Orientación para la preaprobación ética y regulatoria de las investigaciones para emergencias de salud

Introducción

La investigación es un componente esencial de la preparación y respuesta a las emergencias de salud. Producir el conocimiento de calidad de manera oportuna permite identificar intervenciones seguras y eficaces para proteger la salud y el bienestar de la población, y orientar las medidas de salud pública en respuesta a las emergencias (1, 2).

Durante la pandemia de COVID-19, la Región de las Américas respondió rápidamente a la necesidad de producir conocimiento: se realizó un gran número de estudios sobre COVID-19, se adecuaron los marcos normativos para acelerar los procesos de supervisión ética de las investigaciones y se adoptaron medidas para promover la transparencia de la investigación. Sin embargo, persistieron importantes desafíos, entre ellos la falta de mecanismos de coordinación y colaboración para el desarrollo de investigaciones con rigor científico y la limitada capacidad para liderar estudios de impacto (1, 3).

BORRADOR

A partir de esta experiencia y de las lecciones aprendidas, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha venido trabajando con los distintos actores involucrados en la investigación para fortalecer la preparación de la Región para futuras emergencias. Esta labor no se limita a fortalecer las capacidades necesarias para responder cuando ocurre una emergencia, sino que incluye acciones dirigidas a adelantar, durante los períodos de normalidad, todo aquello que sea posible para facilitar la realización de investigaciones rápidas y rigurosas, en consonancia con los estándares internacionales, una vez una emergencia se haya iniciado (3-6).

Esta preparación resulta particularmente relevante porque algunas investigaciones solo pueden realizarse durante períodos muy breves, cuando se presentan las condiciones epidemiológicas necesarias. Los brotes de determinadas enfermedades pueden ser impredecibles y de corta duración, de modo que esperar a que se produzca un brote para comenzar a desarrollar los protocolos de investigación y llevar a cabo los procesos de revisión ética y, cuando corresponda, de evaluación regulatoria puede significar perder la oportunidad de hacer investigación de gran valor social. La experiencia de emergencias en la Región, como las ocasionadas por los virus del Zika, Chikungunya y Oropouche, ha puesto de manifiesto este desafío: investigaciones que se iniciaron como estudios prospectivos no pudieron completarse o tuvieron que transformarse en estudios retrospectivos porque el desarrollo y el proceso de aprobación de los protocolos tomaron tanto tiempo, que cuando se inició el reclutamiento de participantes, ya el virus no estaba circulando.

La preaprobación de investigaciones busca evitar que estos problemas ocurran. Permitirá así cerrar una brecha en la preparación para emergencias de salud en la medida en que hará posible poner en marcha investigaciones con la celeridad necesaria, tan pronto surgen las condiciones para realizarlas. Contar con procesos de

preaprobación permite avanzar con antelación a una emergencia en la revisión ética y, cuando corresponda, en la evaluación regulatoria de las investigaciones, de manera que, cuando ocurra el brote o la emergencia, se disponga de protocolos preaprobados que puedan completarse y adaptarse rápidamente a las circunstancias específicas. El valor de estos procesos, por tanto, no radica únicamente en agilizar las revisiones ética y regulatoria y reducir la carga de trabajo de quienes las realizan durante brotes o emergencias de salud. Adicionalmente, los procesos de preaprobación contribuyen a ampliar las oportunidades de desarrollar y llevar a cabo, durante brotes o emergencias de salud, investigaciones que respondan a las necesidades y prioridades de salud de los países de la Región y que, de otro modo, podrían no llegar a realizarse.

Antecedentes regionales

La posibilidad de desarrollar protocolos de investigación y revisarlos anticipadamente ha adquirido notoriedad en la Región como parte de la preparación para futuras emergencias. Durante el brote de Zika, la urgencia de producir conocimiento rápidamente llevó a la OPS a desarrollar, en colaboración con distintos investigadores de la Región, protocolos estandarizados para facilitar la realización de investigaciones (7, 8). Sin embargo, ese esfuerzo se inició una vez que el brote había iniciado, por lo cual no hubo oportunidad de considerar una preaprobación de estos protocolos. Posteriormente, en respuesta a la epidemia de enfermedad renal crónica en comunidades agrícolas de Centroamérica, la OPS desarrolló protocolos maestros para facilitar la realización de investigación rigurosa en distintos países de la Región, que fueron preaprobados por el Comité de Revisión Ética de la OPS (PAHOERC) (9, 10).

BORRADOR

La pandemia de COVID-19 volvió a evidenciar la importancia de estar preparados para realizar investigación de calidad con rapidez y renovó la discusión sobre la utilidad de contar con protocolos de investigación revisados anticipadamente. A partir de las lecciones aprendidas durante la pandemia, la OPS identificó como parte de la agenda regional pendiente la necesidad de avanzar en el desarrollo de protocolos preaprobados como componente de la preparación para futuras emergencias. En particular, recomendó que la comunidad científica, las organizaciones internacionales y las autoridades de salud elaboren anticipadamente protocolos de investigación para posibles emergencias, y los sometan a una revisión ética preliminar, de modo que, cuando ocurra una emergencia, puedan adaptarse al contexto específico y ser revisados y aprobados rápidamente en su versión final (1).

En este marco, la OPS, en colaboración con CEPI, concibió el proyecto de protocolos preaprobados**,** que forma parte de la iniciativa Acelerador de Ensayos Clínicos (11). La finalidad de este proyecto es de facilitar el inicio de investigaciones durante brotes y emergencias de salud**,** especialmente cuando la ventana de oportunidad para generar conocimiento valioso es muy breve.

Objetivo

La presente orientación tiene como objetivo definir los procesos de preaprobación y aprobación ética final y, cuando corresponda, de preautorización y autorización regulatoria final de las investigaciones relacionadas con la salud, con el fin de facilitar

su inicio oportuno durante brotes y emergencias de salud. La finalidad es que una parte sustancial del trabajo de preparación y revisión de protocolos de investigación y la demás documentación de los estudios se pueda realizar antes de una emergencia, sin reducir el rigor de la revisión ética o regulatoria ni comprometer o sustituir las aprobaciones finales que son necesarias para iniciar cualquier investigación con participantes humanos.

Alcance

La presente orientación abarca dos ámbitos de revisión de la investigación. El primero corresponde a los procesos de preaprobación y aprobación ética final que realizan los comités de ética de la investigación (CEI) debidamente acreditados. El segundo comprende los procesos de preautorización y autorización regulatoria final a cargo de las autoridades regulatorias nacionales (ARN). Esta distinción responde a las diferencias entre la supervisión ética de la investigación y la supervisión regulatoria.

La supervisión ética abarca toda investigación relacionada con la salud con seres humanos y está a cargo de los CEI, que revisan y monitorean las investigaciones de conformidad con los estándares éticos internacionales establecidos por las *Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos* del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por su sigla en inglés) (12). Por su parte, la supervisión regulatoria está a cargo de las ARN, que fiscalizan los ensayos clínicos con medicamentos, vacunas, dispositivos médicos y otras tecnologías sanitarias que requieren autorización regulatoria, de conformidad con las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) del Consejo Internacional de Armonización (ICH, por su sigla en inglés) (13, 14).

BORRADOR

Por tanto, mientras que la supervisión ética se aplica a *toda* investigación relacionada con la salud con seres humanos, solo un subconjunto de los ensayos clínicos requiere, además, la supervisión regulatoria por parte de las ARN. En consecuencia, los procesos de preaprobación y aprobación ética final propuestos en esta orientación podrán aplicarse a toda investigación relacionada con la salud con seres humanos, mientras que los procesos de preautorización y autorización regulatoria final serán necesarios adicionalmente para aquellos ensayos clínicos sujetos a la fiscalización de las ARN.

Características generales

Esta orientación propone dividir los procesos de revisión de las investigaciones en dos etapas, adelantando antes de que ocurra una emergencia todo aquello que razonablemente pueda ser revisado con la información disponible y completando la revisión una vez que ocurra la emergencia y se disponga de la información específica necesaria. Este abordaje no modifica los estándares internacionales éticos ni los regulatorios aplicables, sino que permite avanzar anticipadamente en la revisión de las investigaciones y, en consecuencia, agilizar los procesos de aprobación final. Se trata, por tanto, de una propuesta procedimental que busca facilitar el inicio oportuno de las investigaciones durante emergencias de salud. En conjunto, ambas etapas deben

asegurar el cumplimiento de los mismos requisitos y estándares que serían aplicables si todo el proceso de revisión se realizara una vez ocurrida la emergencia.

Una característica central de esta orientación es permitir que, antes de que ocurra un brote o una emergencia de salud, un expediente de investigación que todavía no contiene toda la información necesaria para realizarla ("protocolo no completo") pueda someterse a revisión ética y, cuando corresponda, regulatoria, para obtener una preaprobación ética y una preautorización regulatoria, respectivamente. Una vez que ocurra el brote o la emergencia, el expediente deberá completarse con la información específica del contexto y podrá someterse a una revisión acelerada para obtener la aprobación ética final y, en el caso de los ensayos clínicos de competencia de las ARN, la autorización regulatoria final (figura 1). Cuando corresponda, los procesos de revisión ética y regulatoria deberían llevarse a cabo en paralelo, tanto durante la etapa de preaprobación y preautorización como durante la de aprobación y autorización finales. Es importante destacar que ni la preaprobación ética ni la preautorización regulatoria habilitan el inicio de la investigación. Esta solo podrá iniciarse una vez obtenida la aprobación ética final y, en el caso de los ensayos clínicos de competencia de las ARN, también la autorización regulatoria final.

BORRADOR

Conceptos clave

El protocolo y su condición de no completo

Dado que esta orientación aborda tanto los procesos de revisión ética como los de revisión regulatoria, y únicamente para facilitar la lectura, se utilizará el término "*protocolo"* (en cursiva) en un sentido amplio para referirse al conjunto de documentos que conforman el expediente de investigación sometido a revisión ética y, cuando corresponda, regulatoria. Este expediente incluye el protocolo propiamente dicho y la documentación anexa, como los documentos de consentimiento informado y los instrumentos para la recolección de datos. En el caso de los ensayos clínicos de competencia de las ARN debe entenderse que, para fines de esta orientación, el *protocolo* comprende además toda la documentación e información que está incluida en un expediente regulatorio, de conformidad con las BPC como, por ejemplo, el manual del investigador y la documentación relativa al producto de investigación.

La condición de "no completo" de un *protocolo* se refiere exclusivamente a aquella información que no es posible conocer o determinar antes de que ocurra la emergencia o el brote y que, por tanto, solo podrá incorporarse posteriormente (por ejemplo, los sitios específicos donde se realizará el estudio, las características epidemiológicas del brote o la población específica que participará en la investigación). No es posible establecer una lista predeterminada de todos los elementos que debe contener un *protocolo* no completo, puesto que se pueden concebir investigaciones y escenarios sumamente disímiles, en los que distintos componentes del *protocolo* podrían estar ausentes. Sin embargo, el punto de partida son los componentes del *protocolo* que habitualmente se exigen a cualquier investigación que se presenta a revisión ética y, cuando corresponda, regulatoria. Para iniciar el proceso de preaprobación, se deberá partir de estos requisitos, y justificar la ausencia de aquellos elementos que no sea posible completar anticipadamente. Es decir, se deberá presentar el *protocolo* con

todos los elementos habitualmente requeridos (12, 13), salvo aquellos que razonablemente no sea posible conocer por depender de las características de la futura emergencia o brote, y justificar explícitamente su ausencia.

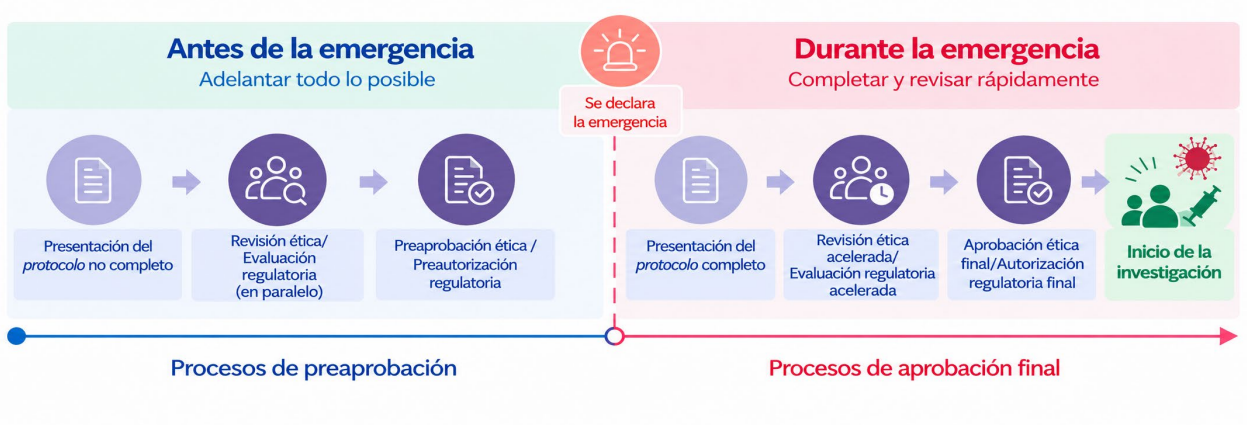
La preaprobación
La preaprobación es el resultado de una revisión anticipada de un *protocolo* no completo realizada durante períodos de normalidad, antes de que ocurra un brote o una emergencia de salud. Esta revisión anticipada no es menos rigurosa: se rige por los estándares internacionales aplicables a la investigación con participantes humanos. Su particularidad radica en que se evalúan los aspectos del *protocolo* no completo para los cuales se dispone de información suficiente y se deja pendiente o inconclusa la evaluación de aquellos aspectos que solo podrán determinarse una vez que ocurra el brote o la emergencia.

Esta orientación denomina “preaprobación ética” a la decisión emitida por un CEI como resultado de la revisión ética anticipada y “preautorización regulatoria” a la decisión emitida por una ARN como resultado de la evaluación regulatoria anticipada. Ninguna de estas decisiones garantiza la obtención automática de la aprobación ética o la autorización regulatoria finales, ni habilita el inicio de la investigación. Una vez que ocurra el brote o la emergencia y se disponga de la información necesaria, el *protocolo* deberá completarse y someterse a las revisiones correspondientes para obtener la aprobación ética final y, de ser el caso, la autorización regulatoria final.

BORRADOR

Brotes o emergencias de salud
Para fines de esta orientación, se entenderá por brotes o emergencias de salud aquellas situaciones que representan una amenaza significativa para la salud de la población y que requieren una respuesta oportuna de salud pública, incluida la generación de conocimiento para orientar las decisiones y las intervenciones necesarias. Estas situaciones pueden tener alcance local, subnacional, nacional, regional o internacional y pueden incluir brotes de enfermedades infecciosas, epidemias, pandemias, emergencias derivadas de desastres naturales u otros eventos de salud pública. No se limitan a las emergencias de salud pública de importancia internacional (ESPII) contempladas en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) (15), sin embargo, debe tratarse de brotes confirmados o emergencias declaradas por las autoridades de salud competentes.

Figura 1. Procesos de preaprobación y aprobación final



II. Procesos de revisión ética

La implementación de la preaprobación y aprobación ética final requiere que los CEI contemplen expresamente estos procesos en sus procedimientos operativos estandarizados (POE). Estos procedimientos deben establecer cómo se llevará a cabo la revisión ética en cada una de las etapas, de conformidad con lo establecido en esta orientación (figura 2). Asimismo, los entes nacionales responsables de la supervisión de los CEI deberían incorporar, cuando corresponda, estos procesos entre los criterios de acreditación de los comités, como parte de los POE para la supervisión ética de investigaciones en emergencias de salud (16).

BORRADOR

Figura 2. Proceso de preaprobación y aprobación ética final



a) Proceso de preaprobación ética

El proceso de revisión ética de un *protocolo* que solicita una preaprobación es el mismo que un CEI llevaría a cabo para cualquier investigación. Por tanto, no es necesario convocar reuniones extraordinarias ni modificar los requisitos de quórum para la toma de decisiones, como sí debe ocurrir durante una emergencia de salud. La particularidad de esta primera etapa de revisión es que el *protocolo* presentado al CEI aún no contiene toda la información necesaria para realizar la investigación, ya que ciertos elementos del estudio solo pueden definirse una vez que ocurre un brote o una emergencia, como el contexto epidemiológico, la localidad donde se llevará a cabo la investigación o las características específicas de la población participante.

Es responsabilidad de los investigadores justificar explícitamente la ausencia de la información en el protocolo. Deben explicar por qué no es posible determinarla anticipadamente, así como fundamentar la necesidad de someter el *protocolo* a un proceso de preaprobación ética, en atención a su relevancia para responder a posibles brotes o emergencias y el valor social del conocimiento que se espera generar. A partir de esta información, es recomendable que el CEI mantenga una reunión con los investigadores para discutir los aspectos del *protocolo* que requieren un mayor análisis, las cuestiones que pueden resolverse anticipadamente y aquellas que deberán abordarse durante la etapa de aprobación ética final.

El análisis ético que realiza el CEI se basa en los mismos estándares éticos internacionales desarrollados por las Pautas éticas del CIOMS que se aplican a cualquier investigación con participantes humanos (p.ej., el valor social y la validez científica de la investigación, la selección justa de participantes o el proceso de consentimiento informado) (12). Sin embargo, el análisis de algunos de estos criterios puede no ser conclusivo debido a la falta de información necesaria para determinar la aceptabilidad ética del estudio. Asimismo, la deliberación ética puede permitir al CEI anticipar posibles desafíos éticos que podrían surgir en distintos escenarios y establecer recomendaciones para abordarlos, que deberán considerarse una vez que se disponga de la información específica del contexto. Por ejemplo, realizar un estudio de cohorte en un brote de viruela símica que se transmite principalmente entre hombres que tienen sexo con hombres requerirá medidas adicionales para proteger a los participantes si se lleva a cabo en un lugar en donde se penalizan estas relaciones.

BORRADOR

Luego del análisis ético correspondiente, el CEI podrá decidir: a) solicitar información adicional, aclaraciones o modificaciones al *protocolo* presentado antes de adoptar una decisión; b) otorgar la preaprobación ética; o c) rechazar la preaprobación. Cualquiera de estas decisiones deberá quedar formalizada en un documento emitido de acuerdo con los POE del CEI.

Cuando se otorgue una preaprobación, el documento debe especificar que el estudio no podrá iniciarse hasta obtener la aprobación ética final. Asimismo, debe incluir las observaciones, recomendaciones y estipulaciones sobre aquellos aspectos que deberán ser considerados por los investigadores una vez que se disponga de información específica sobre el brote o la emergencia y sea posible completar los detalles o componentes faltantes del *protocolo*. Estas orientaciones del CEI guiarán a los investigadores al completar el *protocolo* y facilitarán su posterior revisión para la aprobación ética final. Finalmente, el documento de preaprobación deberá establecer el plazo dentro del cual los investigadores deberán presentar la justificación correspondiente para mantener vigente la preaprobación.

Durante el período de espera, comprendido entre la preaprobación ética del *protocolo* y la ocurrencia del brote o la emergencia en la que se prevé realizar la investigación, el *protocolo* preaprobado deberá mantenerse actualizado y vigente (figura 3). Si durante este período surge nueva evidencia u ocurre algún evento que pueda impactar en la

realización del estudio (por ejemplo, nueva información sobre poblaciones en riesgo o la disponibilidad de tratamientos alternativos), los investigadores deberán comunicarlo oportunamente al CEI y, cuando corresponda, presentar las enmiendas necesarias para su revisión ética. El objetivo durante este período es mantener un *protocolo* "vivo", de manera que, cuando ocurra la emergencia, el trabajo realizado anticipadamente conserve su vigencia y el *protocolo* pueda ser revisado rápidamente para la aprobación ética definitiva.

Figura 3. Proceso de revisión ética que incluye un periodo de espera



BORRADOR

b) Proceso de aprobación ética final

Cuando ocurre un brote o una emergencia en la que se prevé implementar un *protocolo* preaprobado, este deberá presentarse al CEI correspondiente para obtener la aprobación ética final y poder iniciar la investigación. Una vez se disponga de la información específica que no se conocía al momento de la preaprobación, los investigadores deberán incorporarla al *protocolo*. Al hacerlo, deberán tomar en consideración las observaciones, recomendaciones y estipulaciones incluidas en el documento de preaprobación emitido por el CEI.

Los investigadores deberán presentar al CEI el *protocolo* completo junto con el documento de preaprobación emitido por el comité e identificar claramente la información incorporada o modificada respecto de la versión preaprobada (por ejemplo, mediante un sistema de control de cambios que permita visualizar las modificaciones realizadas). De este modo, el CEI podrá identificar con facilidad los aspectos que requieren ser revisados en esta etapa.

Dado que el *protocolo* ya fue objeto de una preaprobación, la revisión para su aprobación ética final se llevará a cabo sobre la base del análisis y la deliberación ética realizados previamente por el CEI. Por tanto, la revisión deberá centrarse en la nueva información incorporada al *protocolo* y en aquellos aspectos respecto de los cuales no fue posible realizar un análisis ético conclusivo durante la preaprobación y que fueron identificados en la preaprobación para su consideración posterior.

En esta etapa, la revisión ética deberá realizarse de manera rápida y rigurosa, de conformidad con los procedimientos operativos estandarizados (POE) establecidos

para la supervisión ética de las investigaciones durante emergencias de salud. Algunos de los temas que deberán incluirse en estos POE son (1*)*:

- Comunicaciones y presentación de documentación electrónicas.
- Flexibilización de los requisitos para la presentación de documentos.
- Reuniones virtuales.
- Revisión y toma de decisiones diferidas.
- Quórum reducido.
- Plazos cortos.
- Mecanismos de comunicación y coordinación con los investigadores, autoridades de salud y ARN, de corresponder.
- Registro y archivo digital de la documentación.

Como resultado de la revisión y el análisis ético correspondiente, el CEI podrá: a) solicitar información adicional, aclaraciones o modificaciones al *protocolo* presentado antes de adoptar una decisión; b) otorgar la aprobación ética definitiva; o c) no aprobar la investigación. Cualquiera de estas decisiones deberá quedar formalizada en un documento emitido de acuerdo con los POE del CEI.

BORRADOR

La aprobación ética final es un requisito indispensable para iniciar la investigación. Es importante que el CEI mantenga una relación colaborativa con los investigadores a lo largo de todo el proceso: durante la preaprobación, en el período de espera y, una vez ocurrida la emergencia, durante la revisión para la aprobación ética final. Para ello, deberán existir mecanismos de comunicación ágiles y transparentes que faciliten el intercambio oportuno de información y contribuyan a la eficiencia de los procesos de revisión ética.

III. Proceso de evaluación regulatoria

La implementación de los procesos de preautorización y autorización regulatoria final de los ensayos clínicos con productos sanitarios sujetos a autorización regulatoria requiere que las ARN cuenten con un marco jurídico que contemple expresamente estos procesos. Como parte de la preparación para emergencias de salud, las ARN deben disponer de disposiciones normativas que les permitan adaptar y agilizar los procedimientos de supervisión regulatoria de los ensayos clínicos, sin comprometer los estándares éticos, de calidad y seguridad (6). Estas disposiciones deberían requerir la evaluación ética y regulatoria en paralelo, así como prever la posibilidad de realizar anticipadamente una evaluación regulatoria del *protocolo* y completar dicha evaluación una vez que ocurra la emergencia, tal como se describe a continuación (figura 4).

Figura 4. Proceso de preautorización y autorización regulatoria final



a) Proceso de preautorización regulatoria

Antes de que ocurra un brote o una emergencia de salud, el patrocinador podrá presentar ante la ARN competente el *protocolo* no completo para solicitar su preautorización regulatoria. Aunque algunos elementos específicos del ensayo todavía no puedan definirse por depender de las características del futuro brote o emergencia (p.ej., características epidemiológicas), el *protocolo* deberá contener toda la información que razonablemente pueda ser determinada de manera anticipada y permitir una evaluación regulatoria suficientemente completa de los aspectos que no dependan del contexto de la emergencia (6).

BORRADOR

Como parte del proceso de preautorización, la ARN realizará la evaluación del *protocolo* no completo, que debería incluir un acompañamiento regulatorio (6). Este acompañamiento facilitará un diálogo temprano entre la ARN y el patrocinador para discutir la documentación presentada para la preautorización (p.ej., el potencial plan de desarrollo, aspectos del producto de investigación, los datos no clínicos, el diseño del estudio, los desenlaces, los puntos críticos o la factibilidad operativa), analizar la justificación de la preautorización y de los elementos faltantes sobre la evidencia científica disponible, y anticipar los aspectos que deberán ser abordados una vez que ocurra el brote o la emergencia.

Una vez culminada la evaluación regulatoria, la ARN podrá decidir si: a) solicita información adicional, aclaraciones o modificaciones al *protocolo* antes de adoptar una decisión; b) otorga la preautorización regulatoria; o c) rechaza la preautorización. Cualquiera de estas decisiones que adopte la ARN deberá quedar formalizada en un documento emitido de acuerdo con sus procedimientos.

En el caso de la preautorización, este documento deberá dejar constancia de la documentación evaluada durante esta etapa e incluir las recomendaciones y estipulaciones que deberán ser consideradas por el patrocinador al solicitar la autorización regulatoria final del ensayo. La preautorización no permite el inicio del ensayo clínico.

Durante el período de espera, comprendido entre la preautorización del ensayo y la ocurrencia del brote o la emergencia en la que se prevé realizar el estudio, el *protocolo* deberá mantenerse actualizado y vigente (figura 5). Si durante este período surge nueva evidencia u ocurre algún evento que pueda impactar en la realización del estudio (por ejemplo, nueva información sobre el producto de investigación o la disponibilidad

de tratamientos alternativos), el patrocinador deberá comunicarlo oportunamente a la ARN y, cuando corresponda, presentar las modificaciones necesarias para su evaluación regulatoria. Además, la ARN deberá fijar la periodicidad de actualización del expediente hasta la ocurrencia del brote o emergencia. El objetivo durante este período es mantener el expediente "vivo", de manera que, cuando ocurra la emergencia, el trabajo realizado anticipadamente permita evaluar el *protocolo* rápidamente para la autorización regulatoria definitiva.

Figura 5. Proceso de autorización regulatoria que incluye un periodo de espera



BORRADOR

b) Proceso de autorización regulatoria final

Cuando ocurre un brote o una emergencia de salud en la que se prevé realizar un ensayo clínico que cuenta con preautorización regulatoria, el patrocinador deberá completar y actualizar el *protocolo* con la información específica que no estaba disponible al momento de la preautorización. Al hacerlo, deberá tomar en consideración las recomendaciones y estipulaciones establecidas por la ARN en el documento de preautorización.

Una vez completo el *protocolo*, el patrocinador deberá solicitar la autorización regulatoria del ensayo clínico. El patrocinador deberá identificar claramente la información incorporada o modificada respecto de la documentación previamente evaluada (por ejemplo, mediante un mecanismo de control de cambios que permita visualizar las modificaciones realizadas). Esto permitirá a la ARN distinguir los elementos que ya fueron objeto de evaluación de aquellos que requieren ser evaluados en esta etapa.

Dado que una parte de la evaluación regulatoria habrá sido realizada durante la etapa de preautorización, la evaluación para la autorización definitiva deberá centrarse en la información nueva o modificada y en aquellos aspectos que no pudieron ser evaluados anticipadamente de manera integral. En esta etapa, la ARN deberá priorizar la evaluación del *protocolo* preautorizado y realizarla de manera acelerada y rigurosa, de conformidad con los procedimientos establecidos para situaciones de emergencia (6). Estos procedimientos deberán incluir medidas como las siguientes para organizar y agilizar la evaluación, a fin de que pueda completarse en un plazo más breve:

- Simplificación de trámites administrativos (por ejemplo, la flexibilización de requisitos procedimentales para la presentación de documentos).
- Asignación temprana de evaluadores con las competencias técnicas necesarias.
- Criterios para la priorización de las solicitudes.
- Plazos abreviados para la evaluación y la emisión de decisiones.
- Mecanismos de interacción continua con los patrocinadores (por ejemplo, reuniones virtuales, canales de comunicación directa y frecuente para las consultas técnicas) a fin de identificar y resolver oportunamente las cuestiones que surjan durante la evaluación.
- Canales de comunicación y coordinación con los CEI para facilitar la realización paralela de los procesos de revisión ética y regulatoria.

Como resultado de esta evaluación, la ARN podrá: a) solicitar información adicional, aclaraciones o modificaciones al *protocolo* completo antes de adoptar una decisión; b) autorizar el ensayo clínico; o c) no autorizarlo. Cualquiera de estas decisiones que adopte la ARN deberá quedar formalizada en un documento emitido de acuerdo con sus procedimientos.

BORRADOR

Es importante que la ARN mantenga una relación colaborativa con todos los actores involucrados en el estudio a lo largo de todo el proceso: durante la preautorización, en el período de espera y, una vez ocurrida la emergencia, durante la revisión para la autorización definitiva. Para ello, deberán existir mecanismos de comunicación ágiles y transparentes que faciliten un intercambio oportuno de información y contribuyan a la eficiencia de los procesos de evaluación regulatoria (6).

La autorización regulatoria y la aprobación ética definitivas son requisitos indispensables para iniciar un ensayo clínico que haya sido preaprobado y preautorizado para su realización en un brote o una emergencia de salud.

IV. Desafíos y otras consideraciones específicas

1. ¿Por qué deberían los CEI y las ARN preaprobar protocolos?

En emergencias, las revisiones de investigaciones de manera rápida pero rigurosa suponen un trabajo arduo para los comités de ética de la investigación (CEI) y las autoridades regulatorias nacionales (ARN). Revisar con antelación y preaprobar *protocolos* reducirá la carga de trabajo durante emergencias y ayudará a asegurar el rigor de las revisiones, porque permitiría adelantar parte del trabajo en tiempos de calma y, en la emergencia, enfocarse en los aspectos faltantes. Así, durante la emergencia los procesos serán más ágiles y menos demandantes para los CEI y las ARN. Más aún, hay investigaciones esenciales para responder a las emergencias que pueden impactar a nuestras poblaciones que solo podrán realizarse si se cuenta con procesos de preaprobación que harán posible llevar a cabo los estudios en la breve ventana de oportunidad disponible. Conforme los países de la Región de las Américas fortalecen su capacidad de liderar la investigación que responde a las necesidades de salud de nuestra población, es imperativo crear las condiciones que nos permitan

asegurar que esa investigación tenga el mayor impacto posible. Contar con procedimientos para la preaprobación de investigaciones mejorará nuestra preparación para emergencias, optimizará el uso de recursos y evitará perder oportunidades valiosas para generar conocimiento que contribuya a proteger la salud y el bienestar de la población.

2. ¿Es suficiente la preaprobación para facilitar la realización de investigaciones durante brotes y emergencias de salud?

No. La preaprobación es una estrategia importante para fortalecer la preparación de la investigación ante brotes y emergencias de salud, pero constituye solo un elemento de un conjunto más amplio de acciones necesarias para facilitar su realización oportuna. Estas incluyen la identificación anticipada de prioridades de investigación, el fortalecimiento de las capacidades para la investigación –incluida la supervisión ética y regulatoria—, la asignación de recursos para financiar la investigación, el establecimiento de mecanismos de coordinación y colaboración entre los actores involucrados, y el establecimiento de estrategias de supervisión ética para evitar la revisión repetitiva de investigaciones en emergencias.

La preaprobación contribuye a este esfuerzo al permitir adelantar una parte sustancial de la revisión ética y, cuando corresponda, regulatoria de las investigaciones, pero su implementación debe articularse con otras acciones para que las investigaciones puedan iniciarse rápidamente en emergencias. Más aún, el establecimiento de procesos de preaprobación solo tendrá el impacto deseado si se acompaña de la producción de *protocolos* para preaprobación, que es una tarea de investigadores, patrocinadores, autoridades de salud y organismos internacionales.

BORRADOR

3. ¿Cómo podemos integrar la preaprobación en las estrategias para la organización de la supervisión ética en emergencias de salud?

Para evitar múltiples revisiones rápidas y la duplicación de esfuerzos, las autoridades competentes deberán establecer, en preparación a emergencias de salud, la estrategia (o combinación de ellas) de organización para la supervisión ética de las investigaciones en emergencias que mejor se adecúe a su contexto (p.ej., comité *ad hoc*, comité a nivel nacional, comité extraterritorial, comité a nivel provincial o subnacional) (1). Una vez definida la estrategia, los CEI competentes para supervisar investigaciones en situaciones de emergencia —incluida la revisión de protocolos preaprobados para su aprobación definitiva— deberán contar con POE rápidos y flexibles que permitan un funcionamiento riguroso y eficiente (figura 6).

Figura 6. Abordaje de la supervisión ética de la investigación en emergencias:

1° paso ---> Las autoridades competentes definen la estrategia para la organización de la supervisión ética de las investigaciones en emergencias a nivel nacional (p.ej., comité *ad hoc*, comité a nivel nacional, comité extraterritorial, comité a nivel provincial o subnacional, entre otras).

2° paso ---> Los CEI competentes, de acuerdo con la estrategia establecida, deberán contar con POE rápidos y flexibles que aseguren revisiones éticas rápidas y rigurosas de las investigaciones así como un monitoreo ágil.

4. ¿Cómo son los POE para la revisión ética en emergencias que deberían tener los CEI?

El Anexo 1 de la publicación *Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente* de la OPS *c*ontiene un modelo de POE para la supervisión ética de las investigaciones relacionadas con emergencias de salud que los CEI pueden libremente utilizar (1).

5. ¿Qué sucede si intervienen distintos CEI en la preaprobación y la aprobación ética definitiva?

Puede ocurrir que el CEI que otorgó la preaprobación de un *protocolo* no sea el mismo que tiene la competencia para revisar investigaciones en situaciones de emergencia. Por ejemplo, un país puede haber establecido como estrategia nacional para la supervisión ética que un CEI ad hoc sea el competente para revisar y monitorear las investigaciones que se realicen en emergencias. En estos casos, el *protocolo* preaprobado debería, en principio, someterse a un CEI distinto –el CEI *ad hoc*— para obtener la aprobación ética definitiva.

Sin embargo, no existe una única manera de abordar este desafío. Lo central es evitar la duplicación innecesaria de esfuerzos y asegurar que la revisión durante la emergencia pueda realizarse de manera rápida y rigurosa. Por ejemplo, cuando el CEI competente para otorgar la aprobación ética definitiva sea distinto del que otorgó la preaprobación, deberían establecerse mecanismos de comunicación y cooperación entre ambos. También podría contemplarse que miembros del CEI que otorgó la preaprobación participen en la revisión para la aprobación ética definitiva. Otra posibilidad es que la estrategia nacional permita que los CEI que hayan preaprobado un *protocolo* mantengan la competencia para revisarlo y otorgar su aprobación ética definitiva, aun cuando se haya establecido otro mecanismo para la supervisión ética de las investigaciones durante la emergencia.

6. ¿Qué debe considerar un CEI al establecer el plazo de vigencia de una preaprobación ética?

El CEI deberá establecer el plazo de vigencia de la preaprobación ética considerando las características específicas de cada investigación. Entre los aspectos que podría tener en cuenta se encuentran la naturaleza del estudio, las características de las poblaciones que se prevé reclutar, los riesgos involucrados, la evidencia científica disponible y su posible evolución, así como las condiciones epidemiológicas locales. Durante este período, los investigadores deberán mantener actualizado el *protocolo* e informar al CEI sobre cualquier nueva información o modificación que pueda afectar la preaprobación otorgada. Cuando corresponda, el CEI deberá determinar si estos cambios requieren una nueva revisión o una modificación de las condiciones de la preaprobación.

7. ¿Cómo pueden colaborar los distintos CEI de la Región durante los procesos de preaprobación y aprobación ética final?

BORRADOR

Los CEI pueden colaborar mediante el intercambio de información y experiencias sobre los procesos de preaprobación y aprobación ética final de las investigaciones. Para ello, es recomendable que la información sobre los protocolos preaprobados esté públicamente disponible, de manera que otros CEI puedan conocer las investigaciones que han sido revisadas anticipadamente y facilitar la coordinación cuando se prevea su realización en distintos lugares de la Región.

Asimismo, es importante establecer canales de comunicación entre los CEI para compartir información sobre las revisiones realizadas, las observaciones y recomendaciones formuladas y los desafíos éticos identificados. Esta colaboración puede contribuir a evitar la duplicación innecesaria de esfuerzos, favorecer la coherencia entre las revisiones éticas y facilitar la realización oportuna de investigaciones multicéntricas durante brotes y emergencias de salud. La autoridad nacional encargada de acreditar y supervisar a los CEI tiene un papel central en el establecimiento de los mecanismos de coordinación entre los CEI.

8. ¿Qué requieren las ARN para poder implementar efectivamente los procesos de preautorización y autorización de los ensayos clínicos?

Las ARN deberán contar con un marco jurídico que les otorgue expresamente la competencia para preautorizar y autorizar los ensayos clínicos relacionados con emergencias de salud, así como para establecer e implementar las acciones regulatorias necesarias para ello (por ejemplo, revisiones paralelas de la investigación por los CEI y las ARN, criterios para la priorización de estudios, procedimientos acelerados para la evaluación en emergencias y requisitos para la importación y etiquetado del producto de investigación). Estas acciones forman parte de un conjunto más amplio de medidas que las ARN deberían implementar para la supervisión regulatoria antes y durante las emergencias e incluyen, también, mecanismos de seguimiento continuo de los estudios, inspecciones adaptadas al contexto de emergencia, disposiciones para la implementación de elementos descentralizados, estrategias de comunicación y acompañamiento regulatorio temprano, y mecanismos de cooperación y confianza regulatoria (6).

9. ¿Cómo pueden colaborar las distintas ARN de la Región durante los procesos de preautorización y autorización regulatoria?

Las ARN pueden colaborar mediante mecanismos de confianza regulatoria (*reliance*), que permiten a una autoridad tomar en consideración las evaluaciones y decisiones de otras ARN para fundamentar sus propios procesos de evaluación y autorización. Estos mecanismos pueden aplicarse tanto a las evaluaciones realizadas durante la etapa de preautorización como a las correspondientes a la autorización regulatoria definitiva.

Asimismo, las ARN pueden aplicar mecanismos de confianza regulatoria respecto de las decisiones sobre las medidas de seguridad del producto de investigación, así como de los resultados de inspecciones y certificaciones de buenas prácticas de manufactura (BPM) emitidas por otras autoridades, cuando corresponda. Esta colaboración puede contribuir a evitar la duplicación innecesaria de evaluaciones, optimizar el uso de los

BORRADOR

recursos regulatorios y facilitar la autorización oportuna de ensayos clínicos durante brotes y emergencias de salud.

10. ¿Cómo debería coordinarse la evaluación regulatoria con la revisión ética durante los procesos de preaprobación y aprobación final de las investigaciones?

Cuando una investigación requiera tanto revisión ética como evaluación regulatoria, ambos procesos deberían realizarse en paralelo, tanto durante la etapa de preaprobación y preautorización como durante la de aprobación y autorización finales. Para ello, los CEI y las ARN deberían establecer anticipadamente mecanismos de coordinación y canales de comunicación que permitan el intercambio oportuno de información sobre las revisiones realizadas, las observaciones formuladas y las cuestiones pendientes de resolución. Estos mecanismos deberían facilitar la identificación y el abordaje conjunto de cuestiones que requieran la participación de ambas instancias, así como la coordinación de los plazos de revisión y la emisión de decisiones.

11. ¿Qué medidas operativas deberían considerarse durante el período de espera para facilitar la realización de la investigación?

Durante el período de espera, los investigadores y patrocinadores, según corresponda, deberían avanzar, en la medida de lo posible, en la planificación y preparación de los aspectos operativos necesarios para facilitar el inicio oportuno de la investigación cuando ocurra un brote o una emergencia de salud. Estas medidas pueden incluir la identificación de posibles sitios de investigación y de los investigadores que participarían en el estudio, la planificación de las capacitaciones necesarias para el personal, la preparación de contratos con las instituciones e investigadores participantes (3) y el establecimiento de convenios o acuerdos con proveedores de servicios necesarios para la realización del estudio. En el caso de los ensayos clínicos, también deberían considerarse la contratación de pólizas de seguro, la elaboración de planes de gestión de riesgos y la planificación anticipada de la disponibilidad de los productos de investigación y los insumos necesarios para llevar a cabo el estudio (6).

Avanzar en la preparación de estos aspectos permite identificar y abordar posibles dificultades operativas antes de que ocurra una emergencia, reduciendo la posibilidad de cualquier demora en el inicio de las investigaciones una vez obtenidas las aprobaciones éticas y regulatorias finales correspondientes.

12. ¿Cómo se puede impulsar la transparencia de los protocolos preaprobados?

Para promover la transparencia, es recomendable que, como parte de los registros de investigaciones de los países, se incluyan los protocolos que hayan obtenido una preaprobación ética y, cuando corresponda, una preautorización regulatoria. De esta manera será posible conocer qué investigaciones han sido revisadas anticipadamente, el estado de sus procesos de revisión y aprobación, y las instituciones responsables.

Asimismo, la OPS promoverá el establecimiento de un registro regional de protocolos preaprobados que facilite la consulta de esta información por parte de investigadores,

BORRADOR

patrocinadores, CEI, ARN y otros actores interesados. Este registro contribuirá a dar visibilidad a las investigaciones desarrolladas anticipadamente en la Región, facilitar el intercambio de información y fomentar la coordinación y colaboración entre países para su posible realización durante brotes y emergencias de salud.

13. ¿Cómo se puede involucrar a la sociedad en los procesos de preaprobación y aprobación definitiva de los protocolos?

El involucramiento temprano y sostenido de los potenciales participantes, sus comunidades y el público en general es fundamental para promover la transparencia, alentar la participación, fortalecer la confianza en la investigación y contribuir a que los estudios respondan a las necesidades y prioridades de las poblaciones (1, 12). Los procesos de preaprobación ofrecen la oportunidad de iniciar este involucramiento antes de que ocurra un brote o una emergencia de salud, lo que permite disponer de más tiempo para establecer mecanismos de diálogo, identificar preocupaciones y planificar estrategias de participación y comunicación.

Este involucramiento puede incluir consultas sobre la relevancia de la investigación, la identificación de posibles barreras para la participación y la planificación de mecanismos para comunicar los avances y resultados del estudio. Durante el período de espera, se debería procurar mantener el diálogo establecido y, una vez ocurrido el brote o la emergencia, adaptar las estrategias de involucramiento a las características y necesidades de las comunidades afectadas. El trabajo anticipado no sustituye el involucramiento durante la emergencia, sino que facilita su continuidad y adaptación al contexto específico.

BORRADOR

14. ¿Qué deberían hacer las autoridades de salud para maximizar el impacto de la preaprobación como estrategia de preparación y respuesta ante brotes y emergencias de salud?

Las autoridades de salud deberían conocer los protocolos que han obtenido una preaprobación ética y, cuando corresponda, una preautorización regulatoria, en atención a su potencial para generar evidencia relevante para responder a un brote o una emergencia de salud. Para ello, pueden consultar los registros públicos de protocolos preaprobados existentes y mantener canales de comunicación con los investigadores, patrocinadores, CEI y ARN.

Cuando ocurra un brote o una emergencia, las autoridades de salud deberían promover la implementación de los protocolos preaprobados que resulten relevantes. Esto implica alentar y apoyar a los investigadores y patrocinadores a completar los protocolos con la información específica del contexto y someterlos a los procesos de aprobación ética y, cuando corresponda, autorización regulatoria finales, para que las investigaciones puedan iniciarse una vez obtenidas las aprobaciones requeridas.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Catalizar la investigación ética en emergencias. Orientación ética, lecciones aprendidas de la pandemia de COVID-19 y agenda pendiente. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/56104.

2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Política de investigación para la salud: Informe final. 176. a sesión del Comité Ejecutivo. Washington D.C.: OPS; 24 de abril 2025. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/66793/ce176-inf-7-s-politica-investigacion-salud-informe-final.pdf

3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe final del taller regional: Fortalecer los ensayos clínicos para proveer evidencia de alta calidad sobre las intervenciones de salud, y mejorar la calidad y coordinación de la investigación. Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2023-12/informe-final-taller-brasilia.pdf.

4. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Modelo regional de contrato para ensayos clínicos. Washington, D.C.: OPS; 2025. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/modelo-regional-contrato-para-ensayos-clinicos-agosto-2025.

5. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Portal de ensayos clínicos de las Américas. Washington, D.C.: OPS. Disponible en: https://www.paho.org/es/portal-ensayos-clinicos-americas.

6. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Supervisión regulatoria de los ensayos clínicos durante las emergencias de salud pública. [En proceso de publicación].

7. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Consulta ética sobre el zika: Orientación ética sobre cuestiones clave planteadas por el brote. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/consulta-etica-sobre-zika-orientacion-etica-sobre-cuestiones-clave-planteadas-por-0.

8. Van Kerkhove MD, Reveiz L, Souza JP, Jaenisch T, Carson G, Broutet N; Working Group on ZIKV Harmonized Research. Harmonisation of Zika virus research protocols to address key public health concerns. Lancet Glob Health. 2016;4(12):e911-e912. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30255-8.

BORRADOR

9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Comité de revisión ética (PAHOERC). Washington, D.C.: OPS. Disponible en: https://www.paho.org/es/comite-revision-etica-ops-pahoerc.

10. Organización Panamericana de la Salud (OPS). La enfermedad renal crónica en comunidades agrícolas de Centroamérica: Informe final (CD60/INF/8). Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2023-08/cd60-inf-8-s-enfermedad-renal-cronica-informe-final.pdf.

11. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Acelerador de ensayos clínicos: Protocolos preaprobados. Washington, D.C.: OPS. Disponible en: https://www.paho.org/es/protocolos-preaprobados.

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

13. Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH). Guía de Buenas Prácticas Clínicas E6(R3), 2025. Disponible en: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_Step4_FinalGuideline_2025_0106.pdf

14. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Infografía: La supervisión de la investigación. Washington, D.C.: OPS; 2024. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/infografia-supervision-investigacion.

15. Organización Mundial de la Salud (OMS). Reglamento Sanitario Internacional (2005): enmendado en 2014, 2022 y 2024. Ginebra: OMS; 2026. Disponible en: https://apps.who.int/gb/bd/pdf_files/IHR_2014-2022-2024-sp.pdf.

16. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Herramienta para la acreditación de los comités de ética de la investigación. Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/58783.

BORRADOR