América Latina y el Caribe, y 202 estaban descritas como *estudios de intervención*. De este último total, 170 constituían ensayos clínicos con productos para tratar o prevenir la COVID-19 y 75% de ellos se realizaron en Brasil, México y Argentina, en ese orden (21) (cuadro 2 y recuadro 3).

Cuadro 2. Ensayos clínicos de países de América Latina y el Caribe registrados en la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos, 19 de agosto del 2020

País	n.º
Brasil	71
México	52
Argentina	24
Colombia	15
Cuba	12
Perú	12
Chile	9
Puerto Rico	3
Ecuador	2
Honduras	1
República Dominicana	1
TOTAL	202

Fuente: Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L. El panorama de los ensayos clínicos sobre COVID-19 en América Latina y el Caribe: Evaluación y desafíos. Rev Panam Salud Publica. 2021;45:e33. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53321>.

Recuadro 3. Características de ensayos clínicos de intervenciones para prevenir o tratar la COVID-19, registrados en la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos para países de América Latina y el Caribe, 19 de agosto del 2020

Características (total: 170 ensayos)

- 141 (45%) fueron ensayos clínicos aleatorizados.
 - 77 tuvo grupo control y enmascaramiento (al menos parcial).
- 104 (61%) tuvo una muestra de 200 o menos personas.
 - El tamaño muestral más pequeño fue de nueve personas.
- Las intervenciones más estudiadas fueron el plasma de convaleciente, la hidroxiquina/cloroquina (HCQ/CQ) y la azitromicina (en ese orden).
 - 27 ensayos sobre plasma de convaleciente fueron realizados en un sitio único (*single-site*) en los países, y la mayoría de ellos contó con muestras de menos de 100 personas.
 - En México, siete ensayos de plasma incluyeron a 281 participantes.
 - 14 de los 26 estudios sobre HCQ/CQ se realizaron en Brasil.
- 18% fueron ensayos multinacionales que, en todos los casos, involucraron una colaboración con un país que no pertenece a América Latina y el Caribe.
 - Ninguno de ellos implicó una colaboración circunscrita a países de América Latina y el Caribe.
- 78% de los ensayos realizados en un solo país no tuvieron patrocinador comercial.

Nota: Los ensayos aquí presentados corresponden a los siguientes países (ordenados por el número de ensayos clínicos registrados, de mayor a menor): Brasil, México, Argentina, Colombia, Cuba, Perú, Chile, Puerto Rico, Ecuador, Honduras y República Dominicana.

Fuente: Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L. El panorama de los ensayos clínicos sobre COVID-19 en América Latina y el Caribe: Evaluación y desafíos. Rev Panam Salud Publica. 2021;45:e33. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53321>.

Es muy positivo que la Región haya logrado responder rápidamente a la pandemia de COVID-19 mediante la producción de un gran número de investigaciones y, específicamente, de ensayos clínicos (22, 23). Sin embargo, la tendencia a realizar estudios pequeños, repetitivos y sin diseños capaces de producir conclusiones significativas sobre la seguridad y eficacia de las intervenciones todavía constituye un desafío importante (21). En ese sentido, es imperativo aprender de la experiencia de la pandemia para asegurar que, en una futura emergencia de salud, puedan realizarse en la Región investigaciones con un alto valor social y científico, que permitan responder rápidamente a las preguntas de investigación y guiar la respuesta a la emergencia. Esto supone el fortalecimiento de las capacidades locales de investigación y el establecimiento de mecanismos capaces de coordinar y colaborar en el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados al interior de un mismo país, a nivel subregional, y como parte de iniciativas regionales y mundiales de investigación (21, 22, 23).

Asimismo, una rápida respuesta en materia de ética de la investigación no implica que esta respuesta haya estado libre de desafíos. Por el contrario, estos han sido compartidos y discutidos con las autoridades de salud, los CEI y los investigadores de distintos países de la Región en una serie de diálogos regionales (recuadro 1). Algunos de esos desafíos se debieron a las medidas que se tomaron inicialmente para contener la propagación del virus, las cuales no solo tuvieron un impacto en los procesos de supervisión ética, sino que también impidieron realizar los procesos habituales para obtener el consentimiento de los participantes en las investigaciones, que suelen ser de manera presencial, utilizar formularios en papel y requerir la firma de cada participante. La pandemia de COVID-19 ha puesto en evidencia la necesidad de repensar los procesos clásicos de consentimiento informado y adoptar procesos alternativos (por ejemplo, a través de medios virtuales, electrónicos o audiovisuales) que se adapten a las exigencias de las emergencias, sin descuidar su objetivo de garantizar que la participación en la investigación sea voluntaria (cuadro 3).

Cuadro 3. Ejemplos de países que adoptaron procesos de consentimiento informado alternativos para la participación en investigaciones durante la pandemia de COVID-19

Argentina	Estableció que los mecanismos habituales para la obtención de consentimiento podían no ser los adecuados y permitió adoptar procesos alternativos, los cuales debían estar justificados y ser registrados en la historia clínica (Resolución n.º 908/2020, Pautas éticas y operativas para la evaluación ética acelerada de investigaciones con seres humanos relacionadas con la COVID-19 [12 de mayo del 2020]).
Brasil	Permitió formas alternativas a los procesos de consentimiento informado habituales, que podían adoptarse a través de medios digitales o plataformas electrónicas (Orientações para condução de pesquisas e atividade dos CEP durante a pandemia provocada pelo Coronavírus SARS-CoV-2, COVID-19 [9 de mayo del 2020]).
Perú	Estableció que los procesos de consentimiento informado fueran realizados por medios electrónicos (llamada telefónica, correo electrónico) y de manera oral, en presencia de un testigo (Resolución Jefatural n.º 139-2020-J-OPE/INS, Pautas para la ejecución de ensayos clínicos durante la pandemia de COVID-19 [26 de junio del 2020]).

CEP: Comité de ética de la investigación, por su sigla en portugués.

La duración de la pandemia también ha generado una serie de desafíos imprevistos que llevaron, por ejemplo, a modificar las estrategias para asegurar una supervisión ética de la investigación a lo largo de la pandemia (capítulo 3). Otros de los desafíos encontrados se relacionan con la fragilidad de los sistemas de ética de la investigación y la persistente necesidad de fortalecer las capacidades en

materia de ética de la investigación, en particular con respecto a temas que son prominentes en las emergencias de salud, como los estudios de exposición con seres humanos, para los cuales la OMS elaboró una orientación ética general durante la pandemia (24) y otra para el caso de la COVID-19 (25).

Esta publicación ha sido construida sobre la base de la experiencia regional que ha permitido revisar y complementar las orientaciones éticas de la OPS para la COVID-19 con el objetivo de consolidar el aprendizaje en curso y facilitar la puesta en práctica de estas orientaciones para catalizar la investigación ética en emergencias futuras ocasionadas por epidemias, brotes o desastres naturales.

CAPÍTULO 2.

¿CÓMO FORTALECER LA CONFIANZA EN LA INVESTIGACIÓN QUE SE REALIZA EN EMERGENCIAS? TRANSPARENCIA E INVOLUCRAMIENTO DE LA SOCIEDAD

Catalizar la investigación ética en emergencias supone responsabilidades para las autoridades de salud, los investigadores, las instituciones que realizan investigación y los CEI. Sin embargo, la realización de una investigación no depende exclusivamente de estos actores, sino que solo es posible si se cuenta con personas que desean participar de los estudios y comunidades dispuestas a albergarlos. Sin esta generosa contribución para la producción de conocimiento no sería factible realizar tales investigaciones, especialmente en situaciones de emergencia, las cuales requieren de una acción rápida y concertada.

Una investigación siempre busca, en última instancia, beneficiar a las poblaciones por medio de una mejor comprensión del patógeno en cuestión para guiar la respuesta de salud pública, y el descubrimiento de intervenciones seguras y eficaces para su identificación, prevención y tratamiento. Sin embargo, la pandemia de COVID-19 ha hecho notar que dicho beneficio, que supone la puesta en práctica exitosa de los resultados de las investigaciones, solo puede alcanzarse plenamente si existe una confianza en la investigación y en las autoridades que la supervisan y toman acción en respuesta a sus resultados.

La pandemia ha contribuido a acercar la investigación a la población: la investigación ha dejado de ser un tema que se discute solo entre expertos y ha pasado a tener cobertura en los medios y formar parte de conversaciones sociales. No obstante, también puso de relieve algunos desafíos a los que la región de América Latina y el Caribe se enfrentan desde antes del coronavirus, como la ausencia de información para el público sobre la conducción de la investigación en salud, los beneficios que esta acarrea y las salvaguardas necesarias para que sea realizada de manera ética. A todo lo anterior, se suma que, en ciertos ámbitos, existe una percepción negativa de la investigación con seres humanos y una consecuente desconfianza en las investigaciones y en muchas de las entidades que las llevan a cabo o supervisan.

Investigar en este escenario es difícil, más aún en emergencias de salud que presentan el desafío adicional de mantener la confianza pública en las investigaciones (1). Esto ha sido particularmente complejo durante la pandemia de COVID-19: la proliferación de información falsa que se ha compartido por Internet y por redes sociales ha desalentado la confianza y agregado la tarea de corregir dicha información con datos veraces y de fácil comprensión para un público amplio.

La transparencia es un componente central de la gobernanza ética de la investigación que, en las emergencias de salud, se torna fundamental para promover la confianza de la población en la investigación y la respuesta de salud pública. En efecto, la pandemia dejó al descubierto la urgencia

de tomar acción, fortaleciendo la transparencia de la investigación. Si la sociedad y todos los actores involucrados conocen qué investigaciones se están realizando y con cuáles mecanismos se cuenta para asegurar que esas investigaciones se realicen de manera ética, existirá una mejor disposición para contribuir a los esfuerzos de investigación y confiar en sus resultados, así como para exigir que todos los aspectos de la respuesta estén respaldados por la evidencia científica (recuadro 4). Se debe también informar regularmente a las poblaciones acerca de la importancia de hacer investigación durante la emergencia y, si durante la emergencia se ofreciera a la población una intervención que no ha sido previamente probada y fuera de un protocolo de investigación, se debe dejar en claro que no se trata de una investigación y que se deberá seguir la orientación ética pertinente para dicho escenario (capítulo 5).

Recuadro 4. Ejemplos de iniciativas de las autoridades nacionales para fortalecer la comunicación transparente sobre las investigaciones en curso durante la pandemia de COVID-19

Argentina: La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) publica en su página web los ensayos clínicos de intervenciones para la COVID-19 a medida que son autorizados. Véase: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/investigaciones-clinicas-farmacologicas/Estudios-autorizados-COVID19>. Por su parte, el Ministerio de Salud creó un Observatorio de Investigaciones para aquellas relacionadas con la COVID-19, con la finalidad de contar con un registro actualizado de las investigaciones que los CEI del país aprueban. Puede consultarse en el siguiente enlace: <https://www.argentina.gob.ar/salud/investiga/investigaciones>.

Brasil: La Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP, por su sigla en portugués) creó el Observatorio de la Plataforma Brasil que, aunque fue concebido antes de la pandemia, se inició con el registro de las investigaciones en salud con seres humanos relacionadas con la COVID-19. Para más información, diríjase a: <https://observatoriopb.cienciasus.gov.br/>.

Colombia: El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) creó, en su página web, un sitio para informar sobre los ensayos clínicos de COVID-19. Aunque actualmente el sitio se encuentra inhabilitado, la información sobre los ensayos clínicos aprobados se encuentra disponible en: https://app.invima.gov.co/oficina_virtual/knowledgebase.php?article=14.

Perú: Además de requerir el registro de todos los ensayos clínicos (incluyendo los de COVID-19) en el Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC), que forma parte de la ICTRP, el Instituto Nacional de Salud (INS) empezó a solicitar el registro de otras investigaciones de COVID-19 en el Registro de Proyectos de Investigación en Salud (PRISA). Véanse: <https://repec.ins.gob.pe> y <https://prisa.ins.gob.pe>, respectivamente.

CEI: Comité de ética de la investigación; ICTRP: Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos, por su sigla en inglés.

Además de una acción sistemática y proactiva para asegurar la transparencia de la información sobre la investigación y sus avances, la confianza en la investigación y sus resultados requiere también un involucramiento apropiado de las comunidades o sociedades que albergan los estudios y un trato justo tanto para ellas como para los participantes de las investigaciones. Más aún, incluso antes de comenzar una investigación, se debería involucrar a la sociedad o la comunidad en la que se realizará el estudio para garantizar que aborde las necesidades y las prioridades locales, y que su diseño sea aceptable para la población que lo albergará. Este involucramiento es vital durante una emergencia, pues permite asegurar el valor social de las investigaciones y fomenta la confianza en las intervenciones que resulten de estas. En la medida en que las emergencias de salud impactan a toda la sociedad, el involucramiento debe llevarse a cabo en este nivel, y no solo estar dirigido

a comunidades específicas, como puede hacerse en otras circunstancias (por ejemplo, cuando la investigación solo interesa al grupo de personas afectadas por una enfermedad). El involucramiento de la sociedad también facilita los procesos de consentimiento, que tienden a ser más difíciles durante las emergencias (26).

Durante la realización del estudio y una vez concluido, debe asegurarse que tanto los participantes de las investigaciones, como las poblaciones que albergan los estudios, sean tratados de manera respetuosa y justa. Esto supone informarles sobre los resultados del estudio y garantizar que reciban lo que se estipuló como justo al inicio del estudio, por ejemplo, el acceso en tiempos razonables a la intervención que resultó de la investigación en la que contribuyeron. Si no se trata de manera respetuosa y justa a los participantes, y a las comunidades o sociedades de las que provienen, será imposible que la confianza en la investigación se mantenga en el tiempo.

En suma, resulta imperativo tomar acción para fortalecer la confianza en la investigación y en las intervenciones que dicha investigación muestra como seguras y eficaces. La construcción de la confianza en la investigación es un componente fundamental de la preparación ética para emergencias, además de un aspecto crucial de la gobernanza ética de la investigación. Para alcanzar tales cometidos, será necesario que los distintos actores implementen una serie de medidas que no se limitan a los períodos de la emergencia de salud.

2.1. Acciones para las autoridades nacionales

1. Asegurar el registro de toda investigación con seres humanos que haya sido aprobada para su realización en el país, con la finalidad de que la información sobre investigaciones esté disponible públicamente y sea de fácil acceso para la población.
 - a. Requerir que se inscriban los ensayos clínicos en un registro acreditado por la OMS, es decir, uno que alimente la ICTRP (27), antes de iniciar el enrolamiento de los participantes.
 - Este requisito debe aplicarse a todos los ensayos clínicos, definidos como todas las investigaciones en que los participantes son asignados prospectivamente a una intervención relacionada con la salud, y no solo aquellas que estudian medicamentos y dispositivos médicos. La inclusión de los ensayos clínicos en la ICTRP asegura que su información sea pública y permite identificarlos con una sola búsqueda en un sitio web, a nivel mundial. Los países no necesitan tener su propio registro acreditado por la OMS para asegurar que todos los ensayos clínicos que se realicen en el país aparezcan en la ICTRP. Basta requerir (por ejemplo, por medio de una resolución ministerial) que los ensayos sean inscritos en alguno de los registros que forman parte de la ICTRP y que permita la inclusión de ensayos de otros países (por ejemplo, en la Región de las Américas, el de [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).
 - Los CEI y la autoridad regulatoria que supervisan los ensayos clínicos deben requerir que los investigadores provean la información del registro del ensayo clínico antes de reclutar al primer participante y que la incluyan en los correspondientes documentos de consentimiento informado.
 - De conformidad con los estándares de la OMS, se debe requerir también que los investigadores agreguen al registro los resultados de los ensayos clínicos, tan pronto como estén disponibles (28).
 - b. Poner a disposición del público la lista con la información básica de todas las investigaciones con seres humanos que se realizan en el país.

- El sitio web de la autoridad de salud competente debe incluir la lista de todas las investigaciones con seres humanos que se estén realizando en el país. Si bien esto es lo recomendable en general, es razonable priorizar las investigaciones con seres humanos relacionadas con la emergencia de salud. En el caso de las investigaciones que sean ensayos clínicos, debe incluirse el código de identificación de la ICTRP o el hipervínculo de la entrada del registro en dicha plataforma.
 - Para poblar y mantener la información de este sitio web actualizada, se puede solicitar que todos los CEI envíen a la autoridad de salud que los supervisa la lista respectiva de los estudios aprobados y que la actualicen periódicamente.
- c.** Requerir el registro de las intervenciones no probadas y ofrecidas fuera del ámbito de una investigación de manera excepcional durante la emergencia en un registro diferenciado que permita distinguirlos de las intervenciones que se ofrecen como parte de una investigación. Esta información debe ponerse a disposición del público, mediante, por ejemplo, su publicación en el sitio web de la autoridad de salud correspondiente y a través de otros tipos de canales apropiados para informar a la población durante la emergencia de salud (capítulo 5).
- 2.** Mantener la información sobre las investigaciones que los CEI han revisado y no han aprobado, y compartirla, si fuera necesario, con otros CEI a los cuales se les solicite la revisión del mismo protocolo.
- a.** Establecer mecanismos para recabar regularmente la información de los CEI sobre las investigaciones revisadas y no aprobadas, y para compartirla (con el dictamen correspondiente) con otros CEI que lo soliciten.
- 3.** Informar a la sociedad sobre cómo se realiza la investigación y cuáles son los mecanismos para asegurar que sea ética.
- a.** Establecer estrategias de comunicación para informar al público en general, a través de los distintos canales de comunicación (redes sociales, sitios webs, anuncios en espacios públicos, etc.), acerca de la importancia de realizar investigaciones como parte de la respuesta a una emergencia, la manera de realizar la investigación y las salvaguardas establecidas para asegurar la protección de los participantes y su trato ético a lo largo de todo el estudio, incluyendo la supervisión ética que realizan los CEI. Para ello se pueden utilizar los recursos de comunicación elaborados por la OPS, que las autoridades pueden adaptar (cuadro 4). También es importante establecer canales de comunicación para que la población pueda realizar consultas y aclarar sus dudas respecto a las investigaciones y su gobernanza ética.

Cuadro 4. Recursos de comunicación elaborados por la Organización Panamericana de la Salud durante la pandemia de COVID-19

Videos cortos	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Por qué la enfermedad COVID-19 requiere un esfuerzo de todos? [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://youtu.be/aNp-lO5nxfw. • ¿Qué se necesita para luchar contra la enfermedad COVID-19? [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://youtu.be/d2XEIp-XALc. • ¿Por qué los científicos cambian de ideas? [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://youtu.be/xFHI4HnEHxA. • ¿Por qué debemos vacunarnos contra la COVID-19? [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://youtu.be/6lFaQHpzPJQ. • La investigación en salud: ¿Cuándo necesita revisión ética? [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=HxEeXkBurew. • ¿Qué revisa un comité de ética de la investigación? [YouTube]. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=tflgAoMA1ic.
Tarjetas para redes sociales	<ul style="list-style-type: none"> • Ética e investigación. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: https://who.canto.global/s/HK4BT?viewIndex=0&from=curatedView&display=curatedView. • Investigación con niños. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/tarjetas-para-redes-sociales-investigacion-con-ninos.
Infografías	<ul style="list-style-type: none"> • COVID-19 Ética e investigación - 10 datos claves sobre investigación durante la pandemia. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/infografia-covid-19-etica-e-investigacion. • ¿Por qué debemos incluir a los niños en la investigación en salud? Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/infografia-por-que-debemos-incluir-ninos-investigacion-salud-0. • ¿Cuándo la investigación necesita revisión ética? Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/infografia-cuando-investigacion-necesita-revision-etica. • ¿Qué revisa un comité de ética de la investigación? Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/infografia-que-revisa-comite-etica-investigacion.

2.2. Acciones para los investigadores

1. Incluir en los proyectos de investigación un plan para el involucramiento de la sociedad desde la planificación y a lo largo de todo el estudio, con un presupuesto adecuado para que pueda llevarse a cabo. Para involucrar a la sociedad, es vital que los equipos de investigación generen canales de comunicación bidireccional que permitan el intercambio de información de manera transparente y sostenida entre el público (que incluye a los potenciales participantes del estudio) y los investigadores, utilizando estrategias adecuadas para el contexto particular que presenta una emergencia de salud, tales como la realización de encuentros y reuniones de discusión por medios de comunicación virtuales y redes sociales. Dicho plan también debe asegurar que los resultados de la investigación sean compartidos con los participantes de las investigaciones en un lenguaje adecuado que facilite su comprensión.
2. Realizar un seguimiento riguroso de los estudios, lo que requiere mantenerse al día con la nueva evidencia que pueda surgir durante el transcurso de la emergencia de salud y tenga el potencial de afectar la investigación en marcha, y mantener una comunicación continua con el CEI en caso de que sea necesario introducir modificaciones para garantizar la aceptabilidad ética de la investigación (capítulo 4).

3. Compartir los resultados de las investigaciones rápidamente para guiar la toma de decisiones (29, 30). Los investigadores, incluidos los que se desempeñan en las instituciones gubernamentales, tienen el deber de hacer públicos los resultados de sus investigaciones, sin dilaciones. Esto supone compartir rápidamente tales resultados con la autoridad de la salud, incluyendo toda la información relevante, publicarlos en revistas de acceso abierto y agregarlos en un registro que alimente la ICTRP (28). Los investigadores también deben promover otras investigaciones, lo que implica compartir a otros investigadores los datos y muestras del estudio, en la medida en que sea posible hacerlo de una manera ética (capítulo 6).

2.3. Acciones para los comités de ética de la investigación

1. Hacer público el listado de estudios revisados que se encuentran relacionados con la emergencia de salud y sus decisiones (estén o no aprobados), así como de las intervenciones no probadas y fuera de una investigación que se hayan revisado (capítulo 5).
2. Informar a la sociedad (por ejemplo, a través de sus sitios web o las redes sociales) sobre la función de los CEI y el papel que desempeñan durante una emergencia de salud, y comunicar, según corresponda, sobre los aspectos éticos de la investigación con seres humanos que podrían ser desafiantes en emergencias o percibirse como problemáticos (por ejemplo, por qué podría ser éticamente aceptable utilizar un placebo en una investigación de productos que ya están autorizados o cuándo los participantes tendrán la posibilidad de acceder a las intervenciones que se están estudiando), y las eventuales complicaciones que puedan surgir en el curso de los estudios.

2.4. Acciones para las instituciones que financian investigaciones

1. Requerir que todos los ensayos clínicos que se financian sean registrados de manera prospectiva en un registro que alimente la ICTRP, y que sus resultados sean agregados a dicho registro de manera oportuna.
2. Instar a que quienes reciban financiamiento para investigar hagan pública la lista de investigaciones con seres humanos en las que están trabajando, por ejemplo, en el sitio web de la institución o por medio de otros mecanismos establecidos por la autoridad de salud.
3. Requerir la publicación oportuna, en revistas de acceso abierto, de los resultados de las investigaciones que financian.

CAPÍTULO 3.

¿CÓMO ASEGURAR QUE LA REVISIÓN ÉTICA Y EL MONITOREO DE LA INVESTIGACIÓN QUE REALIZAN LOS COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN SEAN ÁGILES PERO RIGUROSOS EN EMERGENCIAS?

Tanto si se trata de una emergencia de salud o de circunstancias normales, todo proyecto de investigación con seres humanos debe someterse a un CEI para su revisión y obtener su aprobación antes de iniciar la investigación. La investigación con seres humanos que se realiza en respuesta a una emergencia debe adherirse a los estándares éticos habituales y tener en cuenta las precauciones adicionales que pudieran ser relevantes a raíz de la emergencia (1). Resulta claro que para poder realizar rápidamente las investigaciones éticas que urgen en las emergencias de salud, los CEI deberán llevar a cabo una revisión acelerada, sin que esto suponga sacrificar la rigurosidad de la revisión. Por esta razón, es necesario adaptar y buscar alternativas a los procesos ordinarios de supervisión ética, que incluyen la revisión y el monitoreo de la investigación (recuadro 5).

Recuadro 5. Supervisión ética de la investigación que realizan los comités de ética de la investigación

1. **Revisión** ética de los proyectos de investigación con seres humanos, antes de su inicio.
2. **Monitoreo** de la investigación aprobada, durante todo el transcurso del estudio (también denominado *supervisión*, en un sentido más específico).

La adaptación de la revisión ética y el monitoreo de los CEI a los contextos de emergencia requiere, primero, evitar múltiples y repetitivos procesos de revisión por parte de varios CEI y, segundo, asegurar que cada proceso de revisión sea ágil, rápido y riguroso. Para evitar las repeticiones en los procesos de revisión, las autoridades pertinentes deben definir con anticipación la estrategia (o combinación de estrategias) dirigida a organizar la supervisión ética para toda la investigación con seres humanos que mejor se adecúe a su contexto. Cualquiera sea la estrategia elegida, los CEI involucrados en la supervisión ética de estudios relacionados con la emergencia deben, a su vez, adoptar procedimientos rápidos y lo suficientemente flexibles como para que las revisiones y el monitoreo posterior efectivamente sean realizados de manera rápida y rigurosa.

3.1. Estrategias de organización

La primera tarea de las autoridades correspondientes es definir la estrategia de organización de la revisión ética y el monitoreo de las investigaciones que mejor se adecúe a su contexto. A fin de proceder rápidamente cuando ocurra una emergencia, la estrategia que se utilice debe ser definida con anticipación y, a la vez, estar formalizada mediante los instrumentos jurídicos correspondientes, tomando las precauciones necesarias para llevarla a la práctica de manera eficiente y sostenida, por ejemplo, asignando los recursos financieros y humanos que se necesiten para ello.

Vale la pena señalar que no existe una fórmula única para la supervisión ética de la investigación en emergencias, por lo que las posibles estrategias que se han identificado no tienen un orden de preferencia (cuadro 5). Asimismo, el alcance de cada estrategia puede variar, y aplicar para todas las investigaciones con seres humanos relacionadas con la emergencia o para un subconjunto de ellas previamente identificado (como las investigaciones multicéntricas o los ensayos clínicos). También es posible adoptar un esquema de organización mixto, en el que coexista más de una estrategia. Más aún, debe tenerse presente que la duración de una emergencia de salud puede variar de manera significativa (desde semanas hasta años) y que, en general, es lógico esperar un gran número de investigaciones en las emergencias, lo que supone una elevada carga de trabajo para los CEI designados para la supervisión ética. Por estos motivos, y con miras a que la estrategia seleccionada sea sostenible y permita una continua agilidad en la supervisión ética, es razonable considerar la conveniencia de combinar estrategias según la duración de la emergencia y la magnitud de trabajo que deban asumir los CEI.

Cuadro 5. Estrategias de organización posibles para la supervisión ética de las investigaciones en emergencias y ejemplos de uso durante la pandemia de COVID-19

	Estrategia	Ejemplo de uso
Comité <i>ad hoc</i>	Se crea un CEI para que asuma la revisión ética y el monitoreo de las investigaciones con seres humanos relacionadas con la emergencia, durante el tiempo que esta dure.	En Perú, se creó el Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la evaluación y supervisión ética de los Ensayos Clínicos de la enfermedad COVID-19 (CNTEI-COVID-19). Está integrado por miembros de los CEI acreditados por el Instituto Nacional de Salud y tiene a su cargo la supervisión de todos los ensayos clínicos con productos farmacéuticos y dispositivos médicos para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la COVID-19 que se realicen durante la emergencia de salud.

	Estrategia	Ejemplo de uso
Comité a nivel nacional	Se designa a un CEI de competencia nacional, o de una entidad gubernamental nacional, para que esté a cargo de la revisión ética y el monitoreo de las investigaciones con seres humanos relacionadas con la emergencia, durante el tiempo que esta dure.	<p>A inicios de la pandemia, en Brasil, la Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEP) fue designada como la entidad nacional encargada de la supervisión ética de las investigaciones relacionadas con la COVID-19 de manera acelerada. Sin embargo, dado el aumento considerable de protocolos sometidos a su evaluación, la CONEP limitó su competencia a un subconjunto de los estudios de COVID-19 (ensayos clínicos e investigaciones de salud mental, entre otros) y estableció que el resto de las investigaciones sean presentadas a los CEI correspondientes, con carácter de urgencia.</p> <p>En Panamá, los protocolos de investigación que respondan a emergencias de salud, desastres o brotes de enfermedades, deben someterse al Comité Nacional de Bioética de la Investigación (CNBI) para su supervisión ética. Sin embargo, durante la pandemia de COVID-19, los procedimientos operativos de la CNBI se modificaron para delegar a siete CEI institucionales la supervisión de las investigaciones de COVID-19 que no fueran consideradas de alto de riesgo (estudios observacionales o experimentales que no involucraban el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas o productos comerciales).</p>
Comité extraterritorial	Diversos Estados (por ejemplo, de una región o subregión) conforman un CEI, o seleccionan un CEI existente, para que asuma la responsabilidad de revisar y monitorear las investigaciones con seres humanos relacionadas con la emergencia que se vayan a realizar en los países o territorios involucrados, durante el tiempo que dure la emergencia.	
Comité a nivel provincial o subnacional	En atención a la organización gubernamental del país, se conforma un CEI por jurisdicción subnacional, o se selecciona un CEI existente, para que asuma la responsabilidad de la revisión ética y el monitoreo de las investigaciones con seres humanos relacionadas con la emergencia que se vayan a realizar en dicha jurisdicción, durante el tiempo que dure la emergencia.	

	Estrategia	Ejemplo de uso
Comités a nivel institucional	<p>Se establece que uno o varios CEI institucionales tendrán la responsabilidad de la revisión ética y el monitoreo de las investigaciones con seres humanos relacionadas con la emergencia que se vayan a realizar en el país, durante el tiempo que esta dure. La elección de uno o varios CEI puede responder a diversos criterios como, por ejemplo, la experiencia del CEI, su capacidad de funcionamiento, su pertenencia a una institución de salud con alta incidencia de pacientes afectados, la temática de la investigación y los riesgos involucrados en la investigación, entre otros.</p> <p>También puede establecerse que la revisión y la supervisión éticas de las investigaciones con seres humanos relacionadas con la emergencia estén a cargo de los CEI institucionales existentes en el país, como sucede en situaciones normales.</p>	<p>En Argentina, la organización de la supervisión ética de las investigaciones se mantuvo a nivel institucional y la autoridad de salud emitió recomendaciones para que los CEI establecieran procedimientos operativos que aseguraran revisiones éticas rápidas y rigurosas de los estudios relacionados con la COVID-19.</p>

CEI: Comité de ética de la investigación.

Es importante recordar que las emergencias de salud se caracterizan por la incertidumbre y los escenarios cambiantes, por lo que para poner en práctica las estrategias de organización será necesario que las partes involucradas realicen esfuerzos sostenidos. Esto resulta aún más relevante cuando se afronta una emergencia de larga duración, como ocurre con la pandemia de COVID-19. Por este motivo, es fundamental que las autoridades evalúen constantemente las estrategias que ponen en marcha y, en los casos en que fuera necesario, las ajusten a las circunstancias y necesidades de cada emergencia en particular. Tales son los casos de Brasil y Panamá, que ilustran de qué forma se adaptó la organización de la supervisión ética de las investigaciones a las exigencias cambiantes de la pandemia de COVID-19.

Una de las dificultades prácticas que presenta la supervisión de las investigaciones multicéntricas surge cuando se opta por una estrategia en la que más de un CEI revisa los mismos protocolos de investigación durante la emergencia. Por esa razón, es fundamental que los CEI cuenten con procedimientos coordinados que les permitan agilizar las revisiones, evitar la duplicación de esfuerzos y no desperdiciar tiempo ni oportunidades de investigación. En estos casos, es recomendable que los CEI involucrados acuerden que uno solo de ellos revise el protocolo de investigación y que su decisión resulte vinculante para los demás, lo cual se puede lograr estableciendo las responsabilidades del CEI revisor en lo que respecta a diversas actividades como el monitoreo y las comunicaciones, entre otras. Se puede, además, tomar como referencia la medida adoptada en algunas jurisdicciones de Argentina (Buenos Aires y la Ciudad de Buenos Aires) durante la pandemia de COVID-19. En este caso en particular, en que se contaba con un gran número de CEI institucionales, y ante la presentación de ensayos clínicos multicéntricos, las autoridades correspondientes establecieron procedimientos para convocar a aquellos CEI que debían revisar el mismo protocolo y los instaron a participar de reuniones destinadas a analizar el estudio de manera conjunta y acordar las decisiones a tomar.

Por último, durante las emergencias de salud debe considerarse el papel de los CEI en el uso de intervenciones no probadas y fuera de una investigación (capítulo 5). Por eso es importante que la estrategia establecida defina también qué CEI tendrá a su cargo la supervisión del uso de las intervenciones no probadas para asegurar su desarrollo ético.

3.2. Procedimientos para el funcionamiento de los comités de ética de la investigación

Toda estrategia de organización de la supervisión ética de las investigaciones en emergencias debe contemplar procedimientos operativos estandarizados (POE) rápidos y flexibles que aseguren una revisión ética acelerada y rigurosa de las investigaciones, así como un monitoreo ágil y apropiado de los estudios en curso. Es especialmente importante destacar la necesidad de que los POE sean lo suficientemente flexibles para adaptar el funcionamiento de los CEI a las exigencias de la emergencia de salud, sobre todo en las de larga duración.

A continuación, se encuentran los temas más relevantes que se deben considerar en los POE, divididos en tres partes. La primera parte (organización interna del comité de ética de la investigación) presenta los aspectos relacionados con la organización y estructura del CEI para que tenga un funcionamiento eficiente durante las emergencias. En la segunda parte (proceso de revisión ética) se desarrollan los puntos más importantes para garantizar revisiones éticas rápidas. Finalmente, la tercera parte (monitoreo ético) presenta los aspectos generales relativos al seguimiento de las investigaciones realizadas durante una emergencia.

En el anexo 1 se presenta un modelo de POE que los CEI pueden emplear para las emergencias de salud.

3.2.1. Organización interna del comité de ética de la investigación

Composición de un CEI en situaciones de emergencia. Se debe incluir a profesionales de la salud con conocimientos relevantes relativos a la emergencia y considerar la posibilidad de aumentar el número de miembros del CEI. Es indispensable que los miembros dispongan de tiempo para la revisión rápida de los protocolos. Con este fin, es recomendable, antes de asignar una revisión, identificar a aquellos miembros del comité que puedan comprometerse a cumplir con los plazos estipulados y posean el conocimiento y la experiencia necesarios. En el caso de que no se cuente con miembros con el perfil requerido, es posible convocar a expertos nacionales e internacionales que no sean parte del CEI y puedan servir como consultores independientes o revisores externos *ad hoc* para las revisiones.

Selección y convocatoria de los consultores independientes. Se recomienda identificar y consultar con antelación la disponibilidad de expertos (investigadores, profesionales de la salud y de las ciencias sociales, metodólogos y éticistas, entre otros) en los temas relacionados con la respuesta a la emergencia; de este modo, será posible contar con su apoyo para la revisión de estudios específicos, cuando fuere necesario. Es importante que el comité identifique y gestione adecuadamente los conflictos de intereses que los consultores pudieran tener y adopte las medidas pertinentes para salvaguardar la confidencialidad de la información. Es posible que haya miembros del comité que no estén disponibles para realizar revisiones rápidas por estar desempeñando tareas de respuesta a la emergencia o encontrarse afectados por la enfermedad. En estos casos, pueden convocarse consultores que sirvan como miembros *ad hoc*, con voz y voto.

Entrenamiento de los miembros. Los miembros y los consultores que sean invitados a participar como miembros *ad hoc* deben tener conocimiento sobre la ética de la investigación con seres humanos, incluidos los aspectos éticos de la investigación en situaciones de emergencia.

Secretaría del CEI. Es imprescindible contar con una secretaría que apoye permanentemente las actividades del CEI y disponga de los recursos necesarios para asegurar su buen funcionamiento durante la emergencia. Dado que la gestión de la información y las comunicaciones del comité serán virtuales, es necesario que el personal encargado de dicha secretaría esté familiarizado con el manejo de las herramientas digitales y electrónicas relevantes.

Mecanismos de comunicación y coordinación. Se debe contar con procedimientos que permitan una comunicación eficiente y la coordinación de actividades entre los CEI y las autoridades de salud relevantes. Idealmente, tanto las actividades de los CEI y las autoridades de salud como las de la autoridad regulatoria nacional (ARN) responsable de la autorización de los ensayos clínicos deben ser realizadas en simultáneo (31).

Registro y archivo digital de la documentación. Se recomienda que toda la documentación elaborada se registre y archive digitalmente. Es importante que las plataformas y programas que se utilicen permitan garantizar la confidencialidad de la información.

3.2.2. Proceso de revisión ética

Comunicaciones y presentación de documentación electrónicas. El uso de medios digitales, como el correo electrónico o los mensajes de texto, permite facilitar y acelerar las comunicaciones del comité con sus miembros y con los investigadores, autoridades u otros agentes involucrados en la investigación. Estos medios son idóneos en escenarios en los que eventualmente podrían imponerse restricciones de movimiento a la población para el manejo de la emergencia y por ello, debe fomentarse su utilización, siempre que se garantice la confidencialidad de la información. Las plataformas en línea para la revisión de protocolos de investigación, como ProEthos (32), facilita la labor del comité y ayuda a disminuir considerablemente los tiempos de presentación de la documentación. En caso de que el comité no cuente con una plataforma de este tipo, puede solicitar que toda la documentación sea presentada a través de medios electrónicos. Por su parte, los miembros e investigadores deben proporcionar al comité una dirección de correo electrónico y un número de teléfono móvil como canal de comunicación y comprometerse a revisarlos regularmente durante la emergencia. De forma similar, el comité contará con una dirección de correo electrónico única para la recepción, el manejo y el registro de los documentos y la información.

Flexibilización de los requisitos para la presentación de documentos. Es importante no posponer el inicio de la revisión de los estudios por cuestiones de forma (por ejemplo, la falta de documentos complementarios o de firmas en los documentos). Se debe solicitar al investigador que atienda los temas pendientes en un plazo razonable, mientras que el CEI avanza con la revisión del estudio.

Mecanismos de identificación y priorización de las investigaciones. Se debe contar con mecanismos que sirvan para determinar cuáles de las investigaciones recibidas están efectivamente relacionadas con la emergencia de salud y priorizar su revisión. Además, el CEI debería disponer de criterios para que pueda priorizar entre las investigaciones relacionadas con la emergencia, en atención a las necesidades de salud y el propósito de las investigaciones presentadas.

Reuniones virtuales. Con el fin de evitar que se expongan al riesgo de contagio los miembros del comité y facilitar las reuniones durante las emergencias, dadas las restricciones al movimiento que

podieran establecerse, es recomendable que se realicen reuniones virtuales que puedan llevarse a cabo por videollamadas o telefónicamente. Si durante la reunión surge la necesidad de realizar consultas al investigador, es posible hacerlas de forma virtual o por teléfono. En ese sentido, una buena práctica consiste en avisar previamente al investigador la fecha y la hora de la reunión para que, de ser posible, esté disponible.

Revisión y toma de decisiones diferidas. Puede suceder que la mayoría de los miembros del comité se encuentren involucrados en la respuesta a la emergencia de salud o estén afectados por la enfermedad, y su participación en las reuniones virtuales resulte difícil. En casos como estos, y para no afectar el quórum necesario, la deliberación y decisiones se pueden realizar de forma diferida. Por ejemplo, los miembros del comité pueden compartir su análisis por medios electrónicos y, posteriormente, utilizar la misma vía para deliberar y tomar decisiones.

Quórum reducido. Dado el carácter excepcional que tiene la emergencia, puede requerirse un quórum menor al exigido en circunstancias ordinarias. Debe siempre tenerse en cuenta el número de miembros del comité y su experiencia y conocimiento relevantes para la revisión de la investigación. Si algunos de los miembros no pueden participar de la reunión virtual, deberían ser capaces de enviar sus comentarios, preguntas o revisiones de manera electrónica y ser considerados para el quórum.

Actas. Es importante que todas las acciones y decisiones del comité queden registradas en actas, las cuales también pueden ser elaboradas, compartidas y suscritas electrónicamente. Una vez finalizada la emergencia, dichas actas podrán ser agregadas a los registros o libros de actas ordinarios.

Plazos cortos. El objetivo de la revisión rápida radica en la posibilidad de dar respuestas en tiempos oportunos, motivo por el cual se necesita establecer plazos breves para la revisión de los protocolos, la realización de las reuniones, el envío de comunicaciones a los investigadores y sus respectivas respuestas, y la emisión del dictamen final. Aunque el tiempo que transcurre hasta la decisión final del comité depende de diversos factores (complejidad, nivel de desarrollo del protocolo y rigor técnico, número de observaciones, tiempos de respuesta del investigador, duración de las sesiones y otros), se recomienda establecer plazos similares a los siguientes:

1. El protocolo de investigación debe ser remitido a los miembros para su revisión dentro de las 24 horas siguientes a su recepción.
2. Los miembros del CEI no deberían demorar más de 72 horas para revisar el protocolo de investigación.
3. La reunión del CEI debe realizarse inmediatamente después de que los miembros hayan culminado sus revisiones.
4. La comunicación al investigador sobre la revisión del comité debe efectuarse tan pronto finalice la reunión.
5. El investigador no debería demorar más de 48 horas para dar respuesta al comité.

Es importante tener en cuenta que los plazos establecidos por el CEI pueden ajustarse según el contexto y las necesidades de la emergencia.

Supervisión ética del uso de intervenciones no probadas y fuera de una investigación. Se requiere establecer procedimientos para la supervisión de las intervenciones no probadas y fuera del ámbito de investigación, con el fin de garantizar su adherencia a los criterios éticos establecidos en el marco *uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales* (MEURI, por su sigla en inglés) (capítulo 5).

3.2.3. Monitoreo ético

Como ocurre en circunstancias ordinarias, una vez que se da comienzo a una investigación, los CEI tienen la obligación de monitorear su desarrollo hasta que se encuentre terminada, pues la aceptabilidad ética del estudio puede sufrir variaciones durante su realización. En una emergencia de salud, los mecanismos de seguimiento de las investigaciones pueden ser realizados de manera diferida o remota para evitar poner en riesgo a los miembros del CEI o afectar la atención de los pacientes y el funcionamiento de los centros de salud. Además, el monitoreo de las investigaciones debe hacerse con mayor frecuencia debido a la gran velocidad con la que se produce nueva evidencia científica (capítulo 4).

CAPÍTULO 4.

¿CÓMO ASEGURAR QUE LAS INVESTIGACIONES CONTINÚEN SIENDO ÉTICAMENTE ACEPTABLES ANTE LA GENERACIÓN DE NUEVA EVIDENCIA?

Luego de un análisis riguroso, los CEI deben aprobar las investigaciones que se adhieran a los estándares éticos y, como se ha mencionado, monitorearlas hasta que concluyan, dado que durante todo ese tiempo es posible que su aceptabilidad ética varíe. Por ejemplo, un estudio puede perder su valor social cuando la pregunta que busca responder ya ha sido resuelta por otro estudio que produzca evidencia de calidad. También puede pasar que una investigación deje de tener un balance favorable de riesgos y beneficios, sea porque se descubra que la intervención en estudio es más riesgosa de lo que se creyó al inicio o porque se haya encontrado un tratamiento efectivo para la condición en estudio. Un tercer ejemplo de las variaciones que puede tener la aceptabilidad ética de las investigaciones ocurre en situaciones en que el proceso de consentimiento deja de ser adecuado por no informar sobre las alternativas de tratamiento de las que se dispone en la actualidad y con las que no se contaba al momento de comenzar el estudio (1).

En situaciones de emergencia, en que se produce evidencia muy rápidamente para mejorar la respuesta, los protocolos de investigación que eran éticamente aceptables a su inicio pueden pronto dejar de serlo: la nueva evidencia científica puede repercutir en el valor social y científico de las investigaciones en marcha, en su balance de beneficios con respecto a riesgos y en otros aspectos de su aceptabilidad ética. Por ello, el monitoreo de los estudios que realizan los CEI durante las emergencias presenta desafíos adicionales, y tanto los investigadores como los comités son los responsables de asegurar que las investigaciones continúen siendo éticamente aceptables a la luz de la evidencia disponible más actualizada (recuadro 6). En ese marco, el presente capítulo tiene como objetivo orientar el análisis ético y los procedimientos a seguir para monitorear las investigaciones ante la rápida producción de evidencia que se da en las situaciones de emergencia de salud.

Recuadro 6. El caso de la hidroxiclороquina

Durante el período inicial de la pandemia, diversas investigaciones estudiaron la hidroxiclороquina como posible tratamiento para la COVID-19. A partir de los resultados del ensayo clínico RECOVERY (sigla en inglés para *Evaluación aleatoria de terapia para la COVID-19*), se demostró la futilidad de este fármaco para el tratamiento de los pacientes hospitalizados por la COVID-19,¹ por lo cual otros estudios en ejecución debieron suspenderse o ser revisados para analizar la posibilidad de modificarlos. Entre esos estudios se encontraba el ensayo clínico *Solidaridad* de la Organización Mundial de la Salud, que procedió a cerrar la rama que estudiaba la hidroxiclороquina². El caso de la hidroxiclороquina constituye un buen ejemplo de ensayos clínicos que, a inicios de la pandemia, eran éticamente aceptables y luego dejaron de serlo, a la luz de la nueva evidencia producida.

Nota: ¹ Universidad de Oxford. RECOVERY: Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. 2022. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/>.

² Organización Mundial de la Salud. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.

El monitoreo de las investigaciones que dan respuesta a las emergencias debe ser realizado con mayor frecuencia, debido a la gran velocidad con la que se produce nueva evidencia científica en dicho contexto. Asimismo, los investigadores son responsables de actualizar constantemente sus conocimientos relacionados con la investigación y, en especial, de revisar la evidencia disponible en intervalos de tiempo apropiados. Es fundamental que las decisiones que se tomen siempre estén respaldadas por evidencia científica de calidad, lo que a su vez dependerá del diseño riguroso de los estudios, la consistencia de los resultados, la precisión que resulte de los correspondientes intervalos de confianza y la ausencia de sesgos, entre otros aspectos (33). Para actualizar sus conocimientos, los investigadores pueden recurrir a las últimas revisiones sistemáticas y metaanálisis de evidencia científica de entidades como Cochrane u otras instituciones reconocidas que sintetizan la evidencia, como la OPS y la OMS (34), y en el caso de la COVID-19, las instituciones que forman parte de la COVID-19 Evidence Network COVID-END (35). Los investigadores deben discriminar la calidad de la evidencia (33) que evalúan y tener presente que el valor de la evidencia con la que se cuenta puede variar en tiempos muy cortos. Tampoco hay que olvidar que podrían existir brechas de conocimiento en relación con la evidencia sobre subgrupos o poblaciones específicas. En atención a estas razones, se recomienda que los investigadores se mantengan al tanto de los diferentes tipos de publicaciones vinculadas a su investigación que puedan surgir (incluidas las preimpresiones o *preprints*) y, de preferencia, que sus decisiones se encuentren apoyadas en publicaciones de revistas científicas revisadas por pares (36). Finalmente, cuando apareciera nueva evidencia científica que tenga el potencial de afectar la justificación de una investigación o su realización tal y como se había establecido en el protocolo, los investigadores deberán evaluar si continúan, modifican, suspenden o cancelan el estudio, e informar rápidamente al CEI sobre el curso de acción propuesto. Por su parte, los CEI deberán revisar el protocolo, evaluar las medidas propuestas por los investigadores para garantizar que la investigación continúe en adherencia con los estándares éticos y aprobarlas si corresponde.

4.1. Recomendaciones operativas para el monitoreo ético

Al momento de la revisión inicial del protocolo, el CEI debe solicitar a los investigadores que fundamenten la justificación del estudio con la evidencia disponible más actual y, cuando el protocolo sea aprobado, establecer la forma y los plazos para monitorear la investigación según el tipo de

estudio y su nivel de riesgo. El plan de monitoreo debe solicitar informes periódicos, con plazos definidos, para que los investigadores justifiquen la continuidad de la investigación con base en la nueva evidencia disponible, si la hubiere. En el caso de que existiese nueva evidencia que afectase el desarrollo del estudio, los investigadores deberán indicar las acciones que se dispondrán.

Independientemente de la presentación periódica de los informes mencionados, si en cualquier momento los investigadores toman conocimiento de nueva evidencia que pueda afectar el desarrollo del estudio, deberán informarlo al CEI de forma inmediata y justificar la manera en que se procederá en respuesta a dicha evidencia. En caso de que el CEI tome conocimiento de nueva evidencia que cuestione la realización de algún estudio, deberá solicitar a los investigadores un informe que justifique la manera en que se procederá.

El informe sobre la nueva evidencia que los investigadores presenten al CEI debe incluir un resumen con los puntos más importantes de la revisión realizada y las referencias consultadas. En función de la evidencia nueva, los investigadores deberán justificar si se debe continuar, modificar, suspender o cancelar la investigación (cuadro 6).

Cuadro 6. Posibles acciones de monitoreo frente a informes sobre nueva evidencia presentados por los investigadores

Acción	Descripción
Continuación de la investigación	Si los investigadores consideran que el estudio puede continuar tal como había sido planeado al inicio, deberán justificar que continúa teniendo un balance favorable de beneficios con respecto a los riesgos y que sigue siendo ético llevarlo a cabo sin modificaciones.
Modificación de la investigación	En el caso de que se requiera modificar elementos del estudio (por ejemplo, las ramas de intervención o de control, los criterios de inclusión/exclusión o los datos que se recogen), los investigadores deben justificar estas modificaciones e indicar las medidas que se dispondrán para informar a los participantes sobre estos cambios. Es importante que las enmiendas propuestas sean presentadas y revisadas por el CEI con celeridad. Cabe recordar que las modificaciones necesarias, ante un peligro inminente para la seguridad de los participantes, deben implementarse de inmediato.
Suspensión de la investigación	Si los investigadores deciden suspender el estudio, por ejemplo, para realizar una evaluación más exhaustiva de la evidencia disponible, deben justificar esta decisión e indicar cuáles serán las medidas que se tomarán en relación con los participantes: cómo se les informará sobre las razones de la decisión y qué sucederá luego. Después de esta pausa, la investigación puede continuar su desarrollo sin cambios, requerir modificaciones o ser cancelada.
Cancelación de la investigación	Si los investigadores deciden cancelar el estudio, deben justificar esta decisión e indicar las medidas que se tomarán con respecto a los participantes: cómo se les informará sobre las razones para cancelar el estudio, qué sucederá luego y cuáles medidas se dispondrán para garantizar su seguridad y bienestar.

CEI: Comité de ética de la investigación.

El CEI deberá evaluar el curso de acción propuesto. Para facilitar este análisis, tanto los investigadores como los CEI pueden usar como guía las preguntas incluidas en el cuadro 7.

Ante la propuesta de continuar o modificar la investigación, el CEI debe revisar el informe presentado y analizar si es pertinente aprobar la continuidad del estudio, aprobar las modificaciones propuestas, solicitar modificaciones adicionales, suspender o cancelar el estudio. Una vez que el CEI apruebe las modificaciones, los investigadores deberán tomar las acciones necesarias oportunamente, por ejemplo, obtener un nuevo consentimiento de los participantes, si así se hubiera estipulado.

Si el CEI decide modificar, suspender o cancelar la investigación, los investigadores serán responsables de comunicar esta decisión inmediatamente a las autoridades de salud correspondientes. Además, deberán consignar estos cambios referidos al estudio, tan pronto como sea posible, en los registros de investigación respectivos, incluidos aquellos que forman parte de la ICTRP. Para el caso de la suspensión o cancelación del estudio, los investigadores deberían comunicar esta decisión a la comunidad científica y al público en general. El CEI también debe hacer pública la suspensión o cancelación de la investigación (por ejemplo, mediante la publicación de la información en su página web) e informar sobre esta decisión a las instituciones de investigación involucradas y a otros CEI o redes de CEI de las que forme parte.

Tal como sucede en situaciones habituales, los investigadores deben incluir en su plan de involucramiento de la sociedad estrategias para la comunicación transparente de la nueva información sobre la investigación. Además, frente a la proliferación de información sobre nueva evidencia en los medios de comunicación masiva y las redes sociales, es mayor aún la urgencia por contar con mecanismos ágiles para mantener a los participantes continuamente informados, así como a la población en general, pues se trata de un elemento clave para aliviar las preocupaciones y despejar los malentendidos que pudieran generar desconfianza en la investigación (capítulo 2).

4.2. Análisis ético durante el monitoreo

Para justificar la continuidad, modificación, suspensión o cancelación de la investigación se debe realizar un análisis ético a la luz de la nueva evidencia. En condiciones normales, este análisis se hace al monitorear los estudios, pero la rapidez con la que se produce conocimiento en las situaciones de emergencia de salud conlleva la necesidad de efectuarlo con una frecuencia mayor. A continuación, se presentan algunas preguntas que ilustran dicho análisis ético (cuadro 7). Estas preguntas han sido desarrolladas utilizando un marco existente para la revisión ética (37, 38, 39) y no conforman una lista cerrada de verificación ni incluyen todas las preguntas que un CEI debe considerar al momento de monitorear una investigación en curso.

Cuadro 7. Preguntas orientadas a guiar el análisis ético de la investigación durante el monitoreo del comité, frente a evidencia nueva

Tema	Preguntas
Valor social	<ul style="list-style-type: none"> • Teniendo en cuenta la nueva evidencia disponible, ¿continúa siendo valioso realizar el estudio para este contexto en particular? • ¿Cuál beneficio se espera que resulte de este estudio que sea diferente de los beneficios alcanzados por estudios similares ya realizados? • ¿Se ha respondido ya (de manera total o parcial) a la pregunta científica del estudio? Si es así ¿la respuesta incluye los desenlaces relevantes para la toma de decisiones? • ¿Debe considerarse cambiar el objetivo del estudio?

Tema	Preguntas
Validez científica	<ul style="list-style-type: none"> • Teniendo en cuenta la nueva evidencia disponible, ¿continúa siendo adecuado el diseño metodológico para responder la pregunta del estudio? • ¿Es aún apropiado el mecanismo de control utilizado en el estudio, a la luz de la evidencia disponible? • Teniendo en cuenta la nueva evidencia existente y el contexto actual (por ejemplo, el escenario epidemiológico), ¿es aún factible realizar el estudio?
Selección justa de los participantes	<ul style="list-style-type: none"> • Sobre la base de la nueva evidencia disponible, ¿deberían modificarse los criterios de inclusión y exclusión del estudio para minimizar los riesgos para los participantes y maximizar los posibles beneficios del estudio? • Para evaluar si será necesario modificar los criterios de inclusión y exclusión, debe considerarse si existen estudios previos que demuestren, por ejemplo, que la intervención en estudio: <ul style="list-style-type: none"> – es riesgosa para un subgrupo; – tiene beneficios solo para un subgrupo; – es dañina para un subgrupo.
Balance favorable entre riesgos y beneficios	<ul style="list-style-type: none"> • Tomando en cuenta la nueva evidencia, ¿continúa siendo favorable el balance riesgo-beneficio? ¿Existen nuevos riesgos? ¿Se justifican estos riesgos a la luz de los posibles beneficios del estudio? ¿Tiene el estudio un potencial de beneficios mayor o distinto al que se consideró en un principio? • Para evaluar si el balance riesgo-beneficio sigue siendo favorable, debe considerarse la existencia de estudios que demuestren, por ejemplo, que la intervención que se investiga: <ul style="list-style-type: none"> – es más riesgosa de lo que se pensó; – genera daños; – no tiene beneficios; – tiene beneficios limitados; – tiene beneficios adicionales a los previstos. • Sobre la base del conocimiento disponible en la actualidad, ¿deben adoptarse otras medidas para minimizar los riesgos o maximizar los beneficios del estudio?
Consentimiento informado	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay información nueva (por ejemplo, sobre los riesgos de la intervención en estudio) que pueda afectar la decisión de los participantes de continuar con la investigación? ¿Cómo se comunicará esta información a los participantes? • ¿Se ha identificado alguna modificación que corresponda hacerse en el protocolo y deba ser informada a los posibles participantes o a quienes ya han participado del estudio? • ¿Es necesario obtener un nuevo consentimiento de los participantes?
Respeto por las personas	<ul style="list-style-type: none"> • Durante la realización del estudio, ¿ha surgido nueva evidencia sobre la que sea necesario informar a los participantes? • A la luz de la nueva evidencia disponible, ¿se deben considerar medidas adicionales o distintas para monitorear el bienestar de los participantes a lo largo del estudio? • Una vez decidido que se suspenderá o cancelará el estudio, ¿cómo se informará a los participantes? ¿De qué manera se continuará garantizando su seguridad y bienestar? ¿Qué cuidados médicos recibirán? ¿Cómo se asegura la cobertura por los eventuales daños derivados del estudio? • Si en otras investigaciones se descubre una intervención eficaz, ¿se brindará dicha intervención a los participantes del estudio en cuestión?

Además, en las emergencias de salud, el monitoreo de ensayos clínicos controlados con placebo plantea desafíos especiales cuando se autoriza el uso de emergencia de medicamentos y otras tecnologías sanitarias. Frente a la ausencia de alternativas terapéuticas, deberán evaluarse rigurosamente las cuestiones éticas relacionadas con el acceso a los productos autorizados por parte de los participantes de las investigaciones, así como con la justificación de continuar los estudios hasta su finalización para obtener más datos sobre la seguridad y eficacia a largo plazo (por ejemplo, en relación con la inmunidad que confieren las vacunas con el transcurso del tiempo o al impacto de las nuevas variantes de un virus en la efectividad de los fármacos). Por un lado, la opción de no desenmascarar el ensayo para brindar la intervención autorizada podría afectar negativamente la percepción de la población sobre la investigación, ya que tal decisión puede ser percibida como injusta. Por otro lado, la terminación temprana del estudio podría invalidar sus resultados y significar una pérdida de recursos, esfuerzos y oportunidad para generar conocimiento (recuadro 7).

Recuadro 7. Preguntas para guiar el monitoreo de los ensayos clínicos controlados con placebo que se encuentran en curso, luego de autorizado el uso de emergencia de medicamentos y de otras tecnologías sanitarias

- ¿Se debe continuar con el grupo de control que recibe placebo? ¿Cuál es el beneficio o el valor científico de hacerlo? ¿Cuáles son las implicancias de desenmascarar el ensayo para los participantes y para la producción de conocimiento?
- Dentro del grupo de control, ¿quiénes deberían ser priorizados para recibir la intervención autorizada, tan pronto como sea posible (por ejemplo, profesionales de la salud o personas en situación de mayor riesgo)?
- ¿Qué debe explicársele a los participantes?
- ¿Cómo se promueve la continua participación de quienes no son elegibles para acceder al producto autorizado por ahora? ¿Se está asegurando su derecho a retirarse libremente del ensayo? ¿Cuál es el plan de seguimiento para las personas que decidan retirarse del ensayo?

Fuente: Adaptado de Organización Mundial de la Salud. Emergency Use Designation of COVID-19 Candidate Vaccines: Ethical Considerations for Current and Future COVID-19 Placebo-Controlled Vaccines Trials and Trials Unblinding. Policy Brief. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337940/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-EUD_placebo-controlled_vaccine_trials-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

CAPÍTULO 5.

¿CÓMO ASEGURAR, EN LAS EMERGENCIAS DE SALUD, EL USO ÉTICO DE INTERVENCIONES NO PROBADAS Y FUERA DE UNA INVESTIGACIÓN?

Las investigaciones rigurosas son necesarias para probar la seguridad y la eficacia de las intervenciones de salud, y cuando se las investiga —puesto que no se sabe aún si son seguras o eficaces— se emplean salvaguardas para proteger a los participantes de estas investigaciones. Una vez que se completan los estudios necesarios y se comprueba que las intervenciones son seguras y eficaces, mediante rigurosos procesos dirigidos por una ARN, finalmente son autorizadas y pueden proporcionarse a los pacientes para tratar o prevenir enfermedades. Dado que ya están probadas (es decir, se sabe que son seguras y eficaces) no son necesarias las salvaguardas requeridas para la investigación.

Sin embargo, en emergencias de salud caracterizadas por una alta mortalidad, morbilidad severa y la ausencia de tratamientos seguros y eficaces, se cuestiona si es éticamente aceptable brindar, fuera de un ámbito de investigación, intervenciones que no fueron previamente probadas como seguras y eficaces. El desafío ético es evidente: las intervenciones no probadas que se ofrecen por fuera de un protocolo de investigación no disponen de las salvaguardas requeridas para proteger a las personas que las reciben. Más aún, en esas circunstancias, no se produce el conocimiento necesario sobre la seguridad y eficacia de estas intervenciones, lo cual urge en una situación de emergencia.

La OPS y la OMS recomiendan que las intervenciones no probadas se ofrezcan en el marco de protocolos de investigación, y específicamente en el marco de ensayos clínicos aleatorizados que permitan evaluar su seguridad y eficacia rápidamente ([31](#), [40](#), [41](#)). No obstante, en las emergencias existen situaciones excepcionales en que puede ser éticamente aceptable usar intervenciones no probadas y ofrecidas fuera del ámbito de una investigación. Para estos casos, hay un marco ético específico que contiene los criterios a los que deben adherirse para asegurar su uso ético en este contexto particular. Este marco ético fue concebido por la OMS en respuesta a los extraordinarios desafíos que se presentaron durante el brote del ébola del 2014, y se le denominó *uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales* (MEURI, por su sigla en inglés) ([12](#)). El objetivo del marco ético MEURI es facilitar el acceso excepcional a esas intervenciones en vista de su posible beneficio, asegurando que ese uso se encuentre supervisado para proteger a las personas y contribuya con datos a la generación de evidencia. Al inicio de la pandemia de COVID-19, la OPS publicó una revisión del marco MEURI que organiza las consideraciones éticas propuestas por la OMS en cuatro criterios centrales para la aceptabilidad ética del uso de emergencia de las intervenciones no probadas y fuera de una investigación ([7](#)). Posteriormente, en el 2022, la OMS publicó una orientación general para el tema que adopta esos cuatro criterios éticos y recomendaciones de la OPS ([42](#)).

5.1. Orientación ética para el uso de emergencia de intervenciones no probadas y fuera de una investigación: Cuatro criterios éticos

Siempre que en una emergencia de salud se considere ofrecer por fuera de una investigación una intervención cuya seguridad y eficacia no han sido previamente probadas para la afección en cuestión, debe asegurarse que se sigan los cuatro criterios éticos relevantes. Estos criterios éticos permiten establecer: 1) si es éticamente justificable proceder con el uso de esa intervención y, de ser así, 2) la manera en que se debe proceder para garantizar que dicho uso sea ético (cuadro 8). Los criterios éticos competen a la justificación para ofrecer dichas intervenciones fuera de un ámbito de investigación, a la supervisión ética y regulatoria para este uso, al proceso de consentimiento y a la contribución para la generación de evidencia.

Cuadro 8. Preguntas y criterios éticos en emergencias para la utilización de intervenciones que no han sido probadas y están fuera de un ámbito de investigación

Pregunta	Criterio ético
¿Hay una justificación ética para usar esta intervención fuera de una investigación?	1: Justificación
Si el uso fuera de una investigación estuviera justificado, ¿cómo debe procederse para que dicho uso sea ético?	2: Supervisión ética y regulatoria 3: Proceso de consentimiento informado 4: Contribución a la generación de evidencia

Estos criterios aplican para todas las intervenciones no probadas que se considere usar fuera de un marco de investigación en situaciones de emergencia y, entre ellas, se cuentan las siguientes: intervenciones preventivas o terapéuticas; intervenciones de fármacos, dispositivos o productos sanguíneos; intervenciones previamente autorizadas para una afección distinta, e intervenciones cuya seguridad y eficacia no han sido probadas para ninguna afección. Los criterios han sido concebidos para emergencias de salud, de manera que no buscan servir de guía para situaciones que puedan constituir una urgencia clínica que no sea parte de una emergencia de salud pública. Más aún, en tanto criterios éticos, debe considerarse que pueden tener una correlación compleja con las nomenclaturas regulatorias existentes (como *uso compasivo* o *uso expandido*, entre otras) y, que, en ciertas jurisdicciones, puede no existir una categoría regulatoria apropiada para este uso. El desarrollo o revisión de las categorías y los procesos regulatorios relevantes deberá hacerse a la luz de estos criterios éticos (9).

5.1.1. Justificación

En situaciones de emergencia en las que no exista un tratamiento que demuestre ser eficaz y no fuera posible iniciar investigaciones inmediatamente —preferentemente, ensayos clínicos aleatorizados—, *podría ser* éticamente aceptable ofrecer a la población una intervención no probada fuera de un ámbito de investigación, si se dispone de evidencia que sustente preliminarmente su seguridad y eficacia. Para ello, un ente asesor científico debidamente calificado (como un comité científico nacional o internacional, la OPS o la OMS) deberá evaluar la evidencia más actualizada, sobre la base de un análisis riguroso de los riesgos y posibles beneficios de la intervención. Únicamente si se ha establecido que la intervención posee un perfil favorable de beneficios en relación con los riesgos, el uso de la intervención puede justificarse.

Sin embargo, dicha justificación solamente será válida por un período de tiempo limitado, es decir, durante el tiempo que transcurra hasta que pueda iniciarse una investigación. Debe buscarse, tan pronto como sea posible, hacer la transición a un ensayo clínico que permita probar de la manera más rápida posible si la intervención es segura y eficaz. Producir este conocimiento resulta moralmente urgente en emergencias de salud, ya que el uso de una intervención fuera de un ámbito de investigación no debería dificultar la realización de la investigación.

5.1.2. Supervisión ética y regulatoria

Si se determina que, en una emergencia de salud, el uso de una intervención no probada se encuentra justificado, será necesario proceder con la debida supervisión ética y regulatoria. Esto implica previamente la revisión y aprobación de un CEI y de la ARN, junto con las demás autoridades nacionales pertinentes, según corresponda, de acuerdo con las normas locales y el tipo de intervención.

Como parte de esta supervisión, se debe garantizar la disponibilidad de los recursos necesarios para minimizar los riesgos de usar la intervención no probada y fuera de una investigación. Esto incluye asegurar que se empleen únicamente productos fabricados de acuerdo con las buenas prácticas de manufactura, además de otras medidas que fueran necesarias para minimizar los riesgos de la intervención (por ejemplo, restringir su uso a las poblaciones para las que el perfil de beneficios y riesgos sea favorable).

Mediante una supervisión ética y regulatoria adecuada, también será posible corroborar la adherencia de la intervención a los otros criterios éticos, lo que permitirá garantizar su justificación, la integridad de los procesos de consentimiento y su contribución a la generación de la evidencia. Una supervisión que realice un seguimiento cercano del uso de intervenciones no probadas resulta crucial para un escenario de emergencias de salud, en el que la evidencia es volátil y el conocimiento se produce muy rápidamente.

5.1.3. Proceso de consentimiento

A fin de proceder éticamente en el uso de emergencia de una intervención no probada y fuera del ámbito de investigación, es fundamental que todas las personas que reciben la intervención den previamente su consentimiento informado. El consentimiento informado es un proceso que busca asegurar que las personas decidan voluntariamente si quieren (o no) recibir la intervención, a partir de su propia valoración de riesgos y beneficios. Como parte del proceso, se debe informar de manera clara a las personas que la intervención no ha sido probada, por lo que podría no beneficiarlos e incluso perjudicarlos. Además, se debe informar a las personas que no están siendo parte de una investigación. Al igual que en otras circunstancias, en los casos que corresponda, será necesario obtener el consentimiento de un representante legal.

Las autoridades nacionales de salud tienen la responsabilidad de proporcionar información sobre los riesgos y posibles beneficios de las intervenciones que, hasta el momento, no hayan demostrado su seguridad y eficacia y, a su vez, asegurar que se distingan de aquellas que sí han sido probadas como seguras y eficaces. Las autoridades mencionadas deben también fomentar el diálogo acerca de las intervenciones no probadas que se ofrezcan fuera de un ámbito de investigación, para promover la claridad y evitar una falsa percepción sobre los posibles beneficios de la intervención. El involucramiento de la sociedad es fundamental para que los procesos de consentimiento sean significativos, particularmente en el contexto de una emergencia.

5.1.4. Contribución a la generación de evidencia

Finalmente, para que el uso de emergencia de intervenciones no probadas sea ético, es imprescindible que contribuya a la generación de evidencia. Esto es así porque, a pesar de tratarse de un uso que está fuera del ámbito de la investigación y con miras a un *posible* beneficio para las personas, la intervención se ofrece en el contexto de una emergencia de salud caracterizada por la ausencia de opciones terapéuticas probadas.

Lo anterior implica que el uso de la intervención debe ser monitoreado y que los resultados del monitoreo deben ser documentados y compartidos oportunamente con la comunidad médica y científica en general. Los profesionales de la salud responsables del uso de una intervención no probada tienen por ello la obligación de recoger los datos que se hayan determinado previamente, en coordinación estrecha con las autoridades nacionales pertinentes, que pueden proporcionar información sobre la seguridad y la eficacia de la intervención (recuadro 8). Tales datos deben luego compartirse sin demora, de manera precisa y transparente, con todos los actores interesados, nacionales e internacionales.

Con el propósito de impulsar una recopilación sistemática y eficiente de datos, y para evitar imponer una carga excesiva a las autoridades nacionales y los CEI, que, en las emergencias de salud, por lo general siempre se encuentran abrumados, debe promoverse el uso de las intervenciones no probadas como parte de protocolos o programas que ofrezcan acceso a un *grupo* de pacientes (en vez de pacientes individuales).

Recuadro 8. ¿Por qué incluir, en una orientación para la investigación, el uso de intervenciones no probadas y fuera de una investigación?

Los desafíos en la Región de las Américas

El uso fuera de un ámbito de investigación de intervenciones no probadas ha sido uno de los desafíos éticos más grandes durante la pandemia de COVID-19 en la Región de las Américas. Estos desafíos se han originado principalmente por el desconocimiento del marco ético relevante para este escenario. La OMS esbozó este marco en el 2014 en respuesta al brote del ébola. El brote del zika en la Región no conllevó la discusión sobre el uso de intervenciones no probadas, por lo cual cuando comenzó la pandemia de COVID-19 no había familiaridad con este marco ético. Como consecuencia, en la Región se utilizaron intervenciones no probadas que no se adherían a los estándares éticos correspondientes y, de manera considerable, se ofrecieron intervenciones cuyo uso no era justificable sobre la base de la evidencia disponible, ya que presentaban un perfil desfavorable entre riesgos y beneficios. Esto no solo ocasionó daños en la salud, sino que también ha desviado recursos limitados que habrían podido usarse en intervenciones beneficiosas para la población. Más aún, en algunas jurisdicciones se ha visto un uso generalizado de intervenciones no probadas que ha generado una falsa percepción por parte en la población de que las intervenciones no probadas eran realmente beneficiosas, lo que a su vez ha dificultado los procesos de consentimiento informado, mellado la confianza en las autoridades de salud y entorpecido la realización de ensayos clínicos sobre estas intervenciones.

En una orientación ética para la investigación en emergencias, es preciso que se incluya el uso de intervenciones no probadas y fuera de una investigación, puesto que su uso ético supone responsabilidades para los CEI y las autoridades de salud responsables de la supervisión de la investigación. La falta de claridad sobre la supervisión correspondiente al uso de emergencia de intervenciones no probadas y ofrecidas fuera de una investigación ha llevado erróneamente a caracterizar las intervenciones bajo el marco MEURI como *investigaciones observacionales*, lo cual genera más confusión debido a que, por definición, no se trata de una investigación. Esta práctica también abrió la puerta para que ciertas intervenciones sean caracterizadas de una manera que permitiría evadir la supervisión ética y regulatoria que les corresponde, una situación que impacta

negativamente en la confianza que la población tiene en la capacidad del sistema de salud para asegurar la realización ética de la investigación.

Una lección crucial que ha dejado la pandemia de COVID-19 es que proporcionar intervenciones no probadas y fuera de una investigación, sin adherencia a los estándares éticos correspondientes, afecta negativamente a la investigación en general. Si bien se trata de usos implementados *fuera de un ámbito de investigación*, al tratarse de intervenciones no probadas, que en términos generales se ofrecen solo en un ámbito de investigación, se concluye retrospectivamente que este uso constituyó una investigación realizada de manera no ética, y que el sistema de ética de la investigación no es capaz de asegurar la conducción ética de investigaciones en emergencias de salud.^{1, 2}

Por ello, resulta fundamental que los CEI y las autoridades de salud responsables de la supervisión de la investigación tengan un conocimiento claro sobre el marco ético MEURI a fin de ser capaces de asegurar que, en las emergencias de salud, las intervenciones no probadas solo se ofrezcan fuera de una investigación si es que este uso se adhiere a los criterios éticos correspondientes.

CEI: Comité de ética de la investigación; MEURI: Uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales, por su sigla en inglés; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Nota: ¹ Sheridan MB. Mexico City gave ivermectin to thousands of covid patients. Officials face an ethics backlash. The Washington Post, 9 de febrero del 2022. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/world/2022/02/09/mexico-city-covid-ivermectin/>.

² Yang M. Arkansas jail's ivermectin experiments recall historical medical abuse of imprisoned minorities. The Guardian, 14 de febrero del 2022. Disponible en: <https://www.theguardian.com/us-news/2022/feb/14/arkansas-prison-covid-19-ivermectin-experiment-minorities-medical-abuse>.

5.2. Recomendaciones para el uso ético de intervenciones no probadas y fuera de una investigación en situaciones de emergencia

En situaciones de emergencia, el uso de las intervenciones no probadas y fuera de una investigación se considera ético si se adhiere a los cuatro criterios del marco MEURI. Las siguientes recomendaciones generales y operativas tienen como objetivo facilitar la adherencia a estos criterios éticos.

5.2.1. Recomendaciones generales

Excepcionalidad del uso de intervenciones no probadas en situaciones de emergencia y fuera de una investigación. En las emergencias de salud, las intervenciones no probadas deben usarse en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados que permitan evaluar su seguridad y eficacia. Solo en situaciones excepcionales, en las que dichas intervenciones no puedan ofrecerse en el marco de una investigación, es posible que se puedan usar éticamente, siempre que guarden conformidad con el marco MEURI, que supone la adherencia a los cuatro criterios éticos relevantes. Las intervenciones ofrecidas conforme al marco MEURI no deben desviar la atención ni los recursos necesarios para implementar ensayos clínicos y no deben extenderse más allá de un lapso de tiempo limitado, ya que tan pronto como sea posible debe realizarse la transición para ofrecerlas como parte de un ensayo clínico.

Fortalecimiento de la supervisión ética y regulatoria. Las autoridades de salud (tanto las ARN como otras autoridades de salud relevantes) y los CEI deben empoderarse en lo que respecta al marco MEURI y alentar la coordinación para impulsar una supervisión adecuada en los plazos que demanda una emergencia de salud (recuadro 9).

Involucramiento de la sociedad. La autoridad de salud relevante debe comunicar a la población acerca de la importancia de usar intervenciones respaldadas por la evidencia científica, la necesidad de probar las intervenciones en el marco de investigaciones con las salvaguardas adecuadas y los

riesgos que conllevan las intervenciones que aún no han sido científicamente probadas. En los casos excepcionales en que se usen intervenciones bajo el marco MEURI, la autoridad de salud debería comunicar con claridad que se trata de intervenciones que no han sido probadas, alentando el diálogo transparente sobre sus riesgos y posibles beneficios y la información sobre el desarrollo de la supervisión en curso.

Registro diferenciado de las intervenciones no probadas que se dan en una emergencia y fuera de una investigación: Con el propósito de garantizar la claridad sobre qué intervenciones no probadas se dan en el ámbito de investigación y cuáles se dan bajo el marco MEURI durante una emergencia de salud, es fundamental que estas últimas también sean registradas. Todos los registros de ensayos clínicos —la ICTRP, los registros que alimentan la ICTRP y otros registros nacionales que no lo hacen— deben permitir la distinción entre los protocolos que son ensayos clínicos (o investigación en general) y aquellas intervenciones que se dan bajo el marco MEURI.

5.2.2. Recomendaciones operativas

Elaboración del protocolo para el uso de emergencia de una intervención no probada y fuera de una investigación. La intervención tiene que ser propuesta mediante un protocolo que incluya, como mínimo, los siguientes elementos:

- los antecedentes;
- la justificación científica basada en las recomendaciones del ente asesor científico;
- los objetivos;
- la población a la que se ofrece la intervención;
- los riesgos y los posibles beneficios;
- las medidas para minimizar los riesgos;
- los datos científicos que se deben recabar para proporcionar información sobre la seguridad y eficacia de la intervención;
- el plan para ofrecer la intervención;
- los documentos para el consentimiento informado y los detalles sobre el proceso;
- las medidas para la protección de la confidencialidad;
- el plan para compartir los datos, y
- la propuesta para la transición a una investigación.

Recuadro 9. Supervisión ética del comité de ética de la investigación para las intervenciones no probadas que se ofrecen en una emergencia y fuera del ámbito de una investigación

¿Qué revisa el comité de ética de la investigación?

El CEI debe evaluar si el uso de la intervención propuesta se adhiere a los criterios éticos de justificación, supervisión ética y regulatoria, consentimiento informado y contribución a la generación de evidencia. Para ello debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- la evidencia científica disponible justifica la intervención, sobre la base del balance riesgo-beneficio;
- la población destinada a recibir la intervención es la adecuada;
- las medidas que permiten minimizar los riesgos;

- el proceso de consentimiento informado es el adecuado de acuerdo con el contexto de la emergencia. Se especifica que se trata de una intervención que no ha sido probada y se explica en qué consiste, cuáles son sus riesgos y posibles beneficios, y cuáles son los datos que se recabarán;
- los datos que se recaban son los relevantes para proporcionar información sobre la seguridad y eficacia de la intervención;
- las medidas para asegurar la confidencialidad de los datos;
- el procedimiento para compartir los datos rápidamente con las autoridades de salud y la comunidad científica nacional e internacional, y
- la propuesta de transición para ofrecer la intervención como parte de una investigación.

¿Qué monitorea el comité de ética de la investigación?

Mediante los informes que presenta el profesional de la salud responsable de la intervención, el CEI monitorea que la intervención desarrollada bajo el marco MEURI siga justificándose a la luz de la nueva evidencia que pueda surgir. Es posible que el análisis de los datos recabados u otras investigaciones permitan concluir que no es justificable ofrecer la intervención (por ejemplo, porque el perfil de los posibles beneficios con respecto a los riesgos es distinto al que se estimó inicialmente o porque se descubre otra intervención que es segura y eficaz). Por ello, el CEI puede requerir modificaciones a la intervención o al modo en que es ofrecida, y también su suspensión o finalización.

CEI: Comité de ética de la investigación; MEURI: Uso de emergencia monitoreado de intervenciones no registradas y experimentales, por su sigla en inglés.

Involucramiento de la autoridad de salud. La ARN y otras autoridades de salud relevantes deben informarse sobre las intervenciones que se ofrecen bajo el marco MEURI en el país, además de evaluarlas y autorizarlas antes de su inicio. Se recomienda que la autoridad de salud colabore en la elaboración del protocolo de la intervención ofrecida bajo dicho marco, para asegurar la calidad y la utilidad de los datos que se deben recabar. Además, las autoridades de salud también deben:

- llevar un registro de las intervenciones que se ofrecen en el país bajo el marco MEURI;
- determinar los plazos de tiempo en los que se volverá a evaluar la evidencia científica que justifique el uso de la intervención bajo el marco MEURI;
- establecer los mecanismos y procedimientos para presentar los datos recabados como parte de un protocolo ofrecido bajo el marco MEURI;
- establecer los mecanismos y los procedimientos para supervisar la intervención, lo que implica la posibilidad de solicitar modificaciones, suspender o finalizar la intervención, y
- evaluar la propuesta de transición a un marco de investigación y verificar que sea ejecutada.

Registro del protocolo que se ofrece bajo el marco MEURI. Para brindar transparencia acerca de las intervenciones ofrecidas bajo este marco, es importante que, una vez aprobadas, se incluyan en los registros que alimentan la ICTRP y en cualquier otro que sea requerido localmente. En el caso de que no se hayan implementado mecanismos en los registros para distinguir las intervenciones que se ofrecen bajo el marco MEURI, será el título del protocolo el que deberá indicar que no se trata de una investigación sino de una intervención ofrecida bajo el marco MEURI.

Eficiencia y coordinación. En una emergencia de salud, para llevar a cabo una adecuada supervisión ética y regulatoria de las intervenciones que se den bajo el marco MEURI las autoridades de salud y los CEI deben contar con mecanismos de comunicación y coordinación que sean rápidos y eficientes. Del mismo modo que se propuso para el ámbito de la investigación, las autoridades de salud y los CEI deberían proceder de forma simultánea y evitar la duplicación de esfuerzos (por ejemplo, que varios

CEI revisen el mismo protocolo) (capítulo 3). Además, las autoridades, los CEI y los profesionales de la salud responsables de las intervenciones MEURI deberían colaborar estrechamente desde el inicio de sus actividades.

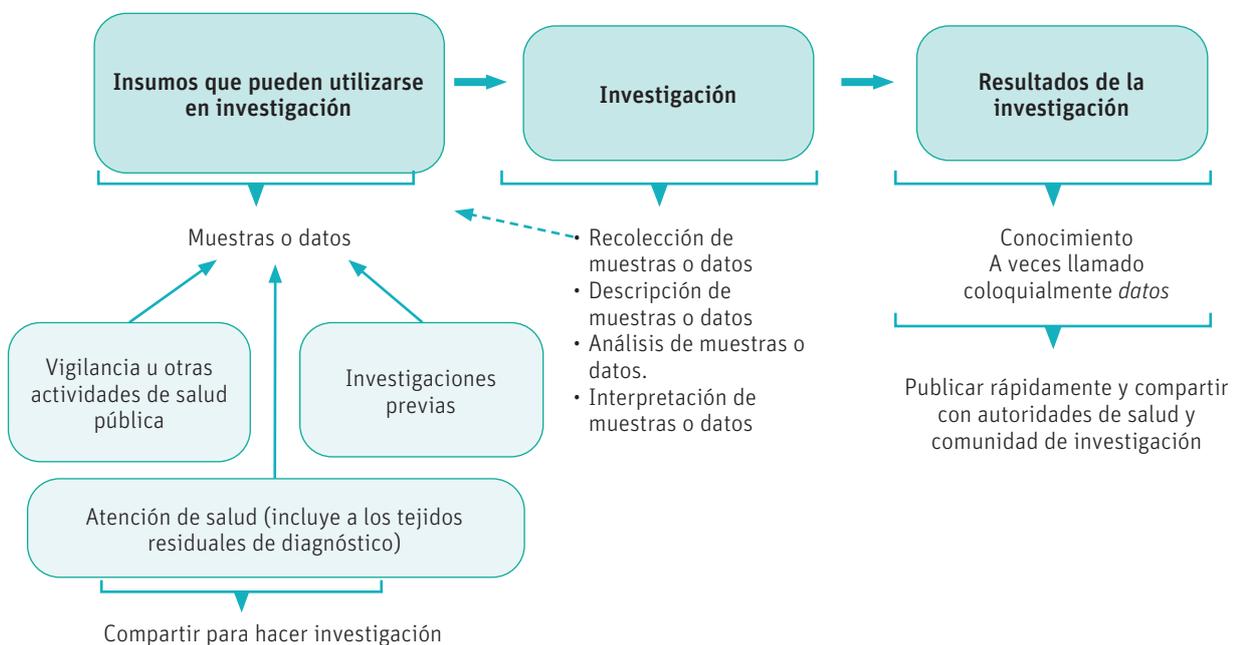
Monitoreo de la intervención. El CEI y la ARN (u otra autoridad de salud relevante) deben monitorear la intervención ofrecida bajo el marco MEURI (recuadro 9). El profesional de la salud responsable de la intervención debe reevaluar periódicamente la intervención bajo la luz de la nueva evidencia y comunicar la información al CEI y a la ARN (u otra autoridad de salud relevante), de acuerdo con los plazos y procedimientos que estos hayan establecido.

CAPÍTULO 6.

¿CÓMO ASEGURAR QUE LAS MUESTRAS Y LOS DATOS SE COMPARTAN ÉTICAMENTE PARA LAS INVESTIGACIONES FUTURAS?

Muchas muestras biológicas y datos de personas tienen un gran potencial para la investigación debido a que pueden ser cruciales para desarrollar medidas diagnósticas, intervenciones preventivas o terapéuticas, o entender mejor el patógeno en cuestión a fin de guiar las medidas de salud pública. Las muestras y los datos con potencial para realizar investigación no solo provienen de investigaciones, ya que también se recolectan en otros escenarios, como las actividades de vigilancia de la salud y la atención de salud. Independientemente del escenario en que se recolecten, es éticamente importante que las muestras y los datos se compartan para la realización de investigaciones futuras, es decir, para facilitar investigaciones que no hayan sido planeadas al momento de su recolección y puedan ser llevadas a cabo en el corto o largo plazo por investigadores locales o internacionales (figura 1).

Figura 1. Papel que pueden desempeñar las muestras y los datos en la investigación



En las emergencias de salud debe promoverse la recolección de muestras y datos con el fin de compartirlos para su uso en investigaciones futuras. Hay muestras y datos que solo están disponibles durante una emergencia, de modo que, si no se recolectan y almacenan apropiadamente en ese momento, luego no se dispondrá de los insumos necesarios para poder hacer una investigación socialmente valiosa; por ejemplo, una vez que el brote ha concluido, el patógeno en cuestión ya no se encontrará en circulación y no podrán recolectarse determinadas muestras. Esto ocurre tanto con muestras biológicas provenientes de seres humanos como con otro tipo de muestras que no son de origen humano, como las muestras de virus u otros patógenos. Una recolección de muestras y datos que tenga el propósito de compartirlos de manera rápida y eficiente en el futuro permite acelerar las investigaciones y mejorar la respuesta a las emergencias de salud, además de reforzar y promover las colaboraciones entre grupos de investigación a nivel nacional, regional y global.

Sin embargo, compartir muestras y datos para realizar investigación plantea desafíos: ¿Cómo garantizar que las muestras y los datos se recolecten, almacenen y compartan de manera ética? ¿Cuál es la manera justa de compartir las muestras y los datos, especialmente en las colaboraciones globales, de modo que las personas y las poblaciones que contribuyeron a la investigación proporcionando sus muestras y datos se beneficien de los estudios futuros? Estos retos pueden resultar aún más complejos en los países de América Latina y el Caribe, debido a la ausencia de los marcos regulatorios pertinentes para recolectar, almacenar y compartir muestras y datos de forma adecuada para la investigación.

Si al obtener y compartir muestras biológicas humanas y datos de personas para realizar investigaciones futuras no se procede de manera ética, se menoscaba la confianza necesaria para que la población esté dispuesta a donar sus muestras y datos para propósitos de investigación. Por ello, en consideración al bienestar y el respeto a las personas y poblaciones, es importante asegurar que las muestras y los datos sean usados de acuerdo con los términos en que se cedieron y se salvaguarde su confidencialidad. A su vez, para garantizar que las muestras y los datos se compartan de manera justa y responsable, en las investigaciones futuras deben tenerse en cuenta los intereses y las necesidades de la población que las cedió, lo cual puede presentar más desafíos cuando las muestras o los datos son enviados fuera del país como parte de colaboraciones internacionales. En estos casos debe también asegurarse el debido reconocimiento a los investigadores u otras contrapartes locales por su contribución a la realización de estas investigaciones.

En síntesis, para catalizar la investigación ética que permita mejorar la salud y el bienestar de las poblaciones, se deben compartir de manera ética las muestras y los datos, tanto en emergencias de salud como en situaciones que no son de emergencia. Esto supone responsabilidades en los distintos momentos del proceso: en la recolección, el almacenamiento, la transferencia y el uso futuro de las muestras y los datos en proyectos de investigación.

6.1. Los procesos de consentimiento informado amplio para la recolección de muestras o datos para investigaciones futuras

La recolección de muestras o datos para la investigación debe realizarse con el consentimiento informado de las personas, a pesar de las dificultades prácticas que pudiesen existir durante las emergencias de salud para llevar a cabo los procesos de consentimiento. Un proceso de consentimiento informado amplio hace posible el uso de las muestras y los datos en investigaciones futuras, que aún no han sido conceptualizadas ni planeadas, pero que es posible que se diseñen a medida que surja nueva información. Se diferencia por ello de un proceso de consentimiento informado específico, que busca la participación en un estudio concreto, cuyo protocolo ya ha sido elaborado.

Al igual que cualquier proceso de consentimiento informado que se realiza en un contexto de emergencia de salud, los procesos que se utilicen para obtener un consentimiento informado amplio para investigaciones futuras deben adecuarse a las circunstancias y necesidades de la emergencia en cuestión (cuadro 3). Además, tal como estipulan las pautas 11 y 12 de CIOMS (1), debe brindarse a las personas, como mínimo, la siguiente información:

- quién será responsable del almacenamiento de sus muestras o datos, y por cuánto tiempo se almacenarán;
- las condiciones de usos futuros en investigación previsible (por ejemplo, si se utilizarán solo para investigaciones relacionadas con la emergencia de salud o si se planea realizar investigaciones que no estén vinculadas con dicha emergencia);
- que las investigaciones futuras serán previamente revisadas por un CEI;
- las medidas dispuestas para proteger la confidencialidad de su información;
- la posibilidad que tendrán de ser contactadas y recibir hallazgos incidentales, y
- las opciones disponibles para revocar su consentimiento y retirar sus muestras o datos, y la imposibilidad de hacerlo en caso de que se retiren todos los identificadores individuales al almacenarlas y no fuera posible asociar a las personas con las muestras o datos que proveyeron.

Cada estudio en el que se vayan a utilizar las muestras o los datos recolectados previamente mediante un proceso de consentimiento informado amplio, debe ser revisado y aprobado por un CEI. El comité debe asegurar que el uso propuesto sea acorde a lo que autorizó la persona al dar su consentimiento y se adhiera a los estándares éticos. Si los usos propuestos no guardan correspondencia con lo que las personas autorizaron al momento de la recolección de sus muestras o datos, o si no se obtuvo el consentimiento amplio para investigaciones futuras, los CEI pueden requerir que vuelva a contactarse a las personas cuyos datos o muestras se utilizarán para solicitarles un nuevo consentimiento o evaluar si corresponde otorgar una dispensa del consentimiento (recuadro 10).

Recuadro 10. Criterios para obtener una dispensa del consentimiento informado

Los CEI pueden aprobar una dispensa del consentimiento informado para una investigación cuando se cumplan estas tres condiciones:

- no es factible o viable realizar la investigación sin la dispensa;
- la investigación tiene un valor social importante, y
- la investigación entraña riesgos mínimos para los participantes.

CEI: Comité de ética de la investigación.

Fuente: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta edición. Ginebra: CIOMS y Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34457>.

En situaciones en que las muestras o los datos se obtengan de la atención de salud (sería el caso, por ejemplo, de residuos de tejidos usados para el diagnóstico clínico) o la vigilancia de la salud, podría ser apropiado realizar un proceso informado para que esos datos o muestras *no* sean incluidos en investigaciones futuras (en inglés, este proceso lleva el nombre de *informed opt-out procedure*). Esto significa que, en lugar de invitar a la persona a ceder sus muestras o datos para investigaciones futuras, se le informa de este uso y se le invita a indicar si desea que sus muestras y datos *no* sean usados en investigación, en cuyo caso se retiran. Para que sea éticamente justificable, el proceso

informado dirigido a que la persona no sea incluida en investigaciones futuras debe cumplir con ciertas condiciones (recuadro 11). A pesar de lo dicho, hay circunstancias en que este proceso de consentimiento no resulta apropiado (recuadro 12).

Recuadro 11. Condiciones de un proceso informado para que una persona no sea incluida en investigaciones futuras con muestras o datos

Un proceso éticamente aceptable para solicitar de manera informada que una persona no sea incluida en investigaciones futuras con muestras o datos debe cumplir con estas condiciones:

- las personas deben estar informadas sobre este proceso;
- debe brindarse la información necesaria;
- debe informarse a las personas que tienen la opción de retirar sus muestras o datos cuando lo deseen (a menos que se planee retirar todos los identificadores individuales); y
- las personas deben tener la posibilidad genuina de negarse a participar.

Fuente: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta edición. Ginebra: CIOMS y Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34457>.

Recuadro 12. Escenarios en los que un proceso informado para que una persona no sea incluida en investigaciones futuras con muestras o datos puede no ser apropiado

Un proceso para que las personas soliciten de manera informada no ser incluidas en investigaciones futuras con muestras o datos puede no ser adecuado en estos escenarios:

- la investigación comporta más riesgos que los mínimos;
- se utilizan técnicas polémicas o de gran impacto;
- la investigación se realiza con ciertos tipos de tejidos (por ejemplo, gametos), o
- la investigación se realizará en contextos de alta vulnerabilidad.

Los CEI deben determinar si es éticamente aceptable utilizar un proceso informado para no ser incluido en investigaciones futuras o si, por el contrario, es necesario emplear un consentimiento informado explícito, ya sea específico o amplio, para investigación.

CEI: Comité de ética de la investigación.

Fuente: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta edición. Ginebra: CIOMS y Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34457>.

6.2. Almacenamiento, transferencia y uso futuro de muestras y datos para la investigación

Con el propósito de asegurar que las muestras y los datos sean almacenados de manera ética para su uso en investigaciones futuras, se debe contar con mecanismos de gobernanza que permitan mantener la calidad de las muestras y los datos, y proceder en todos los usos futuros de manera acorde a lo autorizado por las personas que cedieron esos materiales. Se debe incluir también la aprobación de un CEI para cada protocolo de investigación que tenga previsto usar las muestras o los datos almacenados y disponer de procesos en los que las personas que proporcionaron esos

datos y muestras puedan revocar su consentimiento, si así lo quisieran, y sean contactadas para recibir información de los resultados de las investigaciones o de hallazgos imprevistos, tal como lo establecen las pautas éticas del CIOMS (1).

Es posible que las investigaciones futuras sean realizadas en instituciones distintas de aquellas en las que se obtuvieron o almacenaron las muestras o los datos. En esos casos, al transferir muestras o datos a otras instituciones, es necesario asegurar que se continúe procediendo de acuerdo con lo autorizado por las personas que cedieron dichos datos y muestras. Para garantizar que esto ocurra, toda transferencia de muestras o datos para investigación debe realizarse en el marco de los denominados Convenios de Transferencia de Materiales o Convenios de Transferencia de Datos, con arreglo a los cuales deberán proceder las instituciones involucradas. Tales convenios son contratos con validez legal y establecen los términos de uso de las muestras y los datos que se transfieren, al tiempo que velan porque se cumplan los compromisos éticos asumidos con las personas y sus comunidades y se protejan sus derechos, sus intereses y su bienestar. Estos convenios a su vez permiten asegurar el reconocimiento y el trato justo de la institución y de los investigadores responsables del almacenamiento de las muestras y los datos.

Una preocupación fundamental que surge cuando se comparten muestras y datos es asegurar que las personas y las comunidades que contribuyeron a la investigación reciban un trato justo. Esta preocupación se acentúa cuando la investigación será efectuada en un futuro distante y en países lejanos. En efecto, cuando los países que colaboran en una investigación tienen capacidades muy distintas de resguardar el bienestar o los intereses de sus poblaciones, preocupa que estas diferencias vayan a redundar en una injusticia, bien sea porque las personas que contribuyeron proveyendo muestras y datos para investigaciones no vayan a gozar de los beneficios que pueden resultar de estas investigaciones o porque se espera que asuman una carga desproporcionada en beneficio de otras personas. En situaciones de emergencia de salud, dicha injusticia también puede radicar en una demora indebida para recibir los beneficios resultantes de la investigación, algo que puede traducirse en daños a la salud o el bienestar que deberían ser evitados.

En todos los casos, se debe garantizar un trato justo a quienes contribuyeron a la investigación. Esto supone discutir y acordar previamente cómo se asignarán los beneficios que se deriven de la investigación, los que pueden incluir el acceso a las tecnologías de salud resultantes o al conocimiento que permitan producir dichas tecnologías; una participación de los derechos de propiedad intelectual o de los beneficios económicos que genere su comercialización; y el reconocimiento académico a las instituciones o profesionales por su contribución en la recolección y almacenamiento de las muestras y los datos para la producción de conocimiento (incluidas las autorías y las colaboraciones en publicaciones, según fuera pertinente). Asimismo, y con miras a asegurar que también haya justicia en las contribuciones, es posible que las instituciones o jurisdicciones que participen en la recolección y el almacenamiento de muestras o datos hagan un acuerdo con sus contrapartes internacionales para fortalecer su capacidad o infraestructura para realizar investigación.

Un retorno justo por la contribución a la investigación es fundamental para salvaguardar y fortalecer la confianza de la sociedad en la investigación, en las instituciones que la llevan a cabo y en la autoridad de salud que vela porque sea realizada de una manera ética. En la medida en que este retorno justo supone considerar las necesidades y prioridades de quienes proveyeron muestras y datos para que sean utilizados en investigaciones futuras, es importante asegurar que el CEI que revisa las propuestas de investigación cuente con representantes de la comunidad específica que contribuyó con sus muestras o sus datos, y, a su vez, establecer canales de comunicación con la sociedad para estar al tanto de sus preocupaciones y darles respuesta, o para realizar consultas

sobre investigaciones futuras, si fuera necesario. Esto es particularmente relevante si se planea almacenar las muestras y los datos por un período largo de tiempo. Más aún, es necesario involucrar a la comunidad y brindarle información confiable acerca de las investigaciones que se aprueban, sus resultados y los beneficios que conllevan, así como respecto de la importancia de compartir muestras y datos para investigaciones futuras, y las salvaguardas necesarias para que dichas investigaciones sean realizadas de una manera ética. Finalmente, para hacer efectivo un retorno justo y oportuno a las poblaciones que contribuyeron a llevar adelante la investigación, especialmente en situaciones de emergencia, es fundamental involucrar a las autoridades de salud en el proceso de planear y acordar qué es lo que se debe a las poblaciones por su contribución.

CAPÍTULO 7.

RECOMENDACIONES FINALES

Luego de numerosos diálogos regionales (recuadro 1) y del ejercicio continuo de reflexión crítica junto a las autoridades nacionales, los miembros de los CEI, los investigadores y los eticistas de la Región, se identificaron una serie de recomendaciones finales para mejorar la preparación ética para emergencias futuras, así como fortalecer la ética de la investigación en general. Estas recomendaciones constituyen la agenda regional pendiente y complementan las recomendaciones específicas de cada tema para el que este documento brinda orientación. Pueden ser agrupadas en dos categorías: las recomendaciones para la acción, que pueden ser implementadas de manera inmediata, y las recomendaciones para llevar a cabo un ejercicio de conceptualización, dirigido a elucidar las acciones específicas que deben ser puestas en práctica (cuadro 9). En ambos casos, las recomendaciones finales pueden ser pertinentes exclusivamente para emergencias de salud o ser aplicables tanto a situaciones de emergencia como de no emergencia. Las recomendaciones para situaciones de emergencia suponen acciones que deben implementarse antes de que una emergencia de salud ocurra, como parte de la preparación para una emergencia futura. Las recomendaciones que también son aplicables fuera de un escenario de emergencia suponen acciones que fortalecen la investigación ética en situaciones ordinarias y, por ello, no hay razón para limitar su implementación a los escenarios de emergencias de salud, incluso si su impacto se ve exacerbado en situaciones de emergencia a raíz del papel de la investigación en la respuesta a las emergencias.

Cuadro 9. Clasificación de las recomendaciones finales

Tipo	Recomendaciones específicas para emergencias de salud	Recomendaciones para situaciones habituales y de emergencias
Recomendaciones para la acción	Acciones para autoridades de salud, la comunidad científica y las organizaciones internacionales.	Acciones para autoridades de salud, los CEI, las instituciones que realizan investigación, la comunidad científica y las organizaciones internacionales.
Recomendaciones para la conceptualización	Todas las partes involucradas, incluidas la academia y las personas que estudien los procesos de investigación (por ejemplo, aquellos que trabajan en tesis de postgrado relacionadas con la realización de la investigación y la ética de la investigación).	

CEI: Comité de ética de la investigación.

7.1. Recomendaciones para la acción

7.1.1. Para emergencias de salud

- 1. Las autoridades de salud** deben establecer las estrategias para la supervisión ética de la investigación para emergencias de salud futuras, que incluyen los procedimientos para la revisión y el monitoreo éticos ágiles y rigurosos. Para ello, deben:
 - a.** Considerar la pertinencia de combinar estrategias, según corresponda de acuerdo con la duración de la emergencia. Puede preverse una estrategia para emergencias de corta duración, que contenga provisiones para migrar a una estrategia diferente, con procedimientos distintos, si la emergencia se prolonga o agrava.
 - b.** Formalizar las estrategias elegidas por medio de los instrumentos jurídicos correspondientes.
 - c.** Asignar los recursos necesarios para implementar la estrategia elegida de manera eficiente y sostenible, durante el tiempo que perdure la emergencia de salud.
 - d.** Establecer mecanismos de comunicación rápida, que puedan ser activados como parte de la estrategia, entre los CEI y las autoridades nacionales.
- 2. La comunidad científica, las organizaciones internacionales y las autoridades de salud** deben desarrollar protocolos de investigación genéricos para las eventuales emergencias de salud (también llamados *protocolos maestros*, como los desarrollados durante el brote del zika ⁽⁴³⁾, que estandaricen los aspectos metodológicos principales. Se recomienda incluir a un eticista al momento de desarrollar los protocolos y enviarlos a un CEI para su aprobación preliminar. Cuando ocurra una emergencia, estos protocolos deberán adecuarse según corresponda, y ser revisados y aprobados rápidamente por el CEI en su versión final.
- 3. Las autoridades de salud** deben asignar a las autoridades de investigación relevantes (por ejemplo, al Instituto Nacional de Salud o la Dirección de Investigación del Ministerio de Salud) la responsabilidad de coordinar los esfuerzos de investigación en emergencias, incluido el establecimiento de prioridades de investigación y de redes de expertos.
- 4. Las autoridades de salud** deben designar a una persona que sirva de punto de contacto para la investigación, como parte del equipo nacional de respuesta a incidentes que se establece en cada emergencia de salud.
- 5. Las autoridades de salud** deben articular procesos para relacionarse desde el inicio con la investigación que se realiza en respuesta a las emergencias de salud, a fin de asegurar que los países y sus poblaciones se beneficien de sus eventuales resultados.

7.1.2. Para situaciones habituales, incluidas las emergencias de salud

- 1. Los CEI y las autoridades de salud** deben revisar sus procedimientos para incorporar la virtualidad (por ejemplo, el uso de sistemas en línea para la revisión de investigaciones), así como mecanismos de comunicación y coordinación ágiles con otros CEI y las autoridades regulatorias. Para ello, se deben modificar los documentos o regulaciones que gobiernan el funcionamiento de los CEI y fortalecer sus capacidades y recursos, según fuera necesario.
- 2. Los CEI y las autoridades de salud** deben permitir diferentes maneras de realizar los procesos de consentimiento informado, de manera que no se encuentren limitados a procesos presenciales en que la voluntad de participar de una investigación se exprese por escrito y en papel. Para ello, se deben modificar los documentos o regulaciones que rigen estos procesos, según fuera necesario.

3. **Los CEI y las autoridades de salud** deben establecer procedimientos claros y ágiles para determinar cuáles actividades constituyen investigación con seres humanos y requieren revisión de un CEI. Esto facilitará que la vigilancia epidemiológica y otras actividades de salud pública no sean tratadas erróneamente de investigaciones y se promueva su adherencia al marco ético que les corresponde.
4. **Los CEI** deben requerir que los investigadores, al presentar una propuesta para su revisión, informen si ya ha sido revisada por otros CEI (locales o internacionales) y, en caso de que así sea, incluyan una copia de los dictámenes emitidos por el o los comités.
5. **Los CEI** deben crear mecanismos de comunicación que puedan utilizar si fuera necesario informar a la sociedad sobre algún estudio que supervisan (por ejemplo, a través de las redes sociales).
6. **Las instituciones (públicas o privadas) que realizan investigación** deben compensar a los miembros de los CEI de manera económica o mediante otro mecanismo formal adecuado (por ejemplo, contando como horas laborales aquellas destinadas al CEI) por su tiempo y dedicación, tal como se reconoce la labor de los demás actores involucrados en la investigación, como los investigadores y el personal de la autoridad de salud. Estas compensaciones suponen reconocer el papel fundamental de los CEI en la realización ética de la investigación, y facilitan que lleven a cabo sus tareas con la rapidez y el rigor necesarios, dando paso a un abordaje más profesional de las labores del CEI. Por ello, tales mecanismos de compensación deberían ser tenidos en cuenta en los procesos de registro y acreditación de los CEI por parte de la autoridad de salud.
7. **Las autoridades de salud** deben establecer mecanismos de información y coordinación para recabar la información sobre las investigaciones sometidas a revisión ética de los CEI que no fueron aprobadas y, si fuera necesario, compartirla (con el dictamen correspondiente) con otros CEI a los que se solicite la revisión del mismo protocolo.
8. **Las autoridades de salud** deben requerir formalmente que todos los ensayos clínicos, antes de comenzar, sean inscritos en registros que alimenten la ICTRP. Este requisito puede formalizarse por medio de un instrumento jurídico (por ejemplo, una resolución ministerial) y debe aplicar a todos los ensayos clínicos, no solo a aquellos sobre medicamentos y dispositivos médicos.
9. **Las autoridades de salud** deben establecer en cada jurisdicción un sitio web de acceso público que permita acceder a la lista de las investigaciones con seres humanos que han sido aprobadas. En el caso de los ensayos clínicos, se debe incluir la referencia al registro que forme parte de la ICTRP.
10. **Las autoridades de salud** deben asumir formalmente la responsabilidad de informar continuamente sobre las investigaciones que se realizan, por ejemplo, a través de las redes sociales u otras estrategias identificadas por sus oficinas de comunicación, con el fin de facilitar el involucramiento de la sociedad y promover la confianza en la investigación, así como en el conocimiento que resulta de esta. A fin de alentar una mejor comprensión sobre la investigación y las estrategias para asegurar que se realice de manera ética, deben fomentar el fortalecimiento del periodismo científico y la creación de espacios dedicados a la divulgación de la investigación científica en los medios de comunicación.
11. **Las autoridades de salud y las organizaciones internacionales** deben hacer abogacía para ampliar el ámbito de la ICTRP, de manera que incluya a toda la investigación con seres humanos y no solamente a los ensayos clínicos, lo cual permitirá implementar a nivel mundial lo estipulado en la Declaración de Helsinki del 2013.

- 12. Las autoridades nacionales, las organizaciones internacionales, los CEI y la comunidad científica** deben fortalecer las capacidades en materia de ética de la investigación, particularmente en relación con la distinción entre investigación con seres humanos y las actividades de salud pública, el uso de emergencia de intervenciones no probadas y fuera de una investigación (marco MEURI), el uso ético de las muestras y los datos en investigaciones futuras (incluida la importancia de evitar la destrucción de las muestras y el uso de convenios para compartir las muestras y los datos), los diseños adaptativos, los estudios de exposición con seres humanos, los estudios en línea, la integridad científica, y las obligaciones del CEI respecto a lo que debe mantenerse confidencial y lo que debe hacerse público.

7.2. Recomendaciones para la conceptualización

7.2.1. Para las emergencias de salud

1. Diseñar e implementar mecanismos para la efectiva coordinación de los esfuerzos de investigación que se inician en las emergencias, que permitan conocer, antes del registro de los estudios, cuáles son las iniciativas en curso y quiénes son los responsables. De esta manera se evitan las duplicaciones y es factible sumar esfuerzos (por ejemplo, mediante la realización de estudios en red o multicéntricos).
2. Planear una estrategia para generar colaboraciones al interior de la Región para hacer investigación en emergencias que incluya el abordaje de los desafíos logísticos que plantea realizar un ensayo clínico multicéntrico regional en una emergencia de salud, así como de los instrumentos jurídicos necesarios para su implementación.
3. Desarrollar mecanismos para hacer la supervisión ética de la investigación a nivel (sub)regional (por ejemplo, por medio de la estrategia de supervisión ética extraterritorial en emergencias de salud).

7.2.2. Para situaciones habituales, incluidas las emergencias de salud

1. Diseñar e implementar estrategias que simplifiquen y agilicen la revisión y el monitoreo realizados por múltiples CEI, bien sea utilizando mecanismos de coordinación (que pueden involucrar, incluso, la revisión de distintos CEI en una deliberación simultánea) o estableciendo mecanismos que permitan que un CEI adopte la revisión realizada por otro y sin necesidad de repetir el proceso de revisión (por ejemplo, a través de acuerdos previos de confianza y delegación de responsabilidades).

REFERENCIAS

1. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Cuarta edición. Ginebra: CIOMS y Organización Panamericana de la Salud (OPS); 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34457>.
2. Organización Panamericana de la Salud. Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19). Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52142>.
3. Organización Panamericana de la Salud. Orientación y estrategias para agilizar la revisión y supervisión éticas de investigaciones relacionadas con COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52090>.
4. Organización Panamericana de la Salud. Modelo y pautas operativas para la revisión y supervisión éticas de las investigaciones relacionadas con COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52087>.
5. Organización Panamericana de la Salud. ¿Cómo promover la transparencia en la investigación? Acciones para las autoridades nacionales durante la pandemia de COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52767>.
6. Organización Panamericana de la Salud. Orientación para la supervisión ética de las investigaciones sobre COVID-19 ante la generación de nueva evidencia. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53022>.
7. Organización Panamericana de la Salud. Uso de emergencia de intervenciones no probadas y fuera del ámbito de la investigación: Orientación ética para la pandemia de COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52430>.
8. Organización Panamericana de la Salud. Consulta ética sobre el zika: Orientación ética sobre cuestiones clave planteadas por el brote. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/28485>.
9. Organización Panamericana de la Salud. Bioética: Hacia la integración de la ética en el ámbito de la salud: Informe final 56.º Consejo Directivo, 70.ª Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas, Washington, D.C. 23 al 27 de septiembre del 2018. Washington, D.C.: OPS; 2018. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49706>.
10. Palmero A, Carracedo S, Cabrera N, Bianchini A. Governance Frameworks for COVID-19 Research Ethics Review and Oversight in Latin America: An Exploratory Study. *BMC Med Ethics*. 2021;22(147). Disponible en: <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00715-2>.
11. Organización Mundial de la Salud. Ethics in Epidemics, Emergencies and Disasters: Research, Surveillance and Patient Care. Training Manual. Ginebra: OMS; 2015. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549349>.
12. Organización Mundial de la Salud. Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250580>.

13. Nuffield Council on Bioethics. Research in Global Health Emergencies: Ethical Issues. Londres: Nuffield Council on Bioethics; 2020. Disponible en: <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies>.
14. Neil M, Saenz C. Advancing Research Ethics Systems in Latin America and the Caribbean: A Path for other LMICs? The Lancet Global Health. 2020;8(1):e23-e240. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2819%2930441-3>.
15. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores para el fortalecimiento de los sistemas nacionales de ética de la investigación. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54868>.
16. Aguilera B, Carracedo S, Saenz C. Research Ethics Systems in Latin America and the Caribbean: A Systemic Assessment Using Indicators. The Lancet Global Health. 2022 Junio (en línea). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X22001280#>
17. Palacios R, Shah S.K. When Could Human Challenge Trials be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial. Trials. 2019;20:702. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3843-0>.
18. Shah SK, Kimmelman J, Drapkin A, Fernandez H, McCutchan F, Miller FG, Palacios R, Pardo-Villamizmar C, Zorrilla C. Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials. Report and Recommendations. Seattle: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); 2017. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/EthicsZikaHumanChallengeStudiesReport2017.pdf>.
19. Saenz C, Luna F, Salas SP, Canario JA, Chamorro JB, Palacios R, Quiroz E, Saidón P, Villela BM. La ética de los diseños y métodos alternativos de ensayos clínicos. Una reflexión sobre el Foro Global de Bioética en Investigación del 2017. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:e38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881927/>.
20. Hunt A, Saenz C, Littler K. The Global Forum on Bioethics in Research Meeting, “Ethics of Alternative Clinical Trials Designs and Methods in Low- and Middle-Income Country Research”: Emerging Themes and Outputs. Trials. 2019;20(2):701. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6921436/>.
21. Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L. El panorama de los ensayos clínicos sobre COVID-19 en América Latina y el Caribe: Evaluación y desafíos. Rev Panam Salud Publica. 2021;45:e33. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53321>.
22. Mansilla C, Herrera CA, Boeira L, Yearwood A, Lopez AS, Colunga-Lozano LE, et al. Characterising COVID-19 Empirical Research Production in Latin America and the Caribbean: A Scoping Review. PLoS ONE. 2022;17(2):e0263981. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263981>.
23. Chapman E, Illanes E, Reveiz L, Saenz C. Mapeo de protocolos de investigación, publicaciones y colaboraciones sobre la COVID-19 en América Latina y el Caribe. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e42. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55934/v46e422022.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
24. Organización Mundial de la Salud. WHO Guidance on the Ethical Conduct of Controlled Human Infection Studies. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351018>.

25. Organización Panamericana de la Salud. Principales criterios para la aceptabilidad ética de los estudios de exposición con seres humanos en el contexto de la COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52542>.
26. Global Forum on Bioethics in Research (GFBR). Meeting Report: Emerging Epidemic Infections and Experimental Medical Treatments. Annecy, Francia. 3 y 4 de noviembre del 2015. Disponible en: <http://www.gfbr.global/wp-content/uploads/2016/03/GFBR-2015-meeting-report-emerging-epidemic-infections-and-experimental-medical-treatments.pdf>.
27. Organización Mundial de la Salud. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2022. Disponible en: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>.
28. Moorthy VS, Karam G, Vannice KS, Kieny M-P. Rationale for WHO's New Position Calling for Prompt Reporting and Public Disclosure of Interventional Clinical Trial Results. PLoS Med. 2015;12(4):e1001819. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001819>.
29. Modjarrad K, Moorthy VS, Millett P, Gsell P-S, Roth C, Kieny M-P. Developing Global Norms for Sharing Data and Results during Public Health Emergencies. PLoS Med. 2016;13(1):e1001935. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001935>.
30. Organización Mundial de la Salud. Policy Statement on Data Sharing by the World Health Organization in the Context of Public Health Emergencies. Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/publishing-policies/who-policy-statement-on-data-sharing.pdf?sfvrsn=71a41493_0.
31. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones para la supervisión regulatoria de los ensayos clínicos en la pandemia de COVID-19. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52303>.
32. Organización Panamericana de la Salud. ProEthos. 2012. Disponible en: <https://www.paho.org/es/bioetica/proethos>.
33. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. 2004. Disponible en: <https://www.gradeworkinggroup.org>.
34. Organización Panamericana de la Salud. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.
35. Universidad McMaster. COVID-19 Evidence Network to Support Decision-Making. Ontario: Universidad McMaster; 2020. Disponible en: <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end>.
36. Ravinetto R, Caillet C, Zaman M-H, et al. Preprints in Times of COVID19: The Time is Ripe for Agreeing on Terminology and Good Practices. BMC Med Ethics. 2021;22(106). Disponible en: <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00667-7>.
37. Emanuel E, Wendler D, Grady C. An Ethical Framework for Biomedical Research. En: Emanuel E, et al. (eds.). The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Nueva York, NY: Oxford University; 2008:123-135.
38. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? JAMA. 2000;283(20):2701-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10819955/>.
39. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research. J Infect Dis. 2004;189(5):930-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/189/5/930/810459>.

40. Organización Panamericana de la Salud. Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52219>.
41. Organización Mundial de la Salud. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) when COVID-19 Disease is Suspected: Interim Guidance. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.
42. Organización Mundial de la Salud. Emergency Use of Unproven Clinical Interventions Outside Clinical Trials: Ethical Considerations. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041745>.
43. Van Kerkhove M, Reveiz L, Souza JP, Jaenisch T, Carson G, Broutet N, et al. Harmonisation of Zika Virus Research Protocols to Address Key Public Health Concerns. Lancet. 2016 ;4(12):e911-e912. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(16\)30255-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(16)30255-8/fulltext).

ANEXO 1. MODELO DE PROCEDIMIENTOS OPERATIVOS ESTANDARIZADOS PARA LA SUPERVISIÓN ÉTICA DE LAS INVESTIGACIONES RELACIONADAS CON EMERGENCIAS DE SALUD

1. Organización interna de los comités de ética de la investigación

1.1. Composición del comité de ética de la investigación

Para la supervisión ética de las investigaciones relacionadas con la emergencia, el CEI debe contar con (*número ampliado*) miembros e incluir profesionales de la salud con conocimientos relevantes en la emergencia de salud, metodólogos, farmacólogos, éticistas y representantes de la comunidad, garantizándose la multidisciplinariedad y diversidad de género.

El presidente del CEI debe identificar y asegurar que los miembros que participen de la revisión de protocolos cuenten con la disponibilidad requerida para llevar a cabo una revisión rápida y tengan conocimientos básicos sobre los aspectos éticos de la investigación en situaciones de emergencia.

1.2. Selección de miembros para la revisión de cada propuesta

La selección de los miembros que revisarán cada propuesta debe hacerse según su conocimiento y experiencia relevantes para el protocolo en cuestión. Antes de la selección, se les debe consultar sobre su disponibilidad para una revisión rápida por medios electrónicos.

1.3. Selección y convocatoria de consultores independientes

El CEI puede asesorarse con consultores independientes cuando así lo requiera la especialidad o complejidad de la investigación, o cuando el CEI no reúna los conocimientos y experiencia necesarios para su revisión. Si se lo considera pertinente, los consultores podrán también fungir de miembros *ad hoc*, con voz y voto.

El CEI cuenta con una lista de consultores independientes, nacionales o internacionales, que han sido previamente identificados por su experiencia y conocimiento en relación con la emergencia, y por su disponibilidad de tiempo. El presidente (o quien asuma esa función) es quien debe convocarlos, a solicitud del CEI, a través de medios electrónicos. Antes del envío de la documentación correspondiente, los consultores deben firmar una declaración de conflictos de intereses y un acuerdo de confidencialidad.

1.4. Registro y archivo digital de la documentación

El archivo digital de la documentación del CEI se realizará en (*servicio seguro de alojamiento en la nube u otro mecanismo electrónico*) y es responsabilidad de la Secretaría. Todos los miembros del CEI tendrán acceso a este archivo.

En el archivo digital debe conservarse la documentación recibida por el CEI, las actas electrónicas o digitalizadas, y los informes, así como cualquier otra información generada en los procesos de revisión y monitoreo.

1.5. Responsabilidades de los miembros

Son responsabilidades de los miembros:

1. Proveer una dirección de correo electrónico y un número de teléfono móvil, y comprometerse a revisar diariamente los mensajes o la plataforma electrónica utilizada.
2. Responder oportunamente a las solicitudes del presidente.
3. Revisar los protocolos según los plazos asignados y enviar los informes correspondientes.
4. Asistir a las reuniones virtuales o, en su defecto, enviar sus observaciones, con las justificaciones pertinentes, por correo electrónico o por medio de la plataforma que utilice el CEI.
5. Realizar el monitoreo ético según lo decidido por el CEI.
6. Revisar los protocolos para el uso de emergencia de una intervención no probada y fuera de una investigación.
7. Las que fueren necesarias para el adecuado funcionamiento del CEI durante la emergencia.

1.6. Responsabilidades de la Secretaría

Son responsabilidades de la Secretaría:

1. Brindar información sobre los POE del CEI durante la emergencia (requisitos para la presentación de solicitudes y procesos internos del CEI, entre otros aspectos) a los investigadores, patrocinadores y la autoridad de salud.
2. Registrar la documentación enviada al CEI a través de medios electrónicos y coordinar su manejo con el presidente.
3. Gestionar el progreso oportuno de las revisiones de los protocolos de investigación a través de una estrecha comunicación con los miembros e investigadores.
4. Preparar las reuniones del CEI, lo que incluye distribuir la documentación pertinente a los miembros, programar las reuniones y garantizar el quórum.
5. En coordinación con el presidente (o quien asuma esa función), preparar las actas del CEI, los dictámenes y cualquier otra documentación necesaria.
6. Solicitar la inscripción de los estudios en un registro que alimente la ICTRP.
7. Mantener los registros y el archivo de la documentación, garantizando la confidencialidad de la información.
8. Las que fueren necesarias para el adecuado funcionamiento del CEI durante la emergencia.

1.7. Responsabilidades de los investigadores

Son responsabilidades de los investigadores:

1. Proveer una dirección de correo electrónico y un número de teléfono móvil, comprometerse a revisar diariamente los mensajes y a responder las llamadas telefónicas del CEI.
2. Presentar las solicitudes de revisión inicial, informes de avance, reportes de eventos adversos, enmiendas y de cualquier otra información, según lo establecido por el CEI.
3. Responder las solicitudes del CEI en los plazos establecidos y según los POE del CEI.
4. Realizar la investigación en adherencia a los estándares éticos internacionales y las normativas nacionales.
5. Realizar la investigación según el protocolo aprobado, excepto cuando sea necesario actuar de inmediato para evitar daños a los participantes.
6. Cumplir con el plan de monitoreo de la investigación establecido por el CEI.
7. Revisar periódica y oportunamente la evidencia científica disponible a fin de actualizar sus conocimientos relacionados con la investigación. Si surgiera nueva evidencia que pudiese afectar la realización de la investigación, deberán notificar inmediatamente al CEI y presentar un informe que justifique la manera de proceder en respuesta a esta evidencia (continuación, modificación, suspensión o cancelación de la investigación).
8. Registrar su investigación con seres humanos en un registro que alimente la ICTRP.
9. Mantener informados a los participantes, en lenguaje comprensible, sobre el progreso de la investigación, incluida la información sobre el surgimiento de nueva evidencia científica, así como sobre los resultados obtenidos.
10. Presentar al CEI el informe final de la investigación.
11. Las que fueren necesarias para la realización ética de la investigación durante la emergencia.

2. Proceso de revisión ética

2.1. Presentación de solicitudes de revisiones

La solicitud de revisión de un proyecto de investigación relacionado con la emergencia es prioridad.

El protocolo y toda su documentación se presenta por medio de (*correo electrónico o nombre de la plataforma que utilice el CEI*).

Si la documentación presentada está incompleta, se avisará al investigador y se le dará un plazo para proveerla. El proceso de revisión podrá iniciarse si la documentación principal ha sido recibida.

Las solicitudes de revisión de enmiendas al protocolo, los informes o cualquier otra comunicación deben presentarse por medio de (*correo electrónico o nombre de la plataforma que utilice el CEI*). Estas solicitudes deben incluir la descripción de las enmiendas, su justificación, la versión final del documento enmendado y la versión con control de cambios.

Los informes de avance se presentan según el plazo determinado en el dictamen de aprobación.

Los informes de desviaciones, eventos adversos, reacciones adversas y seguridad deben presentarse dentro de las 48 horas de ocurridas, indicando las razones y medidas adoptadas.

El informe final de la investigación se presenta al término de la investigación.

2.2. Documentos para la revisión inicial

Para la revisión inicial de una investigación relacionada con la emergencia, el investigador debe presentar al CEI, además de los requisitos habituales, la siguiente documentación en el idioma del país:

- un resumen del estudio de no más de dos carillas, en un lenguaje no técnico;
- la evidencia previa publicada y actualizada, en caso de que existiera;
- el plan para minimizar los riesgos relacionados con el contagio de la enfermedad y la saturación del sistema de salud;
- los planes para compartir muestras biológicas o datos, si los hubiere;
- los planes para la publicación y diseminación de los resultados, indicando el proceso por el cual retornan a la sociedad y las autoridades de salud, y
- los dictámenes de otros CEI que hayan revisado la propuesta de investigación.

Para el caso de los ensayos clínicos, se debe presentar, además, lo siguiente:

- en el caso de proyectos multicéntricos, las autorizaciones de las autoridades regulatorias (del país y del exterior), si las hubiere;
- el listado de los centros del país en los que se planea realizar el ensayo clínico, si los hubiere, y
- el plan por el cual se hará disponible para los participantes y la sociedad toda intervención que haya resultado efectiva.

2.3. Revisión inicial de las investigaciones por los miembros

El protocolo y toda su documentación deben, para su revisión, ser asignados a, por lo menos, dos miembros.

Los documentos para la revisión se envían por medio de..... (*correo electrónico o nombre de la plataforma que utilice el CEI*) a los miembros dentro de las 24 horas de recibida la solicitud de revisión.

Desde la recepción de los documentos, los miembros cuentan con un plazo de 72 horas para realizar la revisión. El plazo puede ser mayor según la complejidad de la investigación. El informe de revisión debidamente justificado se presenta por medio de (*correo electrónico o nombre de la plataforma que utilice el CEI*).

2.4. Quórum

El quórum para la toma de decisión sobre un protocolo de investigación u otra solicitud es de ... (*la mitad más uno, $\frac{1}{3}$*) del número total de miembros. Entre ellos debe haber miembros con experiencia y conocimiento relevantes para la revisión de la investigación en cuestión.

En caso de que los miembros no puedan participar de la reunión virtual, serán considerados para el quórum siempre que envíen sus revisiones electrónicamente.

2.5. Reuniones virtuales

La reunión virtual para la deliberación y toma de decisión sobre un protocolo de investigación relacionado con la emergencia será programada dentro de las 24 horas siguientes de recibidos los

informes de los miembros. La fecha y hora exactas de la reunión serán comunicadas por la Secretaría, de manera electrónica, a los miembros del CEI y a los consultores (si corresponde).

La Secretaría también comunica al investigador, de manera electrónica, la fecha y hora de la reunión para que, de ser posible, esté disponible cuando se requiera su participación virtual a fin de aclarar con la mayor prontitud cualquier duda que el CEI pueda tener.

Se procura que las decisiones del CEI se tomen por consenso. De no ser posible, se tomará una decisión por mayoría.

Durante la reunión, la Secretaría, en coordinación con el presidente (o quien asuma esa función), debe tomar notas acerca del proceso de deliberación y toma de decisión sobre el protocolo de investigación, incluyendo quiénes asistieron, los requisitos del quórum, las decisiones adoptadas (aprobación, aprobación condicional o desaprobación) y las razones que las sustentan, entre otros aspectos.

2.6. Revisión y toma de decisiones diferidas

En el caso de que los miembros no puedan organizar una reunión virtual oportuna, la revisión, deliberación y toma de decisiones podrán realizarse de forma diferida.

El presidente (o quien asuma esa función), en coordinación con la Secretaría, envía los informes de revisión a todos los miembros del CEI por correo electrónico o por medio de la plataforma electrónica del CEI. Los miembros harán llegar sus comentarios y observaciones por estos medios, por teléfono o por mensajes de texto.

Se procura que las decisiones del CEI se tomen por consenso. De no ser posible, se tomará una decisión por mayoría.

2.7. Comunicación de las decisiones del comité de ética de la investigación

Todas las solicitudes a los investigadores, las decisiones del CEI y otras comunicaciones se realizan por medio de..... (correo electrónico o nombre de la plataforma que utilice el CEI).

El CEI comunica sus decisiones a los investigadores dentro un plazo de 24 horas. Los investigadores deben responder al CEI en un plazo de 48 horas.

Las comunicaciones a las instituciones y las autoridades relevantes y a los otros CEI se realizan tan pronto como sea posible.

Las comunicaciones y decisiones del CEI pueden contar con la sola firma del presidente (o quien asuma esa función).

2.8. Revisiones adicionales

Las enmiendas e informes serán revisados por los miembros que hayan revisado el protocolo original. Los documentos se revisan en un plazo de 24 horas desde su recepción. De requerirse mayor información, esta se solicitará al investigador principal en el mismo plazo.

Los miembros cuentan con un plazo de hasta 48 horas desde la recepción de la documentación para dar respuesta. La respuesta se envía por medio de (correo electrónico o nombre de la plataforma que utilice el CEI) y se comunica al investigador principal en el plazo de 24 horas.

2.9. Protocolos para el uso de emergencia de una intervención no probada y fuera de una investigación

Todo uso de emergencia de intervenciones no probadas y ofrecidas fuera de una investigación debe ser revisado por el CEI antes de su inicio. El uso será propuesto mediante un protocolo que, como mínimo, incluya los siguientes elementos:

- los antecedentes;
- la justificación científica, basada en las recomendaciones del ente asesor científico;
- los objetivos;
- la población a la que se ofrece la intervención;
- los riesgos y los posibles beneficios;
- las medidas para minimizar los riesgos;
- los datos científicos que se deben recabar para proporcionar información sobre la seguridad y eficacia de la intervención;
- el plan para ofrecer la intervención;
- los documentos para el consentimiento informado y los detalles sobre el proceso;
- las medidas para la protección de la confidencialidad;
- el plan para compartir los datos, y
- la propuesta para la transición a una investigación.

El CEI revisa el protocolo, evaluando si el uso de emergencia de la intervención no probada que ha sido propuesto cumple con los criterios éticos de justificación, supervisión ética y regulatoria, consentimiento informado y contribución a la generación de evidencia establecidos en el marco MEURI. El CEI debe considerar, por lo menos, los siguientes aspectos:

- la evidencia científica disponible justifica la intervención, sobre la base del balance riesgo-beneficio;
- la población destinada a recibir la intervención es la adecuada;
- se han tomado las medidas que permiten minimizar los riesgos;
- el proceso de consentimiento informado es adecuado y acorde al contexto de la emergencia. Se especifica que se trata de una intervención que no ha sido probada y se explica en qué consiste, sus riesgos y posibles beneficios, y los datos que se recabarán;
- los datos que se recaban son relevantes para proporcionar información sobre la seguridad y eficacia de la intervención;
- se toman medidas para asegurar la confidencialidad de los datos;
- se establece un procedimiento para compartir los datos rápidamente con las autoridades de salud y la comunidad científica nacional e internacional, y
- se propone una transición para ofrecer la intervención como parte de una investigación.

Una vez aprobado el protocolo para ofrecer una intervención bajo el marco MEURI, el CEI debe solicitar su inscripción en los registros que alimenten la ICTRP y en cualquier otro que sea requerido localmente. Si no se hubieran implementado mecanismos en los registros para distinguir las intervenciones que se ofrecen bajo el marco MEURI, será el título del protocolo el que deberá indicarlo.

3. Monitoreo ético

3.1. Monitoreo de las investigaciones

El monitoreo ético puede realizarse con mayor frecuencia a través de informes presentados por el investigador, de manera remota o diferida, en los plazos establecidos, protegiéndose la confidencialidad de la información.

El presidente puede designar a un miembro o grupo del CEI para que esté a cargo del monitoreo de un protocolo de investigación en particular.

3.2. Monitoreo ante el surgimiento de nueva evidencia

Aprobadas las investigaciones, el CEI debe garantizar que estas continúen siendo éticamente aceptables durante su ejecución, a la luz de la evidencia disponible más actualizada.

Los investigadores deben revisar periódica y oportunamente la evidencia científica disponible a fin de actualizar sus conocimientos relacionados con la investigación. Si surgiera nueva evidencia que pudiese afectar la realización de su investigación, los investigadores deben evaluarla y enviar rápidamente al CEI un informe que incluya los puntos más importantes de la revisión realizada, las referencias consultadas y la justificación de la manera en que se procederá (si se continuará, suspenderá, modificará o cancelará el estudio).

El CEI revisa el protocolo a la luz de la nueva evidencia y aprueba, según corresponda, las medidas propuestas por los investigadores. Independientemente de tales medidas, el CEI puede solicitar otras adicionales e, incluso, suspender temporalmente o cancelar el estudio.

El CEI comunica su decisión inmediatamente a las autoridades de salud correspondientes y la publica en su página web. Además, solicita al investigador que consigne los cambios del estudio, tan pronto como sea posible, en los registros de investigación respectivos, incluidos aquellos que forman parte de la ICTRP.

3.3. Monitoreo del uso de emergencia de una intervención no probada y fuera de una investigación

Para el monitoreo del uso de emergencia de una intervención no probada y ofrecida fuera de una investigación, el CEI solicita al profesional de la salud responsable de la intervención que presente informes periódicos para evaluar que la intervención brindada sigue estando justificada a la luz de la nueva evidencia. El CEI puede requerir modificaciones a la intervención o al modo en que es ofrecida, y también su suspensión o finalización.

ANEXO 2. PREGUNTAS GUÍA PARA FACILITAR EL ANÁLISIS ÉTICO DEL USO DE EMERGENCIA DE INTERVENCIONES NO PROBADAS Y FUERA DE UNA INVESTIGACIÓN

1. Primer paso: ¿Es el uso de esta intervención éticamente justificable?

1.1. Criterio ético 1: Justificación

1. ¿Se trata de una emergencia de salud pública que pueda tener un impacto severo en la salud de las personas, independientemente de la extensión geográfica del área afectada?
2. ¿Existe alguna intervención segura y eficaz para prevenir o tratar dicho impacto severo en la salud?
3. ¿Existe alguna intervención que, aunque no haya sido probada para la enfermedad en cuestión, sea recomendada por científicos calificados, sobre la base de evidencia preliminar que respalde su seguridad y eficacia?
4. ¿Cuál es el perfil de riesgos y beneficios de la intervención bajo las condiciones propuestas?
5. ¿Cuál es la posición de la OPS o la OMS, y de otros comités científicos relevantes, con respecto al uso de esta intervención en este contexto?
6. ¿Cuál es la razón para no ofrecer esta intervención como parte de una investigación, por ejemplo, dentro de un ensayo clínico que permita averiguar rápidamente si es segura y eficaz?

2. Segundo paso: Si el uso de la intervención está justificado, ¿cómo debe procederse para asegurar que este uso sea ético?

2.1. Criterio ético 2: Supervisión ética y regulatoria

1. ¿Ha aprobado un CEI el protocolo para ofrecer la intervención en cuestión fuera de una investigación?
 - a. ¿Ha evaluado si el uso de la intervención está justificado sobre la base de la evidencia disponible y el análisis de los riesgos y los beneficios posibles?
 - b. ¿Ha evaluado los aspectos éticos relevantes, incluido el proceso de consentimiento informado?
 - c. ¿Ha evaluado que, a pesar de no tratarse de una investigación, se contribuirá a la generación de conocimiento?
2. ¿Ha aprobado la autoridad regulatoria nacional u otra autoridad nacional competente el protocolo para ofrecer la intervención en cuestión fuera de una investigación?
 - a. ¿Ha determinado que la información que se recaba es útil para contribuir al conocimiento sobre la seguridad y eficacia de la intervención?

3. ¿Está la autoridad regulatoria nacional u otra autoridad nacional competente velando por la seguridad, por ejemplo, encargándose de asegurar que se utilizan productos elaborados de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación?
4. ¿Se ha registrado el protocolo en los registros públicos correspondientes, precisando que no se trata de una investigación sino de un uso de emergencia fuera de una investigación?
5. ¿Monitorean el CEI y la autoridad regulatoria el uso, luego de haberlo aprobado, a fin de asegurar que siga estando justificado ofrecer la intervención?
6. ¿Existe un plan para ofrecer la intervención como parte de una investigación, en un plazo establecido?

2.2. Criterio ético 3: Proceso de consentimiento informado

1. ¿Existe un proceso de consentimiento informado adecuado que permita a las personas (o a sus representantes) decidir voluntariamente si quieren recibir la intervención no probada y fuera de una investigación?
2. ¿Se informa a las personas interesadas, como parte del proceso de consentimiento, que la intervención podría no beneficiarlas e incluso perjudicarlas?
3. ¿Se provee al público información sobre la intervención no probada, que especifique que no se sabe si es segura y eficaz?

2.3. Criterio ético 4: Contribución a la generación de evidencia

1. ¿Se recogen de manera sistemática los datos que han sido considerados esenciales para contribuir al conocimiento sobre la intervención?
2. ¿Se comparten estos datos de manera oportuna y transparente con la autoridad de salud y la comunidad científica?



OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas