

**RECOMENDACIONES DE LA CMEIS PARA LOS COMITÉS
ETICO CIENTÍFICOS (CECs)
EN LA REVISIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
EN CONTEXTO DE PANDEMIA POR COVID-19
6 junio 2020**



**RECOMENDACIONES DE LA CMEIS PARA LOS COMITÉS ÉTICO CIENTÍFICOS (CECs)
EN LA REVISIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
EN CONTEXTO DE PANDEMIA POR COVID-19
6 junio 2020**

Comisión Ministerial de Ética en Investigación en Salud (CMEIS)
Dra. Sofía Salas, Presidenta
Dra. Paula Bedregal
Abogada Sandra Tapia
Dr. Rafael Téllez
PhD. María Inés Winkler

I. Antecedentes.

Distintos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS), la comunidad científica y también la sociedad civil, consideran un deber moral realizar investigación que genere evidencia científica sólida, que contribuya a promover y mejorar la atención de la salud de las personas, la toma de decisiones y la definición de políticas para el manejo y mitigación de la pandemia. La pandemia del SARS-Cov2, responsable de la enfermedad COVID-19, hace necesario tener orientaciones respecto de las consideraciones éticas para hacer investigación en este contexto de emergencia sanitaria. Tal como lo señala la Pauta 20 de CIOMS (2016), las investigaciones relacionadas con la salud forman parte de la respuesta a los desastres, sin que por ello se afecte, de manera indebida, la respuesta a las víctimas de dichos desastres.

Por estos motivos, la Comisión Ministerial de Ética en Investigación en Salud (CMEIS) se reunió el 26 de marzo del 2020 para elaborar un documento que sometió luego a consideración de los Comités Ético Científicos (CECs) a nivel nacional, con el objeto de que fruto del análisis crítico del material se construyeran las presentes Recomendaciones. Además de la consulta a los CECs acreditados, las siguientes recomendaciones se han basado, entre otros documentos, en las Pautas CIOMS y en un reciente documento elaborado por la OPS en marzo del 2020, cuyos resúmenes se encuentran en los Anexo I y Anexo II (ver final del documento).

En primer lugar, nos parece relevante aclarar que las actividades de vigilancia epidemiológica, que realiza la autoridad sanitaria, las que comprenden la recolección sistemática o el análisis de datos personales, **no constituyen** investigación con seres humanos, por lo que no están sujetas a revisión por CEC ni requieren de un proceso de consentimiento informado. No obstante, deben realizarse minimizando los riesgos para las personas, especialmente en lo que se refiere al resguardo de la confidencialidad de datos sensibles.

En segundo lugar, debemos hacer una distinción entre investigación relacionada con COVID-19 (ya sea de registro de datos, análisis de muestras o ensayos clínicos), de las

consideraciones respecto de ensayos clínicos no COVID-19 que están actualmente en curso, y también respecto de nuevos proyectos de investigación que se presenten a revisión y que no guarden relación con esta pandemia. Como se verá en las presentes recomendaciones, cada una de estas investigaciones tienen desafíos específicos. Finalmente, terminaremos con algunas recomendaciones respecto del funcionamiento de los CECs en tiempos de pandemia.

II. Investigación relacionada con COVID-19:

La CMEIS reconoce como deber ético el hacer investigación durante el brote epidemiológico, con el objeto de mejorar la prevención y la atención de salud de las personas e insta a los Comités de Ética a aplicar los más rigurosos estándares para autorizar las investigaciones, atendiendo a los principios de justicia, equidad y solidaridad.

Nos parece necesario diferenciar entre distintas situaciones:

a. **Investigación con datos epidemiológicos sobre COVID-19.** El uso de datos sanitarios, obtenidos a través de la vigilancia que se realiza a COVID-19, con el objeto de hacer investigación científica a través de modelos y proyecciones, no requiere de aprobación por parte de un CEC si los datos no son identificables puesto que usan obtenidos de fuentes secundarias.¹

No obstante, recomendamos que se contemple el envío del Protocolo de Investigación a consideración del respectivo CEC, para garantizar que efectivamente se trata de una investigación con base a fuente secundaria anonimizada, que no vulnera los derechos de las personas y que no se pone en riesgo su condición personal o de la comunidad donde se obtienen los datos. Dado que los datos son públicos, no requiere de Consentimiento Informado.

b. **Investigación con datos y muestras de pacientes, con fines específicos de investigación sobre COVID-19.**

La investigación con datos de salud de las personas requiere ser aprobada por un CEC acreditado y además debe constar con un proceso de Consentimiento Informado, según la Ley N° 20.120, Decreto N° 114, que reglamenta la norma legal citada y la Ley N° 19.628, sobre Protección de la Vida Privada.

¹ El Art. 8 del Decreto 114 señala al respecto que “Investigación científica biomédica en seres humanos: toda investigación que implique una intervención física o psíquica o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material humano o de **información disponible identificable**”.

El investigador debe procurar obtener el consentimiento informado individual para utilizar los datos o remanente de muestras, o bien solicitar dispensa del proceso de consentimiento informado al CEC correspondiente, el cual deberá evaluar si se cumplen los requisitos para otorgar esta exención. Tal como señala la Pauta 10 de CIOMS, para que el CEC otorgue una dispensa al consentimiento informado, se deben cumplir todos los siguientes requisitos:

- La investigación no se podría realizar sin esta dispensa del consentimiento,
- La investigación tiene valor social importante,
- La investigación entraña apenas riesgos mínimos para los participantes,

En el caso que se considere una dispensa del requisito de consentimiento informado, el acceso a la ficha clínica con fines investigación científica debiera estar restringido a ciertos datos, extraídos de manera anonimizada por alguien responsable de su custodia, para asegurar así la confidencialidad de los datos. Es recomendable que los Comités de Ética Científicos soliciten a los investigadores que el protocolo especifique las medidas de protección de los datos sensibles, ya que, tratándose de enfermedades infectocontagiosas, se agrega al riesgo de tratamiento ilegal de la información, consecuencias muy dañinas para las personas, como son la discriminación, segregación y eventuales perjuicios de carácter social, educacional, laboral, económico, etc.

Cuando no se ha considerado adecuado otorgar una dispensa del consentimiento, la CMEIS recomienda el uso de un documento de Consentimiento Informado amplio, al estilo de la propuesta de la OPS, y que cada CEC evalúe cuáles pudieran ser las alternativas prácticas para solicitar este consentimiento, según el contexto clínico y gravedad del titular de los datos y/o muestras.

Por [consentimiento amplio](#), se entiende aquél que se otorga con el objeto de utilizar muestras, tejidos o datos conexos, para investigación científica, cuyo contenido específico aún no ha sido definido, pero sí se ha determinado que se relacionará con COVID-19. Esta es la principal diferencia respecto del consentimiento informado clásico, que se usa para un proyecto específico.

El documento que se elabore para esos efectos debe:

- a) Abarcar la variedad de usos futuros en la investigación para la cual se da el consentimiento.
- b) Especificar la finalidad de la colección de datos; las condiciones y duración del almacenamiento; las reglas de acceso a la colección; las maneras en que el donante puede comunicarse con el responsable; como se le informará sobre el uso futuro de los datos o muestras; los usos previsibles de estos datos o muestras, descripción de los posibles riesgos y beneficios de las futuras investigaciones derecho a retracto, confidencialidad etc.

Los CEC deben asegurarse de que las colecciones propuestas, el protocolo de almacenamiento y el procedimiento de consentimiento cumplan con estas especificaciones, manteniendo los aspectos fundamentales de este proceso, tales como la descripción de posibles riesgos, eventuales beneficios, voluntariedad, derecho a retracto, confidencialidad, dónde estarán guardadas las muestras, etc.

En circunstancias de emergencia sanitaria, tal como lo señala la OPS, la rigurosidad con que se realice el proceso de consentimiento no debería ser menor que en circunstancias normales, aunque reconocemos dificultades inherentes al proceso de consentimiento en medio de una crisis sanitaria, tanto desde el punto de vista del potencial sujeto, como también dificultades desde los investigadores, que pueden estar sobre exigidos con las necesidades clínicas propias de esta emergencia. Cada CEC deberá determinar, en conjunto con el IR, las condiciones prácticas para que dicho proceso se realice con los estándares éticos más adecuados. A modo de ejemplo, se puede considerar la posibilidad de que el consentimiento informado sea filmado o que se realice un registro del audio del proceso, que pudiese reemplazar la firma del documento.

El documento de la OPS sobre “Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19)” señala que “las personas siempre deben saber si están participando en una investigación, si están recibiendo atención médica o si están participando en una intervención de salud pública”. Lo anterior es muy importante para la confianza de la sociedad en la investigación y los investigadores.

Recomendamos considerar los siguientes aspectos:

- Cada Comité de Ética de la Investigación debiera deliberar caso a caso la mejor forma para que se realice el proceso de consentimiento informado.
- El acceso a la ficha clínica, en el caso de dispensa del consentimiento informado del titular, debiera estar restringido a ciertos datos, extraídos de manera anonimizada por alguien responsable de su custodia, para proteger la **confidencialidad** de los datos protegidos por la ley.
- En la medida de lo posible, se debieran buscar mecanismos para consentir en relación con el registro y colecciones de muestras para realizar investigación científica relacionada con COVID-19, usando el modelo de Consentimiento Informado amplio que sugiere OPS.
- Es importante dejar muy claro que el Consentimiento Amplio no significa un consentimiento general (*blanket consent*) que permite el uso futuro

de materiales biológicos sin ninguna restricción. Todo lo contrario, impone ciertas limitaciones al uso futuro de materiales biológicos, lo que debe señalarse expresamente en dicho documento.

c. Ensayos clínicos (EC) de nuevas terapias en pacientes con COVID-19.

Tal como menciona la Pauta 20 de CIOMS, en el contexto de brote de enfermedades infecciosas para las cuales no existe tratamiento conocido (como fue el caso del Ébola y ahora el COVID-19), existe gran presión para desarrollar tratamientos y probar nuevas vacunas. En muchas ocasiones las personas están dispuestas a asumir los riesgos inherentes al uso de agentes cuya eficacia y seguridad aún no han sido probadas para la condición, ya sea dentro de un ensayo clínico o como uso “*off label*”. A pesar de que los pacientes con COVID-19 se encuentran bajo presión, esto no les impide tomar una decisión voluntaria de querer participar o no en una investigación.

En la evaluación de los protocolos, los CECs deben analizar con particular detención los criterios de selección de los participantes. Estos deben seleccionarse en forma justa y se debe proporcionar una justificación adecuada cuando se escogen o excluyen determinadas poblaciones, distribuyendo en forma equitativa las posibles cargas y beneficios de participar en esa investigación. Esa participación debe ser libre e informada, eliminando todo atisbo de coacción o incentivos económicos.

En estudios que impliquen terapias experimentales, los sujetos participantes deben consentir a través de un proceso informativo completo, en un lenguaje comprensible, de manera que entiendan cabalmente la finalidad, los beneficios, riesgos y los procedimientos o tratamientos alternativos. Tal como se explicó antes, la forma de hacer el registro del consentimiento deberá considerar maneras para disminuir el riesgo sanitario que pueda significar la entrega física del documento al equipo de investigación. Al respecto, la Agencia Europea de Medicamentos (Ref 3), sugiere que el participante y el investigador responsable firmen documentos separados.

En el caso que por el estado crítico en que se encuentra el sujeto no tenga la capacidad para otorgar su consentimiento, la subrogación de su voluntad la debiera hacer aquella persona que mejor lo conozca y que sepa representar fielmente los valores y deseos del paciente, a menos que este haya expresado su voluntad anticipada al respecto.² En el caso de participantes menores de

² La CMEIS está consciente de la tensión que provoca el artículo 11 de la Ley 20.120 que señala: “Toda investigación científica en un ser humano deberá contar con su consentimiento previo, expreso, libre e informado, o, en su defecto, el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley”, con lo que la Ley 20.584, que en su párrafo 8avo hace referencia a la investigación en personas con discapacidad psíquica o intelectual. El Art 28 de esta Ley dice: “Ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad podrá participar en una investigación científica” y luego señala que “En los casos

edad, la autorización para ser ingresado en un estudio clínico debe ser otorgada por sus padres o representantes legales.

Se recomienda que cuando el participante recupere la capacidad de consentir, hacer los esfuerzos necesarios para que otorgue el consentimiento o manifieste su deseo de no seguir participando en el estudio. La forma para que esto se realice deberá ser evaluada caso a caso.

Estos [protocolos clínicos](#) podrán ser de distinta naturaleza:

- **Uso de medicamentos y dispositivos médicos ya aprobados** fuera de las indicaciones para el que fue aprobado o su uso en una forma diferente, respecto de los que se cuenta adecuada evidencia de su seguridad para uso en humanos, pero no de su eficacia para el tratamiento del COVID-19. Es lo que se llama "*off-label*", y corresponden a medicamentos ya registrados por el ISP³. En su mayoría, estos fármacos se usan fuera de un protocolo clínico, como medidas extraordinarias ante condiciones para las cuales no existe tratamiento, pensando solo en el eventual beneficio del paciente individual. No obstante, creemos que existe un deber de reportar los resultados de estas terapias innovadoras usadas de

en que se realice investigación científica con participación de personas con discapacidad psíquica o intelectual que tengan la capacidad de manifestar su voluntad y que hayan dado consentimiento informado, además de la evaluación ético-científica que corresponda, será necesaria la autorización de la autoridad sanitaria competente, además de la manifestación de voluntad expresa de participar tanto de parte del paciente como de su representante legal".

³ Resolución Exenta N° 108/2013 del MINSAL (Aprueba instructivo de Farmacovigilancia para la elaboración de informes periódicos de seguridad, elaborados por ANAMED), define indicación no incluida en la rotulación (Off-Label) en los siguientes términos: "Cualquier uso no aprobado por la agencia regulatoria, pero reconocido en la opinión autorizada de ciertos grupos de alto prestigio profesional, que se da a un producto medicamentoso y que, por tanto, no se ha incluido en la rotulación aprobada. Son recomendaciones fundamentadas en los patrones y normas de prescripción que se consideran razonables y modernas, y que se basan en el conocimiento del medicamento, en la bibliografía pertinente y en prácticas actualizadas de prescripción y utilización a las cuales los médicos deben estar en posición de responder". Señala además que los informes periódicos de seguridad deben incluir el "Patrón de uso del producto farmacéutico: Cuando se advierte que un patrón de uso del medicamento es relevante para la interpretación de los datos de seguridad, debe describirse brevemente cuáles son estos usos, en particular indicaciones "off-label". El titular del registro puede comentar acerca de si estos usos están basados en guías clínicas, evidencia de ensayos clínicos, o ausencia de alternativas terapéuticas autorizadas disponibles para esta indicación. Si la información cuantitativa de su uso está disponible, ésta debe ser provista".

forma “compasiva”, tal como lo han sugerido otros autores.¹ Esto significa registrar de manera detallada las condiciones de uso (dosis, condición clínica, resultados de laboratorio) y luego reportar los resultados, ya sea que fueron favorables o no. Tal como lo mencionan Brierly & Larcher, esto permite satisfacer los criterios de transparencia, honestidad y responsabilidad.

- **Uso de nuevos fármacos**, por ejemplo, nuevos agentes retrovirales en distintas Fases de desarrollo. Desde el punto de vista de la evaluación ética, tal vez son los protocolos más exigentes, puesto que se debe trabajar en tiempos acelerados, no siempre contando con información robusta respecto de las fases preclínicas (por ejemplo, suficiente evidencia en estudios en animales). El CEC deberá evaluar cuidadosamente la racionalidad de la propuesta terapéutica y el balance riesgo/beneficio, además de la forma cómo se documentará el consentimiento informado, sobretodo si el paciente no está en condiciones de otorgarlo. Al respecto, hacemos las siguientes recomendaciones:
 - Privilegiar el ingreso de pacientes que tienen la capacidad de consentir.
 - Sugerir a los IR realizar un consentimiento previo, cuando los pacientes COVID-19 están todavía en buenas condiciones de salud, de tal modo de dejar documentada su voluntad de querer (o no), participar en un EC en la eventualidad que su situación empeore.
 - Alternativamente, el paciente puede dejar documentado su deseo de ser representado, para estos efectos, por otra persona de ser necesario.
- **Ensayos clínicos con nuevas vacunas**. Al igual como en el caso anterior, estos protocolos deberán ser cuidadosamente evaluados en cuanto a balance riesgo/beneficio, diseño metodológico y consideraciones respecto de selección de participantes (criterios de justicia), entre otros aspectos. En el caso de vacunas, puede ser necesario indagar respecto de la responsabilidad de los patrocinadores de hacer disponible la vacuna en los países donde las están probando. En la valoración del riesgo, será importante indagar respecto de si es vacuna con virus atenuado, inactivado, o una partícula viral sin mayor riesgo de propagación.
 - Por ahora, no aconsejamos aprobar protocolos de infección controlada con virus SARS-Cov2 (“challenge studies), para probar nuevas vacunas.
- **Ensayos clínicos no farmacológicos**. En la actualidad existen dos protocolos registrados para Chile en clinicaltrials.gov para uso de plasma convaleciente de personas recuperadas de COVID-19 en pacientes con la

condición.⁴ Además, existe una campaña en redes sociales para conseguir donantes, de distintas instituciones de salud. Algunos centros han considerado adecuado administrar este plasma en el contexto de un protocolo de investigación, mientras otros lo hacen bajo la modalidad de “uso compasivo”.

Un reciente meta-análisis de Cochrane Review, a partir del análisis de estudios observacionales y otro prospectivo (en total con 32 pacientes), concluyó que a la fecha no existe evidencia suficiente de la utilidad del uso del plasma de pacientes convalecientes en sujetos hospitalizados con COVID-19. En parte esto se ha debido a que los ensayos no fueron randomizados, contenían pocos participantes, y tampoco contaban con métodos confiables para medir los resultados. Dado que en la actualidad existen 48 protocolos en curso, de los cuales 22 son randomizados, se espera que se puedan obtener conclusiones en fecha próxima.⁵ Hasta que esto no suceda, como CMEIS recomendamos instar a los clínicos e investigadores a que sean responsables en la forma de transmitir los potenciales beneficios de usar este plasma, con el objeto de no crear falsas expectativas en la comunidad. Al igual como lo recomienda un documento de la OMS de mayo del 2020, su uso debe ser considerado en el contexto de una investigación clínica, debiendo obtener aprobación ética por parte del CEC. A su vez, la información que se entregue a los potenciales sujetos que van a recibir este plasma debe ser ajustada a la evidencia (escasa), disponible.⁶

- d. **Estudios en ciencias sociales** en relación con COVID-19: En estos casos, el CEC deberá tener especial precaución en considerar los siguientes aspectos:
- a. Cómo se resguarda la confidencialidad de los participantes, para disminuir riesgo de discriminación.
 - b. Cómo se hace el contacto inicial al paciente COVID-19 o sus familiares, especialmente cuando se planea contactarlos al domicilio. Al respecto, recomendamos que quien haga el contacto inicial (ya sea por correo o por teléfono), sea parte del equipo tratante y que esta persona solicite autorización al potencial sujeto para ser contactado por el equipo de investigación. No es procedente ni legal ni éticamente que la institución entregue el listado de pacientes COVID-19 directamente a los investigadores.
 - c. Se deben evaluar los planes para entregar los resultados a los participantes.

⁴ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=&cntry=CL&state=&city=&dist=>

⁵ Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra A, Kimber C, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 5. Art. No.: CD013600. DOI: [10.1002/14651858.CD013600](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013600).

⁶ Organización Mundial de la Salud. Clinical Management of COVID-19. Interim Guidance. 18 Mayo 2020.

- d. Si el estudio contempla entrevistas individuales o grupales presenciales, el CEC debe considerar de qué manera se cumplen con las normas de distanciamiento físico necesarias para el control de la infección.
- e. En el caso de estudios a través de redes sociales, se deben cumplir con las normas de un debido proceso de consentimiento informado. Se requiere que el soporte del CI-e (consentimiento electrónico), sea seguro, con acceso restringido y en la metodología propuesta se debe asegurar la confidencialidad respecto de la identidad del participante. Se recomienda que la información sea encriptada, a menos que se documente por qué no es recomendable hacerlo en ciertos casos y circunstancias específicas (Shennoy, 2015).

III. **Ensayos clínicos en curso, no COVID-19:** en el contexto de pandemia, la CMEIS recomienda lo siguiente:

- a. **Suspensión del enrolamiento** de nuevos participantes, a menos que existan poderosas razones clínicas para enrolarlo, lo que debe ser autorizado por el CEC.
- b. **Se debe procurar** que los sujetos ya enrolados sigan participando en el ensayo, aunque adecuando algunos aspectos (por ej, intervalos entre las visitas; posibilidad de hacerlas mediante teleconsulta para hacer seguimiento de los pacientes; necesidad de modificar los tiempos para realizar los exámenes según lo estipulado en el protocolo inicial, entre otros aspectos).

El investigador responsable debe enviar una **solicitud de enmienda** al CEC correspondiente, quien deberá evaluar si se modifica la relación riesgo beneficio inicial, velando siempre por la seguridad del participante. En este mismo sentido está un documento reciente del ISP (Versión 1 del 19 de marzo del 2020), que recomienda que los actuales sujetos enrolados permanezcan en el estudio, dándoles todas las facilidades para disminuir el riesgo de contagio, por ejemplo, financiándoles transporte privado o utilizando otras medidas de mitigación.

McDermott, en reciente estudio, hace recomendaciones similares, las que deben adaptarse a las medidas de control de la pandemia que disponga la autoridad sanitaria, lo que es prioritario.² A nivel mundial, las recomendaciones han variado entre suspensión inmediata de cualquier EC, a menos que aumente el riesgo a los participantes, o dejar esto a criterio del investigador. Cualquiera que sea la decisión que se tome (la que variará según tipo de estudio y riesgo para los participantes y también si tienen otras alternativas terapéuticas), es importante mantener a los participantes informados de los riesgos que tiene esta pandemia respecto de su participación en el ensayo. También se sugiere poder priorizar los *outcomes*, privilegiando el *outcome primario*, e intentar poder cumplir con el protocolo con medios no presenciales, en la medida de lo posible.

Otro tema sensible se refiere a la entrega del fármaco de prueba, haciendo los máximos esfuerzos posibles para que esto se haga de manera segura, tal vez ampliando los intervalos (por ejemplo, en vez de entregar de manera mensual, hacerlo cada dos o más meses), evitando, de ser posible, el traslado del paciente para buscar los fármacos al centro hospitalario. Al respecto, **recomendamos** solicitar a los patrocinadores e IR de los protocolos en curso, que documenten de qué manera las restricciones relacionadas con la pandemia modifican la conducción del estudio, de tal modo de que el CEC evalúe y apruebe, de ser pertinente, dichas enmiendas o realice las recomendaciones necesarias para que el ensayo continúe de manera segura para los participantes.

- c. **Paciente en EC que presenta eventos adversos.** Es recomendable que los CEC analicen los mecanismos que considera el Protocolo para tratar los eventos adversos serios que pueda experimentar un sujeto participante, dadas las limitaciones del otorgamiento de prestaciones médicas que no forman parte el tratamiento de pacientes COVID-19, lo que podría afectar la seguridad y protección de los sujetos participantes en un estudio de investigación.
 - d. Paciente en EC que **da positivo para COVID-19.** Es compleja la decisión de continuar o no con la intervención relacionada con el EC inicial, en el caso que el participante da positivo para COVID-19. Dependerá de la gravedad del cuadro COVID-19 y también de los riesgos asociados con discontinuar el ensayo inicial, aspecto que debe ser evaluado caso a caso.
- IV. **Nuevos ensayos clínicos (EC) no COVID-19:** La recomendación de la CMEIS es que mientras dure la pandemia, no se comiencen nuevos EC, a menos que el valor social y la relevancia clínica lo justifique. Se debiera priorizar investigación relacionada con la pandemia, pero cada CEC debiera evaluar su realidad local y los riesgos y beneficios para los participantes de comenzar un ensayo clínico en este contexto de pandemia. Al respecto, recomendamos leer las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos.³
- V. **Investigación en salud y ciencias sociales, no relacionada con COVID-19.** Se recomienda que siga realizándose, en la medida que no se exponga a los participantes a riesgos innecesarios y que la investigación tenga valor social importante, de tal modo que permita aliviar las cargas de morbilidad, mortalidad o sufrimiento de la población local, especialmente la más vulnerable. También hay que considerar la posibilidad de riesgos de contagio de participantes e investigadores, por lo que en estos contextos de pandemia no podrán hacerse trabajos que involucren contacto directo con los participantes (por ejemplo, grupos focales, entrevistas en profundidad y similares).
- a. Lo que prima en estos casos es mantener las medidas de control de la pandemia establecidas para todo el país y en particular para cada área geográfica. Son los

CEC quienes deben velar por que, además del valor social y validez científica, el protocolo propuesto sea factible de realizar según las medidas de control vigentes.

- b. Esto exige que los CECs deben estar monitorizando cambios en las medidas de control que impone la autoridad sanitaria, lo que puede implicar suspender protocolos ya en curso o modificar las estrategias propuestas inicialmente, considerando el resguardo de los participantes, de los investigadores y la población general.
- c. Es importante resguardar los tiempos de los CECs, de tal modo que no se recargue demasiado su trabajo, puesto que la prioridad debiera estar enfocada en la revisión oportuna de protocolos relativos a COVID-19 y también a garantizar la seguridad de participantes de estudios en curso.

V. **Recomendaciones prácticas a los CECs** respecto de priorización y funcionamiento en línea.

- a. La OPS ha recomendado expedición en la aprobación de los Protocolos de investigación en COVID-19 por parte de los Comités de Ética, debido a la alta importancia social que esta investigación tiene en el mundo entero. Sin embargo, esta rapidez no debe confundirse con falta de rigurosidad en el análisis, deliberación y protección de los sujetos participantes, que es el objetivo de todo Comité Ética Científico.
- b. La investigación con seres humanos durante las emergencias debe contar con garantías éticas mayores, no menores, que en las situaciones ordinarias. No obstante, los CECs pueden orientar a los investigadores para que soliciten **revisiones expeditas**, cuando los proyectos son de riesgo mínimo o no requieren de consentimiento informado.
- c. Es recomendable que las instituciones en las que funcionan los CEC acreditados presten apoyo a dichos Comités, de manera de que éstos cuenten con el tiempo necesario para realizar sus funciones en forma eficiente y oportuna, con el propósito de realizar un proceso de revisión, aprobación y supervisión de protocolos eficiente, completo y en el menor tiempo posible.
- d. Se recomienda a los CECs crear mecanismos internos para hacer más eficientes los procesos de revisión ética, de manera de agilizar y priorizar la investigación en COVID-19. Estos mecanismos, incluyendo nuevos requerimientos asociados a las revisiones en línea debieran estar actualizados en las respectivas páginas webs.
- e. Recomendamos que los CECs mantengan el funcionamiento en línea, utilizando sistemas de videoconferencia o similar, incluyendo envío de documentos por vía electrónica.
- f. Recomendamos priorizar la revisión de protocolos relacionados con COVID-19, de tal modo de poder dar respuesta en tiempo oportuno a las solicitudes de los investigadores que presentan protocolos que son prioritarios de realizar durante el período de pandemia.

- g. Respecto a la forma de documentar el consentimiento del participante con COVID-19 (ya sea para estudios intervencionales, en ciencias sociales o de uso de datos y/o muestras), existe preocupación en relación con el manejo de documentos por parte del sujeto de investigación. Recomendamos establecer mecanismos creativos que persigan dejar constancia escrita del Acta de Consentimiento Informado, tomando las medidas sanitarias que impidan la propagación del contagio, tales como: firma del paciente infectado con guantes y manejo cuidadoso de los documentos a través de mecanismos aprobados por especialistas del establecimiento o del equipo investigador; sacarle una foto al documento, o usar otros formatos de registro del consentimiento.
- h. Según la Ley 20.120, el Acta de Consentimiento Informado debe extenderse por escrito, y debe contar con la firma como Ministro de Fe del director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, o por su delegado.⁷ por lo que la sola grabación del proceso no constituye un Consentimiento Informado desde el punto de vista legal.
- i. Sugerimos poder estimular la creación de protocolos “tipo”, que se presenten en formatos similares, para todos aquellos estudios no intervencionales, puesto que el mecanismo habitual de revisión ética es muy lento para permitir la revisión de todos los protocolos en tiempo oportuno (ver Pauta 20 CIOMS).
- j. Coordinar el trabajo entre los distintos CECs, para evitar duplicaciones innecesarias, facilitando un proceso de revisión única, que pudiese corresponder al CEC acreditado de la institución del Investigador Responsable. Esto tiene respaldo legal en el Art 10 bis, del Reglamento de la Ley 20.120.
- k. Respecto de la transparencia que debe existir en la investigación con COVID-19, se recomienda que todos los proyectos investigación relativos a esta enfermedad que sean sometidos a la aprobación de un CEC acreditado sean informados a la Oficina de Bioética del MINSAL, señalando su título, el nombre del investigador responsable, institución, y fecha de aprobación o rechazo, de manera de contar con información de consulta para los CEC acreditados, que permitan coordinación para evitar dobles revisiones del mismo Protocolo de Investigación, mientras se habilita una plataforma informática para tales efectos, como lo han propuesto los CEC.

En síntesis, se recomienda a los Comités Ético Científicos, a los Investigadores y a la Comunidad Científica, que enmarquen sus investigaciones a los Principios de la Ética de la Investigación, al Derecho Internacional de Derechos Humanos, a las recomendaciones de OMS y OPS y a las declaraciones bioéticas universales de la UNESCO.

⁷ Hacemos ver que la actual legislación no contempla las necesarias flexibilizaciones que la práctica de investigación ha mostrado que ocurren. A modo de ejemplo, en estudios que usan la metodología en-línea, se puede consentir sin que exista “un acta firmada” ante la presencia de un ministro de fe, y proyectos de investigación que se realizan en ambientes no clínicos (por ej, en el domicilio del participante), no requieren de la firma del Director del Centro. Es importante que los CECs puedan evaluar caso a caso como adaptar estos requerimientos legales a las condiciones materiales de poder documentar el consentimiento del participante.

A su vez, los CECs pueden contribuir a crear una cultura local que contribuya a informar de manera adecuada a la comunidad respecto de la importancia de la investigación en salud.

Referencias

¹ Brierly J, Larcher V. Compassionate and innovative treatments in children: a proposal for an ethical framework. Arch Dis Child 2009; 94:651–654. doi:10.1136/adc.2008.155317

² McDermott MM et al (JAMA. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4689).

³ Agencia Europea de Medicamentos. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC. Versión 3, 28/04/2020. Disponible en https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf. Fecha de acceso 23 mayo 2020.

Shenoy, P. (2015). Electronic informed consenting: A boon to modernize consenting process. Perspectives in clinical research 6(4):173 DOI: [10.4103/2229-3485.167091](https://doi.org/10.4103/2229-3485.167091)

Anexo I

Pauta 20 de CIOMS: Considera que se deben cumplir los siguientes requisitos para investigar en situación de pandemia:

- a. El estudio debe estar diseñado para tener resultados científicamente válidos.
- b. Responde a necesidades de salud de la población.
- c. Selección justa de participantes, con claros criterios de inclusión y exclusión.
- d. Distribución equitativa de cargas y beneficios.
- e. Diseño del estudio con pertinencia cultural (participación de la comunidad).
- f. Obtención de consentimiento informado válido de los participantes a menos que se considere que se cumplen las condiciones para dispensa de este. Al respecto, CIOMS señala que *“Aunque casi todas las víctimas de desastres se encuentran bajo presión, es importante obtener su **consentimiento informado** para participar en un estudio, y especialmente destacar la diferencia entre la investigación y la ayuda humanitaria. ... El hecho de que los posibles participantes están bajo presión no les impide tomar una decisión voluntaria (pauta 9, Personas que tienen capacidad de dar consentimiento informado). El proceso de consentimiento informado debe diseñarse de una manera que sea comprensible y tenga consideración con las personas que estén bajo presión”*.

*“Puede haber **una exención con respecto al consentimiento informado** individual para compartir y analizar datos de vigilancia, siempre que se cumplan las condiciones de la **Pauta 10 (Modificaciones y dispensas del consentimiento informado)** y se cuente con sistemas de gobernanza apropiados para estos datos”*.

La parte final de la Pauta 10 se refiere a las **Consideraciones especiales para conceder una exención del consentimiento informado en estudios con datos de registros de salud. Para estos efectos, considera que:** Un comité de ética de la investigación puede aprobar una modificación o dispensa del consentimiento informado para una investigación si se cumplen con los siguientes criterios (se deben cumplir todos):

- *no sería factible o viable realizar la investigación sin dicha dispensa o modificación;*
 - *la investigación tiene un valor social importante; y*
 - *la investigación entraña apenas riesgos mínimos para los participantes.*
- g. Debe haber un plan claro para la diseminación de los resultados de la investigación y se comparten datos.

Anexo II

OPS. Documento sobre orientaciones éticas para investigar en COVID-19.

- a. Diferencia entre recopilación de datos con fines de vigilancia epidemiológica de actividad de investigación. Lo que hace la autoridad sanitaria *“si esas actividades comprenden la recolección sistemática o el análisis de datos personales, como en el caso de la vigilancia, no constituyen investigación con seres humanos”*, por lo que no están sujetas a revisión por CEC ni a consentimiento informado, pero deben realizarse minimizando los riesgos para las personas.
- b. Valora la OPS la necesidad de investigación en contexto de pandemia, para lo cual se requiere realizar diversas acciones:
 - i. Necesidad de informar adecuadamente de la importancia de la investigación a la comunidad.
 - ii. Involucrar a la comunidad para que la investigación se realice respetando diferencias culturales.
 - iii. Mejorar capacidad local para hacer investigación.
- c. **Calidad de la revisión ética:** esta debe ser más rigurosa, no menos, en contexto de emergencia sanitaria. *“Hay que crear mecanismos para acelerar los procesos de aprobación ética, así como estrategias para integrar el trabajo de diferentes comités de revisión ética a fin de evitar duplicaciones”*. También fomentar la confianza en los procesos de revisión, transparentando la labor que se hace, lo que al final favorece también el proceso de consentimiento informado.
- d. Sobre la necesidad de consentimiento informado **al hacer investigación durante una emergencia** el documento de la OPS señala: *“Las pautas de ética nacionales e internacionales existentes para la investigación con participantes humanos aplican a todas las investigaciones realizadas durante las emergencias. En consecuencia, es necesario obtener el consentimiento informado en todas las investigaciones que se lleven a cabo durante las emergencias que involucren participantes humanos o sus muestras o datos identificables. Las circunstancias para decidir dar una dispensa al requisito de obtener consentimiento informado son las mismas que señalan las Pautas CIOMS: a) si no es factible obtenerlo y los estudios b) tienen un importante valor social y c) solo suponen riesgos mínimos para los participantes”*.
- e. La OPS recomienda *“obtener un consentimiento amplio para el uso de muestras y datos en investigaciones futuras (incluidos los estudios con muestras en biobancos)”*, mas que para un estudio en específico, siempre que se cumplan con las condiciones de una gobernanza adecuada, según lo recomendado en la Pauta 11, diferenciando el guardar muestras para un biobanco organizado como tal, que mantener colecciones de muestras recolectados para fines específicos de una determinada investigación.

Estas investigaciones futuras “con muestras o datos de un participante normalmente deben contar con la aprobación de un comité de revisión ética”. “Esto se debe explicar a los participantes como parte del proceso de consentimiento informado amplio. En términos generales, las personas siempre deben saber si están participando en una investigación, si están recibiendo atención médica o si están participando en una intervención de salud pública”.

- f. Respecto del uso de remanentes de muestra tomadas con otros propósitos con fines de investigación:
- g. Las muestras clínicas remanentes pueden usarse para investigación en **algunas circunstancias**: por ejemplo, si quienes las aportaron dieron un **consentimiento amplio** para el uso futuro de sus muestras en investigaciones con seres humanos, o si se ha informado al público que las muestras clínicas remanentes pueden ser utilizadas en investigaciones una vez anonimizadas. Estos estudios deben obtener una **aprobación ética previa**. Si no se obtuvo el consentimiento amplio para el uso futuro cuando se tomaron las muestras, los comités de revisión ética pueden requerir que se solicite el consentimiento de las personas que dieron las muestras. Los comités de revisión ética también pueden evaluar si una dispensa al consentimiento es apropiada, si se cumplen con los requisitos señalados previamente.