

COVID-19

Orientación para la supervisión ética de las investigaciones sobre COVID-19 ante la generación de nueva evidencia

I. Introducción

La investigación relacionada con la salud con seres humanos es un componente esencial de la respuesta a la pandemia de COVID-19. Toda investigación debe ser revisada y aprobada por un comité de ética de la investigación (CEI) antes de su inicio para garantizar su valor social y científico, y, en general, su realización ética, que incluye el respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes. Los CEI tienen la responsabilidad de realizar revisiones éticas rápidamente y aprobar los protocolos de investigación que se adhieran a los estándares éticos luego de un análisis riguroso (1-3). La aceptabilidad ética de una investigación puede variar durante su ejecución. Por ejemplo, un estudio puede dejar de tener valor social si la pregunta que busca responder ha sido respondida por otro estudio con evidencia de calidad. Un estudio puede dejar de tener un balance favorable de riesgos y beneficios si se descubre que la intervención en estudio es más riesgosa de lo que se creyó al inicio o si se ha encontrado ya un tratamiento efectivo para la condición en estudio. Un proceso de consentimiento puede dejar de ser adecuado si no informa sobre alternativas de tratamiento disponibles en la actualidad, con las que no se contaba antes. Esto sucede en cualquier estudio, y por ello, una vez iniciada una investigación, los CEI deben supervisar su desarrollo hasta que esta concluya (1-3).

En el contexto de la pandemia se presentan desafíos adicionales. Los investigadores deben evaluar de manera continua, en tiempos oportunos y sobre la base de la evidencia disponible más actualizada, la justificación de las investigaciones y su conducción de la manera como se había aprobado. Este deber es parte de la supervisión ética de los estudios que realiza el CEI. Este documento tiene como objetivo orientar el análisis ético y los procedimientos a seguir para las supervisiones de las investigaciones relacionadas con COVID-19 ante la rápida producción de evidencia durante la pandemia.

II. Desafíos de la supervisión ética durante la pandemia

En el marco de la pandemia, la supervisión de las investigaciones en marcha sobre COVID-19 deben realizarse con mayor frecuencia debido a la gran velocidad con la que se produce nueva evidencia científica. Esta rápida producción de evidencia, que es crucial para mejorar la respuesta a la pandemia, puede repercutir en el valor social y científico de los estudios sobre COVID-19, en su balance de beneficios con respecto a riesgos y en otros aspectos de su aceptabilidad ética. Esto ha sucedido, por ejemplo, con las investigaciones que probaban la hidroxiclороquina como posible tratamiento para COVID-19. A partir de que los resultados del ensayo clínico RECOVERY (por sus siglas en inglés de Evaluación aleatoria de terapia para COVID-19) demostraron la futilidad de este fármaco como tratamiento para los pacientes

hospitalizados con COVID-19 (4), otros estudios en ejecución debieron ser revisados para realizar cambios o ser suspendidos, entre ellos el ensayo clínico *Solidaridad* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que finalmente cerró la rama que estudiaba la hidroxiquina (5). En consecuencia, los ensayos clínicos que estén estudiando la eficacia de este fármaco y que eran éticamente aceptables en sus inicios, pueden dejar de serlo a la luz de esta nueva evidencia. Debido a la gran cantidad de investigaciones sobre COVID-19 que están en curso, estos cambios pueden darse en plazos mucho más breves que los habituales.

Los investigadores son responsables de actualizar constantemente sus conocimientos relacionados con la investigación y, en especial, de revisar en intervalos de tiempo apropiados la evidencia científica disponible. Es fundamental que las decisiones se tomen siempre sobre la base de evidencia científica de calidad, que a su vez depende del diseño riguroso de los estudios, la consistencia de sus resultados, la precisión que resulta de sus intervalos de confianza y la ausencia de sesgos, entre otros (6). Para actualizar sus conocimientos, los investigadores pueden recurrir a las últimas revisiones sistemáticas y metaanálisis de la evidencia científica de entidades como Cochrane, instituciones reconocidas que sintetizan la evidencia como aquellas que forman parte de la COVID-19 Evidence Network COVID-END (7), u organismos internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la OMS (8), así como a la literatura científica de calidad disponible. Los investigadores deben discriminar la calidad de la evidencia (6) que evalúan y tener presente que el valor de la evidencia disponible puede variar en tiempos muy cortos. Se debe tener presente que pueden haber brechas de conocimiento sobre la evidencia relacionada con subgrupos o poblaciones específicas. Por ello, se recomienda que los investigadores estén atentos a los diferentes tipos de publicaciones relacionadas con su investigación que van surgiendo (incluidas las preimpresiones o *preprints*) y tomar decisiones de preferencia con base en las publicaciones en revistas científicas revisadas por pares.

Ante el surgimiento de nueva evidencia científica que pudiera afectar la justificación de la investigación o su conducción tal como lo establece el protocolo:

- Los investigadores deberán evaluar si continúan, modifican, suspenden o cancelan el estudio, e informar al CEI rápidamente sobre el curso de acción que proponen.
- Los CEI deberán revisar el protocolo, así como evaluar y aprobar, si correspondiera, las medidas propuestas por los investigadores para garantizar que la investigación continúe adhiriéndose a los estándares éticos.

III. Recomendaciones operativas para la supervisión ética

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 actualizada. Con la aprobación del protocolo, el CEI debe establecer la forma y los plazos para la supervisión de la investigación aprobada según el tipo de estudio y su nivel de riesgo. El plan de supervisión 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 esta nueva evidencia afecte el desarrollo del estudio los investigadores deberán indicar las acciones que se tomarán.

Independientemente de la presentación periódica de los informes mencionados, si en cualquier momento los investigadores toman conocimiento de nueva evidencia que pudiera afectar el desarrollo del estudio, deberán informarlo inmediatamente al CEI y justificar la manera como se procederá en atención a esta evidencia. En el caso de que sea el CEI el que tome conocimiento de nueva evidencia que ponga en cuestionamiento la realización de algún estudio, deberá solicitar a los investigadores un informe que justifique la manera de proceder en respuesta a esta evidencia.

El informe sobre la evidencia presentado al CEI por los investigadores debe incluir un resumen con los puntos más importantes de la revisión realizada y las referencias consultadas. En función de la nueva evidencia los investigadores deberán justificar si se debe: a) continuar con el estudio, b) realizar modificaciones al estudio, c) suspender el estudio o, d) cancelar el estudio.

Continuación de la investigación	Si los investigadores consideran que el estudio puede continuar tal como se había sido planeado al inicio, deberán justificar que el estudio continúa teniendo un balance favorable de beneficios con respecto a los riesgos y que sigue siendo ético realizarlo sin modificaciones.
Modificación de la investigación	En el caso de que se requieran modificar elementos del estudio (p. ej., 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 tomarán 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 aquellas 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 son las medidas que se tomarán respecto a los participantes: cómo se les informará sobre las razones de la decisión y qué sucederá luego. Después de esta pausa, la investigación puede continuar 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 respecto a los participantes: cómo se les informará sobre las razones para terminar el estudio, qué sucederá luego y qué medidas se tomarán para garantizar su seguridad y bienestar.
---------------------------------	--

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 apartado siguiente.

Ante la propuesta de continuar o modificar el estudio, 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 temporalmente o cancelar el estudio. Una vez que el CEI apruebe las modificaciones, los investigadores deben tomar las acciones necesarias oportunamente, por ejemplo, obtener un nuevo consentimiento de los participantes si así se hubiera estipulado.

Si el CEI decide la modificación, suspensión o cancelación del estudio, los investigadores deben comunicar esta decisión inmediatamente a las autoridades sanitarias correspondientes. Además, deberán consignar estos cambios del estudio tan pronto como sea posible en los registros de investigación respectivos, incluidos aquellos que hacen parte de la Plataforma internacional de registro de ensayos clínicos (ICTRP por su sigla en inglés) de la OMS. 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 deberá hacer pública la suspensión o cancelación de la investigación (p. ej., mediante la publicación de la información en su página web) e informar sobre esta decisión a las instituciones de investigación involucradas, a otros CEI o redes de CEI de las que forme parte.

Tal como sucede en condiciones habituales, los investigadores deben contar con estrategias de involucramiento de la comunidad para comunicar la nueva información sobre la investigación de manera transparente. Además, ante la proliferación de información sobre nueva evidencia en medios de comunicación masiva y redes sociales, es mayor aún la urgencia de contar con mecanismos para mantener a los participantes continuamente informados, así como a la población en general, pues esto es clave para aliviar las preocupaciones y despejar los malentendidos que pudieran generar desconfianza en la investigación.

IV. Preguntas guías para la supervisión ética

Para justificar la continuidad, la modificación, la suspensión o la cancelación de la investigación se debe realizar un análisis ético a la luz de la nueva evidencia. A continuación, se presentan algunas preguntas que pueden guiar el análisis ético que hace parte de la supervisión de la investigación, que se han desarrollado usando un marco existente para la revisión ética (9-11).

Valor social	<ul style="list-style-type: none"> • Teniendo en cuenta la nueva evidencia disponible, ¿continúa siendo valioso realizar este estudio para este contexto en particular? • ¿Cuál es el beneficio que 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) 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?
Validez científica	<ul style="list-style-type: none"> • Teniendo en cuenta la nueva evidencia disponible, ¿el diseño metodológico continúa siendo el adecuado para responder la pregunta del estudio? • ¿El mecanismo de control utilizado en el estudio es aún apropiado, a la luz de la evidencia de la que se dispone? • Teniendo en cuenta la nueva evidencia disponible y el contexto actual (p. ej., 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 es preciso modificar los criterios de inclusión y exclusión, debe considerarse si estudios previos han demostrado, 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 de riesgo-beneficio	<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 beneficios potenciales del estudio?, ¿tiene el estudio un potencial de beneficios mayor o distinto al que se consideró al iniciar? • Para evaluar si el balance riesgo-beneficio sigue siendo favorable, debe considerarse si estudios previos han demostrado, por ejemplo, que la intervención en estudio: <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 para maximizar los beneficios del estudio?

<p>Consentimiento informado</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay información nueva que pudiera afectar la decisión de los participantes de continuar en el estudio, por ejemplo sobre los riesgos de la intervención en estudio? ¿Cómo se dará esta información a los participantes? • ¿Se ha identificado alguna modificación que deba hacerse en el protocolo sobre la cual se deba informar a los posibles participantes o a aquellos que ya estuvieran enrolados en el estudio? • ¿Es necesario obtener un nuevo consentimiento de los participantes?
<p>Respeto por las personas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Existe nueva evidencia sobre la que deba informarse a los participantes? ¿Impacta esta evidencia en la conducción del estudio de una manera que requiera ser informada 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?, ¿cómo se continuará garantizando su seguridad y bienestar, qué cuidados médicos recibirán y cómo se asegura la cobertura por eventuales daños que deriven del estudio? • Si se descubre en otros estudios una intervención eficaz, ¿se dará esta intervención a los participantes del estudio en cuestión?

Referencias

- (1) 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>.
- (2) 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>.
- (3) Organización Panamericana de la Salud, Consejo de las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta edición. Ginebra. CIOMS; 2016. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34457>.
- (4) Universidad de Oxford. Ensayo clínico *Recovery*. Página web. Disponible en <https://www.recoverytrial.net/>.
- (5) Organización Mundial de la Salud. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19. 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>.
- (6) Grading of Recommendations Asssment, Development and Evaluation (GRADE) working group. Página web. Disponible en <https://www.gradeworkinggroup.org>.

- (7) Universidad McMaster. COVID-19 evidence network to support decision-making. Ontario: Universidad McMaster; 2020. Disponible en <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end>
- (8) 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>
- (9) Emanuel E, Wendler D, Grady C. An ethical framework for biomedical research. In: Emanuel E et al. eds. The Oxford textbook of clinical research ethics. Nueva York, NY: Oxford University Press; 2008: 123-135.
- (10) Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000;283:2701-27711.
- (11) Emanuel E, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. JID 2004;189:930-937.

Agradecimientos

Este documento fue elaborado por Carla Saenz (Programa Regional de Bioética, Departamento de Sistemas y Servicios de Salud de la OPS), Sarah Carracedo (Instituto Nacional de Salud, Perú) y Ana Palmero (Ministerio de Salud, Argentina). Se fortaleció con los valiosos aportes de: Juan Pablo Beca (Centro de Bioética de la Facultad de Medicina de la Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo de Chile, Centro colaborador de bioética de la OPS/OMS), Jorge García Mostajo (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación [IETSI], EsSalud, Perú), Florencia Luna (Programa de Bioética de FLACSO-Argentina, Centro colaborador de bioética de la OPS/OMS), Marcie Neil (Programa Regional de Bioética, Departamento de Sistemas y Servicios de Salud, OPS), Leonardo Perelis (Hospital General de Agudos Ramos Mejía, Argentina), Ludovic Reveiz (Departamento de Evidencia e Inteligencia para la Acción de Salud, OPS), Elena Rey Lozano (Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas [CIDEIM], Colombia), Sofía Salas (Centro de Bioética de la Facultad de Medicina de la Clínica Alemana – Universidad del Desarrollo de Chile, Centro colaborador de bioética de la OPS/OMS) y Sergio Surugi de Siqueira (Pontificia Universidad Católica de Paraná, Brasil).

Este trabajo fue financiado por el Wellcome Trust.

OPS/IMS/HSS/COVID-19/20-0035

© **Organización Panamericana de la Salud, 2020.** Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).