

VERSION EN CONSULTA A LOS CECs

**RECOMENDACIONES DE LA CMEIS PARA LOS CECs:
INVESTIGACIÓN EN TIEMPOS DEL COVID-19
Abril 2020**

Antecedentes.

La pandemia de COVID-19 hace necesario tener orientaciones respecto de las consideraciones éticas para hacer investigación en este contexto de emergencia sanitaria. Por estos motivos, la CMEIS se reunió el 26 de marzo del 2020 para deliberar sobre estos aspectos y ha basado las siguientes recomendaciones, entre otros documentos, principalmente 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 pareció relevante hacer la distinción entre investigación relacionada con COVID-19 (ya sea con utilización de registros epidemiológicos y/o biorepositorios), de las consideraciones respecto de ensayos clínicos no COVID ya en curso, y nuevos proyectos de investigación que se presenten a revisión y que no guarden relación con esta pandemia.

I. **Investigación relacionada con COVID:** es necesario diferenciar entre distintas situaciones:

a. Registro epidemiológico:

Consiste en la recopilación de muestras y datos asociados sobre una determinada patología que permiten realizar vigilancia epidemiológica y gestionar procesos de prevención y control de enfermedades de importancia sanitaria nacional e internacional, permitiendo respuesta rápida en brotes, epidemias, desastres y emergencias. Al realizarse vigilancia epidemiológica, se recoge información de salud de las personas, por tanto, información sensible, por lo que deben existir resguardos que garanticen protección de la confidencialidad de dichos datos. Esta información se recolecta por la autoridad sanitaria, pero también existen registros en hospitales, clínicas y otros centros.

Cuando se realiza un estudio por mandato de la autoridad sanitaria para fines de salud pública, como es la vigilancia de enfermedades, normalmente no se requiere la revisión ética, puesto que se trata de una actividad sanitaria dentro de las facultades de la Autoridad, debiendo, sin embargo, tomar las medidas para garantizar su confidencialidad y anonimato.

El uso de los 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, debe estar insertado en un Protocolo de Investigación y ser aprobada por un CEC.

La utilización en investigación científica de datos de salud que son públicos no requiere de CI, pero sí de un Protocolo de Investigación que debe revisar el CEC, de tal modo de garantizar que se cumple con los requisitos éticos y científicos.

b. Investigación con datos sensibles y formación de un Biorepositorio, con fines específicos de investigación sobre COVID-19.

La investigación con datos de salud de las personas requiere de Consentimiento Informado, según la Ley N° 20.120, Decreto N° 114, que reglamenta la norma legal citada y Ley N° 18.928, sobre Protección de la Vida Privada.

El mantenimiento de registros relacionados con la salud (por ejemplo, registros de COVID-19) constituye un recurso importante para la salud pública y la investigación epidemiológica, desde la prevención de enfermedades hasta la asignación de recursos.

Cuando el uso de tales datos no constituye una actividad de la autoridad sanitaria, el investigador debe procurar obtener el consentimiento informado individual para utilizar los datos o bien solicitar dispensa del mismo al CEC correspondiente.

En este caso 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.

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 riesgos posibles, beneficios de las futuras investigaciones derecho a retracto, confidencialidad etc.
- c) Los CEC deben asegurarse de que las recolecciones propuestas, el Protocolo de almacenamiento y el procedimiento de consentimiento cumplan con estas especificaciones, manteniendo los aspectos fundamentales de este

proceso, tales como, son la descripción de posibles riesgos, eventuales beneficios, voluntariedad, derecho a retracto, confidencialidad, dónde estarán guardadas las muestras, etc.

- d) Los lineamientos para conformación de un biobanco están fuera del alcance de este documento.

Debemos recordar que es importante mantener siempre la confianza pública y la transparencia en la investigación que se hace en condición de pandemia, reconociendo que el tema de la obtención del consentimiento puede ser un problema mas bien operativo. Hay consenso en que toda investigación con muestras biológicas humanas requiere de aprobación del CEC. Cada CEC deberá determinar, en conjunto con el IR, las condiciones prácticas para que dicho proceso se realice con los estándares éticos más adecuados.

Recomendación de la CMEIS a los CEC para investigación relacionada con COVID-19:

El protocolo de cada estudio en el que se usen datos recolectados debe presentarse a un comité de ética de la investigación debidamente acreditado.

Cualquiera que sea el método para realizar el proceso de CI, los CEC deberán velar por que los sujetos sean bien informados de los alcances y limitaciones que puede tener su autorización para el uso de sus datos y muestras. Asimismo, debe asegurarse de que el uso propuesto de los datos esté dentro del alcance específicamente acordado por el donante, si este ha dado su consentimiento informado amplio para futuras investigaciones.

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 sobreexigidos con las necesidades clínicas propias de esta emergencia.

Recomendamos los siguientes aspectos a considerar:

- Cada Comité de Ética de la Investigación debiera deliberar caso a caso la mejor forma de que se pueda darse el proceso de consentimiento, por ej, vía electrónica al momento de que se le informa del resultado de su muestra y siempre que se den las siguientes situaciones copulativas: que no sea factible o viable realizar la investigación sin dicha dispensa o modificación; que la investigación tenga un valor social importante; y

que la investigación implique riesgos mínimos o nulos para los participantes.

- El acceso a la ficha clínica 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.
- Por lo tanto, en la medida de lo posible, se debieran buscar mecanismos para consentir en relación con el registro y colecciones de muestras con el objeto de la realización de investigación científica relacionada con COVID, 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.

II. **Ensayos clínicos en curso**: 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, aunque adecuando algunos aspectos (por ej, intervalos entre las visitas; podría no ser posible tomar todos los exámenes según lo estipulado en el protocolo inicial, etc). 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 (V1 del 19 de marzo del 2020), en el 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, lo que es prioritario.¹

¹ Un reciente artículo de McDermott MM et al (JAMA. Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4689), precisamente aborda el problema que se ha suscitado con los ensayos clínicos actualmente en ejecución. A nivel mundial, las recomendaciones han variado entre suspensión inmediata de cualquier ensayo clínico 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

- III. **Nuevos ensayos clínicos (EC) no COVID:** La recomendación de la CMEIS es que mientras dure la pandemia, no se comiencen nuevos EC a menos que el valor social lo justifique. Se debiera priorizar investigación relacionada con la pandemia.
- IV. **Investigación en salud, no relacionada con COVID,** excluyendo ensayos clínicos. 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 ser enfocada a revisar en tiempo oportuno protocolos relativos COVID 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. Mantener funcionamiento en línea, utilizando sistemas de videoconferencia o similar, incluyendo envío de documentos por vía electrónica.

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 de COVID respecto de su participación en el ensayo. También sugieren 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 de la intervención, haciendo los máximos esfuerzos posibles para que se haga de manera segura, tal vez ampliando los intervalos. Otro tema no menor se refiere a la decisión de continuar o no con la intervención relacionada con el ensayo, en la eventualidad que el participante adquiera COVID-19.

- b. 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.
- c. Coordinar el trabajo entre los distintos CECs, para evitar duplicaciones innecesarias, facilitando un proceso de revisión única, que pudiese corresponder al CEC de la institución del Investigador Responsable. Esto tiene respaldo legal en el Art 10 bis, del Reglamento de la Ley 20.120.

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:
- e. 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.
- f. 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”.

- g. Respecto del uso de remanentes de muestra tomadas con otros propósitos con fines de investigación:
- h. 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.