



# TIEMPOS DE EVALUACIÓN ÉTICA DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: RESULTADOS DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL

## TIME OF ETHICS REVIEW OF RESEARCH PROPOSALS: RESULTS OF AN OBSERVATIONAL STUDY

JAVIER MARIANI<sup>1\*</sup>, MARÍA LAURA GARAU<sup>2,3</sup>, ADRIEL JONAS ROITMAN<sup>2,4</sup>, CLAUDIA VUKOTICH<sup>2,5</sup>, LEONARDO PERELIS<sup>2,6</sup>, FERNANDO FERRERO<sup>2,7</sup>, ADRIANA GLADYS DOMÍNGUEZ, MSC<sup>2,8</sup>, CECILIA CAMPOS<sup>2,9</sup>, CECILIA SERRANO<sup>2,10</sup>, GABRIEL GONZÁLEZ VILLA MONTE<sup>2,11</sup>

1. Coordinador de la Unidad Coronaria, Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce", Florencio Varela (1888), Buenos Aires, Argentina.
2. Comité Central de Ética en Investigación, Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
3. Consejo de Investigación en Salud, Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
4. Comité de Ética en Investigación, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Comité de Ética en Investigación Clínica Olivos, Buenos Aires, Argentina. Comité de Ética en Investigación de la Dirección de Investigación para la Salud, Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
5. Instituto de Ciencias para la Familia, Universidad Austral, Pilar (1629), Buenos Aires, Argentina. Comité de Ética en Investigación, Hospital General de Agudos E. Tornú.
6. Comité de Ética en Investigación, Hospital General de Agudos "José María Ramos Mejía", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
7. Departamento de Medicina, Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
8. Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Agudos "Dr Abel Zubizarreta", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Comité de Ética en Investigación de la Dirección de Investigación para la Salud, Ministerio de Salud de la Nación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Vice-Directora de la Diplomatura de Ética en Investigación, Universidad Isalud, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
9. Directora del Laboratorio, Instituto de Tisioneumonología "Prof. Dr. Raúl Vaccarrezza". Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
10. Hospital "Dr Abel Zubizarreta", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Carrera Interdisciplinaria de Especialización en Neuropsicología Clínica, Facultad de Psicología, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Neurología Cognitiva y Neuropsicología, Hospital "Dr Cesar Milstein", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
11. Dirección General de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional, Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\* **Autor de contacto:** Javier Mariani

Gral Manuel A Rodríguez 1530 (CP1416), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono: +54 11 55675277

E-mail: ja\_mariani@hotmail.com

**RESUMEN:****Palabras clave:**

Comité de Ética, Ética en investigación, Demoras, Evaluación Ética, Procesos

Recibido: 29/07/2022

Aceptado: 18/12/2022

La evaluación de protocolos de investigación por Comités de Ética en Investigación (CEI), esencial para garantizar la protección de los participantes, se gestiona en la Ciudad de Buenos Aires a través la plataforma electrónica PRIISA.BA desde enero del 2020. El objetivo del presente estudio fue describir los tiempos de evaluación ética, su evolución temporal, y los predictores de su duración. Se realizó un estudio observacional que incluyó todos los protocolos evaluados entre enero de 2020 y septiembre de 2021. Se calcularon los tiempos al dictamen final y a la primera observación. Se evaluaron las tendencias temporales de los tiempos, y la asociación multivariada entre éstos y características de los protocolos y de los CEI. Se incluyeron 2781 protocolos evaluados en 62 CEI. La mediana de tiempo al dictamen final fue de 29.11 (RIQ 11.29 a 63.35) días, y del tiempo a la primera observación de 8.92 (RIQ 2.05 a 18.18) días. Los tiempos se redujeron significativamente a lo largo del período de estudio. Detectamos como variables independientemente asociadas a menor tiempo a la temática COVID, tener financiamiento y el número de centros a realizarse el estudio y haber sido evaluado en un CEI con más de 10 miembros. La realización de observaciones al protocolo se asoció a mayor tiempo. Los resultados del presente trabajo sugieren que los tiempos de evaluación ética se redujeron durante el período de estudio. Además, se identificaron variables asociadas con los tiempos, que podrían ser objeto de intervenciones para mejorar el proceso.

**ABSTRACT:****Keywords:**

Ethics Committee, Research Ethics, Delays; Ethics Review, Processes

The review of research protocols by Research Ethics Committees (RECs), essential to ensure the protection of participants, has been managed in the City of Buenos Aires through the PRIISA.BA electronic platform since January 2020. The aim of the present study was to describe ethical review times, their temporal evolution, and predictors of their duration. We conducted an observational study that included all the protocols reviewed between January 2020 and September 2021. Times to approval and to first observation were calculated. Temporal trends in times, and the multivariate association between these and protocol and IRB characteristics were evaluated. 2,781 protocols reviewed in 62 RECs were included. The median time to approval was 29.11 (RIQ 11.29 to 63.35) days, and time to first observation was 8.92 (RIQ 2.05 to 18.18) days. The times were significantly reduced throughout the study period. We detected as variables independently associated with shorter time to approval to be a COVID proposal, having funding and the number of centers to perform the study and having been reviewed by an RECs with more than 10 members. Making observations to the protocol was associated with more time. The results of the present work suggest that ethical review times were reduced during study period. In addition, variables associated with time were identified that could be the object of interventions to improve the process.

## 1. Introducción

La evaluación ética independiente de los protocolos de investigación que involucran seres humanos es esencial para asegurar la protección de los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de los participantes en estudios clínicos<sup>1,2,3</sup>. Esta evaluación es realizada por un Comité de Ética en Investigación (CEI), de los cuales existen 62 acreditados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), 23 públicos y 39 privados<sup>4</sup>. El procedimiento de evaluación ética se realiza, desde el 1 de enero de 2020, a través de un sistema de gestión documental electrónica llamado Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA)<sup>5,6</sup>.

A pesar de su incuestionable relevancia, se ha reportado que el proceso de evaluación ética es percibido como una sobrecarga de trabajo para los investigadores y/o patrocinadores, demanda recursos económicos importantes, y puede significar un retraso significativo en

el inicio de los estudios de investigación<sup>7,8,9,10</sup>. Adicionalmente, se ha reportado una variabilidad sustancial en el proceso de evaluación ética, fenómeno que es más evidente en estudios multicéntricos, en los cuales un mismo protocolo es evaluado por más de un CEI<sup>11,12,13</sup>.

El tiempo que demanda la evaluación ética, definido como el tiempo transcurrido desde que un protocolo es enviado para su evaluación a un CEI hasta la emisión del dictamen final, es un indicador relevante de la eficiencia del proceso de evaluación, y la implementación de PRIISA.BA brinda la posibilidad de monitorearlo<sup>14,15,16,17</sup>. La legislación local prevé un plazo de hasta 30 días para emitir el primer dictamen (que podría ser el dictamen final o, más frecuentemente, la primera observación), sin definición sobre el tiempo óptimo al dictamen final<sup>18</sup>. Es posible que incluso para un mismo estudio, el tiempo

1 Ministerio de Salud de la Nación. Guía para Investigaciones con Seres Humanos [Publicación en línea]. [http://www.anmat.gov.ar/webmat/legislacion/medicamentos/resolucion\\_1480-2011.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webmat/legislacion/medicamentos/resolucion_1480-2011.pdf) [Consulta: 10/04/2022]

2 Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMN – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Publicación en línea]. <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> [Consulta: 10/04/2022]

3 Lapid MI y cols. "Institutional Review Boards: What Clinician Researchers Need to Know". *Mayo Clinics Proceedings*. 2019;94(3):515-525. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.020

4 Comité Central de Ética en Investigación. Listado de CEI Públicos Acreditados/Listado de CEI Privados Acreditados [Publicación en línea]. <https://www.buenosaires.gov.ar/salud/docenciaeinvestigacion/investigacion/comite-central-de-etica-en-investigacion> [Consulta: 5/03/2022]

5 Dirección de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA) [Publicación en línea]. <https://www.buenosaires.gov.ar/salud/docencia-investigacion-y-desarrollo-profesional/priisaba> [Consulta: 1/04/2022]

6 Mariani J y cols. "Assessment of an electronic system for research ethics committees document management: An observational study". *Accountability in Research*. 2021;1-13. doi: 10.1080/08989621.2021.1960515

7 Silberman G y col. "Burdens on research imposed by institutional review boards: the state of the evidence and its implications for regulatory reform". *Milbank Quarterly*. 2011;89(4):599-627. doi: 10.1111/j.1468-0009.2011.00644.x

8 Gold JL y col. "Institutional review boards and multisite studies in health services research: is there a better way?" *Health Service Research*. 2005;40(1):291-307. doi: 10.1111/j.1475-6773.2005.00354.x

9 Greene SM y col. "A review finds that multicenter studies face substantial challenges but strategies exist to achieve Institutional Review Board approval". *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59(8):784-90. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.11.018

10 Vardeny O y cols. "Transitioning to the National Institutes of Health single institutional review board model: Piloting the use of the Streamlined, Multi-site, Accelerated Resources for Trials IRB Reliance". *Clinical Trials*. 2019;16(3):290-296. doi: 10.1177/1740774519832911

11 Varley PR y cols. "Time required to review research protocols at 10 Veterans Affairs Institutional Review Boards". *Journal of Surgery Research*. 2016;204(2):481-489. doi: 10.1016/j.jss.2016.06.004

12 Patel DI y cols. "Variations in institutional review board approval in the implementation of an improvement research study". *Nursing Research and Practice*. 2013;2013:548591. doi: 10.1155/2013/548591

13 Linden JA y cols. "Variability in Institutional Board Review for a Multisite Assessment of Resident Professionalism". *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2019;14(2):117-125. doi: 10.1177/1556264619831895

14 Mariani J y cols., *op.cit.*

15 Abedin Z y cols. "A personalized Institutional Review Board Liaison Service: Evaluation over its initial 30 months". *International Journal of Academic Medicine*. 2020;6(2):96-102.

16 Spelley R y cols. "The Real-Time IRB: A Collaborative Innovation to Decrease IRB Review Time". *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2018;13(4):432-437. doi: 10.1177/1556264618780803.

17 Mascette AM y cols. "Are central institutional review boards the solution? The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group's report on optimizing the IRB process". *Academic Medicine*. 2012;87(12):1710-4. doi: 10.1097/ACM.0b013e3182720859.

18 Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Decreto 58/11 [Publicación en línea] <https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/decreto58-11-reglamentario-ley-3301.pdf> [Consulta: 10/04/2022]

apropiado sea diferente de acuerdo al contexto del centro o de los participantes del estudio en ese centro, sin embargo, se ha sugerido que el 90% de los protocolos deberían evaluarse, y tener dictamen final en menos de 60 días<sup>19, 20</sup>. Por otra parte, la información de PRIISA.BA podría permitir identificar variables asociadas con los tiempos, identificar oportunidades de mejora, y convertirse en un instrumento para evaluar los resultados de las intervenciones desarrolladas para mejorar la eficiencia del proceso de evaluación ética<sup>21</sup>.

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, siguiendo las recomendaciones internacionales, el Ministerio de Salud de la Nación y de la CABA recomendaron la evaluación expeditiva de los protocolos de investigación que involucrasen esta temática (llamados a partir de aquí protocolos COVID)<sup>22, 23, 24</sup>. La evaluación de los tiempos en este tipo de protocolos permitiría identificar, en alguna medida, el impacto de esas recomendaciones, e indirectamente el potencial de futuros cambios en la normativa en general.

El objetivo del presente trabajo es describir los tiempos de evaluación ética de los protocolos de investigación en seres humanos de la CABA, y su evolución temporal desde la implementación de PRIISA.BA. Un segundo objetivo es explorar predictores independientes de los tiempos de evaluación, enfatizando los efectos de variables potencialmente modificables, y de la temática COVID.

## 2. Metodología

Se diseñó un estudio observacional en el cual se incluyeron todos los registros de protocolos de investigación desde el 01/01/2020 al 30/09/2021. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Pedro de Elizalde (número 5756, fecha de aprobación 21/09/2021).

### Recolección de datos

El uso de PRIISA.BA es obligatorio para todos los CEI acreditados en la CABA desde el 1 de enero de 2020. El sistema genera una base de datos que contiene información sobre el investigador principal (profesión y especialidad), sobre el protocolo (título, tipo de estudio -observacional o de intervención-, tipo de intervenciones -fármacos, dispositivos, ambos-, el financiamiento), sobre el dictamen (aprobado o rechazado), el nivel de riesgo asignado por el CEI (sin riesgo, riesgo mínimo o riesgo mayor), el número de centros del estudio, y las fechas en las que el proceso cambió de estado dentro del sistema de gestión<sup>25</sup>. De acuerdo a la legislación vigente en la CABA, los estudios sin riesgo son aquellos en los cuales no se realiza ninguna intervención ni modificación sobre los participantes, y en los cuales éstos no pueden ser identificados; los estudios de riesgo mínimo son aquellos en los que el riesgo es similar al de la práctica médica de rutina; y los de riesgo mayor son los estudios en los que el riesgo de afectar a los participantes son significativos o en los que la magnitud del daño puede ser significativo<sup>26</sup>. Además, a partir de los títulos de los protocolos, se identificaron a los que involucraban participantes con infección por SARS-CoV-2 versus otros temas. Para el presente estudio se incluyeron todos los registros enviados a través del sistema para su evaluación ética durante el período de estudio.

19 Mascette AM y cols., *op.cit.*

20 Rosé CD. "Local vs central institutional review boards for multicenter studies". *JAMA*. 2003;290(16):2126. doi: 10.1001/jama.290.16.2126-a

21 Mariani J y cols.

22 Comité Central de Ética en Investigación. COVID-19: Información y recomendaciones para CEI [Publicación en línea]. [https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/informacion\\_y\\_recomendacion\\_para\\_ceis.pdf](https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/informacion_y_recomendacion_para_ceis.pdf) [Consulta: 14/04/2022]

23 Organización Panamericana de la Salud (OPS). Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19) [Publicación en línea]. <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-03/orientacion-etica-covid-19-vf.pdf> [Consulta: 14/04/2022]

24 Ministerio de Salud de la Nación. Pautas éticas y operativas para la evaluación ética acelerada de investigaciones en seres humanos relacionadas con el COVID-19 [Publicación en línea]. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/335000-339999/337359/norma.htm> [Consulta: 14/04/2022]

25 Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Resolución RESOL-2019-1533-GCABA-MSGC - "Guía para la categorización de riesgo en investigaciones en salud" [Publicación en línea]. <https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/if-2019-19524610-gcaba-dgdiydp.pdf> [Consulta: 10/04/2022]

26 Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Resolución RESOL-2019-1533-GCABA-MSGC, *op.cit.*

Los datos de PRIISA.BA se complementaron con la información sobre los CEI disponible públicamente (número de miembros, y dependencia -públicos versus privados)<sup>27</sup>. Por normativa, los CEI deben estar conformados por, al menos, 5 miembros titulares y 2 suplentes, con una composición multidisciplinaria, y balanceada en edad, sexo y formación científica y no científica<sup>28</sup>.

### Puntos finales

La variable de interés primario fue el tiempo desde el envío al CEI hasta el dictamen final (de aprobación o rechazo) (TDF), expresado en días. Para calcularlo se restó la fecha del envío a la fecha del dictamen.

El punto final de interés secundario fue el tiempo desde el envío al CEI hasta la primera observación o solicitud de modificaciones por parte del CEI (TPO), también expresado en días. Para calcularlo se restó la fecha del envío a la fecha de la primera observación. Este punto final solo estuvo disponible para aquellos protocolos en los que el CEI realizó observaciones o pedidos de cambio al proyecto inicialmente enviado.

### Análisis estadístico

Los datos continuos están expresados como medianas y rangos intercuartiles (RIQ) o como medias y desvíos estándar (DE), y las variables categóricas como números enteros y porcentajes.

La evaluación de las tendencias en el tiempo de los TDF y TPO se realizó utilizando modelos de regresión binomiales negativos, con los meses como variable independiente y los TDF y TPO como dependientes. Se seleccionaron estos modelos, en lugar de modelos de regresión de Poisson, debido a que los TDF y TPO tuvieron una distribución con sobredispersión<sup>29</sup>. La presencia de sobredispersión se evaluó con el test

descrito por Cameron y Trivedi<sup>30</sup>. Estos análisis fueron repetidos para protocolos COVID y no COVID por separado, debido a que las recomendaciones para la evaluación expeditiva de los primeros, a partir de marzo de 2020, podrían afectar los resultados, y para evaluar si las tendencias fueron diferentes entre ambos tipos de protocolos, se agregó un término de interacción (trimestre\*tipo de protocolo) al modelo de regresión binomial negativo. El tiempo desde la implementación de PRIISA.BA está expresado en trimestres para simplificar la presentación.

La asociación univariada entre los TDF y TPO y las características de los protocolos y de los CEI, se evaluó dividiendo ambos tiempos en cuartiles. La asociación entre los cuartiles de los tiempos y las características de los estudios y de los CEI se evaluó utilizando la prueba de Kruskal-Wallis para las variables continuas, y con la prueba de Chi<sup>2</sup> o la prueba exacta de Fisher en el caso de variables categóricas, según correspondiera. Además, se comparó el TDF entre aquellos protocolos con y sin observaciones utilizando el test U de Mann-Whitney.

Para identificar predictores independientes de los tiempos, se construyeron modelos de regresión binomiales negativos multivariados, utilizando el tiempo en días como variable dependiente y las variables con asociación significativa univariada como variables independientes. Los resultados de estos análisis se presentan como razón de tasas de incidencia (RTI), con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La RTI se interpreta como el cambio porcentual en la variable dependiente asociado al cambio en una unidad en la variable independiente (por ejemplo, un RTI de 0.80 indica una reducción del 20% en el valor de la variable dependiente cuando la variable independiente aumenta una unidad -o pasa al mayor valor, en caso de variables dicotómicas).

Los análisis son a dos colas y un valor de  $p < 0.05$  se consideró como estadísticamente significativo.

27 Comité Central de Ética en Investigación. Listado de CEI Públicos Acreditados/Listado de CEI Privados Acreditados, *op.cit.*

28 Ministerio de Salud de la Nación. Guía para Investigaciones con Seres Humanos, *op.cit.*

29 Green JA. "Too many zeros and/or highly skewed? A tutorial on modelling health behaviour as count data with Poisson and negative binomial regression". *Health Psychology and Behavioral Medicine*. 2021; 9: 436-455. doi: 10.1080/21642850.2021.1920416

30 Cameron AC y col. "Regression-based Tests for Overdispersion in the Poisson Model". *Journal of Econometrics*. 1990; 46: 347-364.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R versión 4.1.3 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

### 3. Resultados

#### Características generales, tiempos y tendencias temporales

Durante el período de estudio fueron evaluados 2781 protocolos de estudios en los 62 CEI de la CABA, y todos fueron incluidos en el análisis. El 48.0% fueron estudios de intervención, y en la mayoría de los casos (90.8%) se trató de intervenciones farmacológicas. El 47.2% de los estudios tenía financiamiento, 28.3% fueron protocolos COVID, el dictamen fue favorable para la mayoría (solo el 1.1% fue rechazado), y en el 54.6% se trató de estudios realizados en más de un centro. El 42.4% de los protocolos fue categorizado como de riesgo mayor por el CEI, mientras que el 39.3% y el 18.3% fueron clasificados como de riesgo mínimo y sin riesgo, respectivamente. La mayoría de los protocolos fueron evaluados en CEI privados (75.6%), en el 73.0% fueron evaluados por CEI con más de 10 miembros, y en el 74.6% de los casos el CEI realizó observaciones o solicitó modificaciones. El TDF fue de 29.11 (RIQ 11.29 a 63.35) días, y el TPO fue de 8.92 (RIQ 2.05 a 18.18) días (Tabla 1). En el 27.1% de los casos el TDF fue mayor a 60 días. El TDF fue de 37.90 (RIQ 16.63 a 74.90) días, y de 11.96 (RIQ 5.17 a 26.99) días, en los protocolos con y sin observaciones, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

El TDF se redujo significativamente durante el período de estudio, desde una mediana de 51.62 (RIQ 20.20 a 109.33) días, en el primer trimestre a 14.00 (RIQ 6.76 a 32.63) días en el séptimo trimestre ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2, Figura 1). La disminución del TDF fue más marcada en los protocolos no COVID que en los COVID ( $p$  de interacción = 0.005) (Tabla 2, Figura 2). Hubo una disminución significativa en el TPO, desde 10.75 (RIQ 1.88 a 24.14) días durante el primer trimestre a 4.73 (RIQ 1.04 a 12.91) días en el séptimo trimestre ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2, Figura 1). Esta disminución fue evidente en protocolos no COVID, sin diferencias significativas en los protocolos COVID ( $p$  de interacción = 0.017) (Tabla 2, Figura 2).

Figura 1: Tendencia de los tiempos al dictamen final y a la primera observación durante el periodo de estudio.

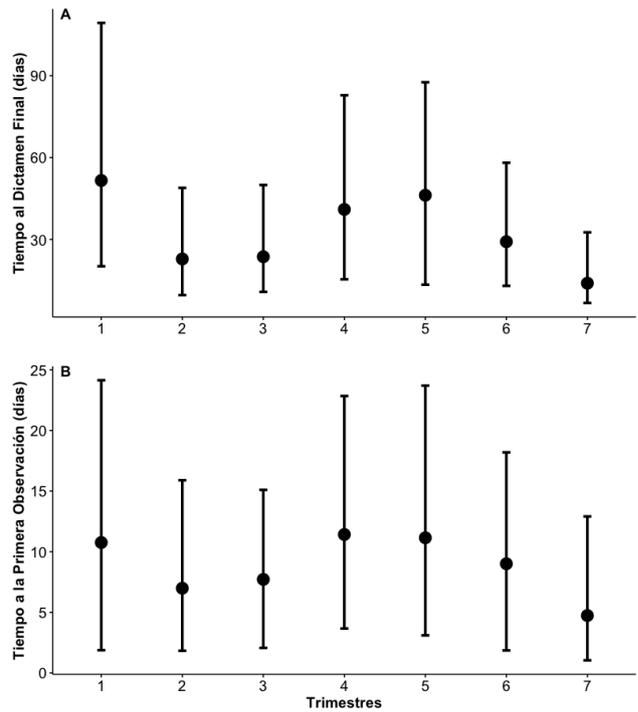


Figura 2: Tendencia de los tiempos al dictamen final y a la primera observación, por tipo de estudio, durante el periodo de estudio.

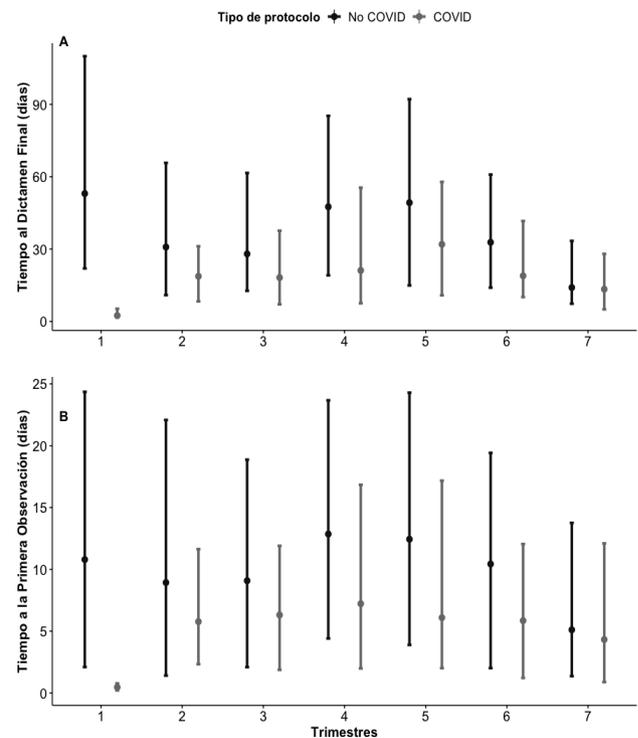


Tabla 1: Distribución de las características de los protocolos y los Comité de Ética que evaluaron los estudios.

	Cuartiles del Tiempo al Dictamen Final					Valor de p
	Todos	Primero	Segundo	Tercero	Cuarto	
<b>N</b>	2781	695	695	695	696	
<b>Tipo de estudio, n (%)</b>						<0.001
Intervención	1334 (48.0)	391 (56.3)	310 (44.6)	293 (42.2)	340 (48.9)	
Observacional	1447 (52.0)	304 (43.7)	385 (55.4)	402 (57.8)	356 (51.1)	
<b>Tipo de intervención, (%)</b>						0.110
Drogas	1150 (90.8)	354 (93.4)	262 (89.1)	247 (89.2)	287 (90.8)	
Dispositivos	38 (3.0)	9 (2.4)	6 (2.0)	10 (3.6)	13 (4.1)	
Ambos	78 (6.2)	16 (4.2)	26 (8.8)	20 (7.2)	16 (5.1)	
<b>Con financiamiento, n (%)</b>	1310 (47.2)	378 (54.4)	300 (43.2)	302 (43.5)	330 (47.6)	<0.001
<b>Estudios COVID, n (%)</b>	786 (28.3)	260 (37.4)	256 (36.8)	182 (26.2)	88 (12.6)	<0.001
<b>Profesión del IP, n (%)</b>						0.255
Médico	2496 (89.8)	635 (91.4)	613 (88.2)	626 (90.2)	622 (89.4)	
Otro	284 (10.2)	60 (8.6)	82 (11.8)	68 (9.8)	74 (10.6)	
<b>Rechazado, n (%)</b>	30 (1.1)	5 (0.7)	8 (1.2)	9 (1.3)	8 (1.1)	0.750
<b>Número de centros, media (DE)</b>	2.44 (2.1)	2.88 (2.4)	2.43 (2.2)	2.27 (2.0)	2.16 (1.8)	<0.001
<b>Multicéntricos, n (%)</b>	1519 (54.6)	354 (50.9)	393 (56.5)	398 (57.3)	374 (53.7)	0.071
<b>Riesgo asignado, n (%)</b>						<0.001
Riesgo mayor	1179 (42.4)	358 (51.5)	268 (38.6)	251 (36.1)	302 (43.4)	
Riesgo mínimo	1094 (39.3)	196 (28.2)	281 (40.4)	325 (46.8)	292 (42.0)	
Sin riesgo	508 (18.3)	141 (20.3)	146 (21.0)	119 (17.1)	102 (14.7)	
<b>Tipo de CEI, n (%)</b>						0.047
Privado	2102 (75.6)	533 (76.7)	502 (72.2)	521 (75.0)	546 (78.4)	
Público	679 (24.4)	162 (23.3)	193 (27.8)	174 (25.0)	150 (21.6)	
<b>CEI con más de 10 miembros, n (%)</b>	2031 (73.0)	562 (80.9)	517 (74.4)	488 (70.2)	464 (66.7)	<0.001
<b>Se realizó observación, n (%)</b>	2075 (74.6)	350 (50.4)	499 (71.8)	604 (86.9)	622 (89.4)	<0.001
<b>Tiempo al dictamen final, mediana (RIQ)</b>	29.11 (11.29 – 63.35)	5.97 (2.84 – 7.95)	18.96 (14.66 – 23.29)	43.80 (36.12 – 53.41)	101.35 (78.94 – 144.12)	-
<b>Tiempo a la primera observación, mediana (RIQ)</b>	8.92 (2.05 – 18.18)	1.02 (0.30 – 2.84)	6.18 (1.83 – 11.08)	12.11 (5.93 – 20.90)	17.27 (8.93 – 36.61)	<0.001
<b>Tiempo al dictamen final &gt;60 días, n (%)</b>	753 (27.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	57 (8.2)	696 (100)	<0.001

RIQ, rango intercuartilo; DS, desvío estándar.

Tabla 2: Tendencia de los tiempos durante el período de estudio, globalmente y por tipo de estudio.

Tiempo al Dictamen Final, mediana (RIQ)						
Trimestres	Todos	Valor de p	COVID	Valor de p	No COVID	Valor de p
1	51.62 (20.2 - 109.33)	<0.001	2.45 (1.7 - 5.26)	0.047	53.03 (21.98 - 109.98)	<0.001*
2	22.87 (9.64 - 48.92)		18.73 (8.32 - 31.17)		30.86 (10.92 - 65.75)	
3	23.7 (10.82 - 49.96)		18.19 (7.09 - 37.6)		28.01 (12.71 - 61.57)	
4	41.03 (15.43 - 82.84)		21.15 (7.54 - 55.47)		47.54 (19.12 - 85.26)	
5	46.21 (13.45 - 87.59)		31.98 (10.83 - 57.86)		49.25 (14.94 - 92.18)	
6	29.2 (13.03 - 58.11)		18.92 (10.11 - 41.62)		32.81 (14.01 - 60.9)	
7	14 (6.76 - 32.63)		13.38 (5.03 - 28.01)		14.06 (7.34 - 33.4)	

Tiempo a la Primera Observación, mediana (RIQ)						
Trimestres	Todos	Valor de p	COVID	Valor de p	No COVID	Valor de p
1	10.75 (1.88 - 24.14)	<0.001	0.46 (0.21 - 0.77)	0.391	10.79 (2.09 - 24.36)	0.001**
2	6.98 (1.83 - 15.89)		5.77 (2.33 - 11.63)		8.93 (1.4 - 22.08)	
3	7.71 (2.06 - 15.1)		6.31 (1.87 - 11.9)		9.08 (2.09 - 18.87)	
4	11.41 (3.66 - 22.84)		7.22 (1.98 - 16.84)		12.85 (4.41 - 23.67)	
5	11.14 (3.1 - 23.69)		6.09 (2.01 - 17.17)		12.44 (3.89 - 24.29)	
6	9.01 (1.86 - 18.19)		5.85 (1.21 - 12.05)		10.43 (2.01 - 19.42)	
7	4.73 (1.04 - 12.91)		4.32 (0.88 - 12.1)		5.11 (1.36 - 13.76)	

RIQ: rango intercuartilo.

\*p de interacción del trimestre por el tipo de estudio = 0.005.

\*\* p de interacción del trimestre por el tipo de estudio = 0.017.

### Predictores de los tiempos de evaluación

En la Tabla 1 se muestran las variables con una asociación univariada con el TDF que fueron incluidas en los modelos de regresión multivariados para evaluar los predictores independientes. Esas mismas variables, excepto la realización de observaciones, fueron incluidas en los modelos de regresión multivariados para evaluar los predictores del TPO.

Se asociaron independientemente a un menor TDF la presencia de financiamiento (RTI 0.82; IC 95% 0.71 a 0.94; p=0.004), la temática COVID (RTI 0.59; IC 95% 0.54 a 0.64; p<0.001), el número de centros en los que se presentó el protocolo (RTI 0.97 por cada centro adicional; IC

95% 0.95 a 0.99; p=0.003) y la evaluación en CEI con más de 10 miembros (RTI 0.82 por cada miembro adicional; IC 95% 0.75 a 0.89; p<0.001) (Tabla 3). Por otra parte, la realización de observaciones o la solicitud de modificaciones al protocolo se asoció a mayor TDF (RTI 2.20; IC 95% 2.02 a 2.40; p<0.001).

Respecto al TPO, se asociaron de manera independiente a un menor valor la temática COVID (RTI 0.58; IC 95% 0.51 a 0.65; p<0.001), la evaluación por un CEI público (RTI 0.61; IC 95% 0.53 a 0.70; p<0.001) y la evaluación en CEI con más de 10 miembros (RTI 0.70; IC 95% 0.62 a 0.79; p<0.001) (Tabla 3).

**Tabla 3: Modelos de regresión multivariados de predictores del tiempo al dictamen final y a la primera observación.**

	Razón de tasas de incidencia (IC 95%)	valor de p
<b>Tiempo al Dictamen Final</b>		
<b>Tipo de estudio</b>		
Intervención	Ref.	
Observacional	0.99 (0.85 - 1.15)	0.842
<b>Con financiamiento</b>	0.81 (0.71 - 0.93)	0.003
<b>Estudios COVID</b>	0.59 (0.54 - 0.65)	<0.001
<b>Número de centros</b>	0.97 (0.95 - 0.99)	0.002
<b>Riesgo asignado</b>		
Riesgo Mayor	Ref.	-
Riesgo mínimo	1.11 (0.95 - 1.31)	0.200
Sin riesgo	0.84 (0.69 - 1.01)	0.068
<b>Tipo de CEI</b>		0.394
Privado	Ref.	
Público	0.96 (0.87 - 1.06)	
<b>Número de miembros del CEI</b>	0.94 (0.92 - 0.95)	<0.001
<b>Se realizó observación</b>	2.22 (2.03 - 2.42)	<0.001
<b>Tiempo a la Primera Observación</b>		
<b>Tipo de estudio</b>		
Intervención	Ref.	-
Observacional	1.15 (0.93 - 1.42)	0.201
<b>Con financiamiento</b>	0.82 (0.68 - 0.99)	0.042
<b>Estudios COVID</b>	0.59 (0.52 - 0.67)	<0.001
<b>Número de centros</b>	0.98 (0.95 - 1.01)	0.127
<b>Riesgo asignado</b>		
Riesgo Mayor	Ref.	-
Riesgo mínimo	1.19 (0.94 - 1.5)	0.149
Sin riesgo	1.12 (0.86 - 1.48)	0.402
<b>Tipo de CEI</b>		
Privado	Ref.	-
Público	0.64 (0.56 - 0.73)	<0.001
<b>Número de miembros del CEI</b>	0.88 (0.86 - 0.91)	<0.001

#### 4. Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la mediana del TDF para los protocolos evaluados en los CEI de la CABA entre enero de 2020 y septiembre de 2021 estuvo dentro de los valores recomendados. Sin

embargo, el 27.1% aún tuvo una demora mayor a los 60 días<sup>31</sup>. Además, se observó una tendencia a menores tiempos durante el período del estudio, con una reduc-

31 Mascette AM y cols., *op.cit.*

ción tras el primer trimestre. Finalmente, identificamos variables del protocolo y de los CEI asociadas independientemente con los tiempos.

Se ha reportado que el uso de sistemas de gestión documental electrónica permite mejorar la eficiencia del proceso de evaluación ética<sup>32, 33</sup>. En un estudio previo, utilizando una muestra de CEI de la CABA, documentamos un incremento en el TDF durante los primeros 3 meses tras la implementación de PRIISA.BA con una reducción subsiguiente a niveles pre-implementación<sup>34</sup>. En el presente estudio, utilizando los datos de todos los CEI y un período de observación más prolongado, documentamos una reducción de los tiempos (tanto TDF como TPO) desde la implementación de la plataforma. Además, esta tendencia temporal fue independiente de la temática COVID de los protocolos, que podría haber afectado los resultados debido a las recomendaciones de evaluación expeditiva<sup>35, 36, 37</sup>. La utilización continua de PRIISA.BA por investigadores y CEI, y el entrenamiento por el uso (curva de aprendizaje) podrían haber causado estas tendencias. Sin embargo, debido a que los datos del presente estudio no permiten explorar los motivos de las tendencias, esta explicación debe considerarse especulativa.

En el presente estudio se identificaron algunos predictores independientes de los tiempos. La presentación en más de un CEI y el financiamiento se asociaron a menor TDF, lo cual podría indicar que se trató de protocolos presentados por investigadores con mayor entrenamiento en la presentación de estudios. Consistentemente con esta hipótesis, se ha reportado que la experiencia en la escritura del protocolo y en la presentación al CEI

son predictores de menores tiempos de evaluación<sup>38</sup>. La asociación entre el número de miembros del CEI y menores tiempos, podría estar relacionado con la capacidad de respuesta del comité, constituyendo un potencial espacio de intervención<sup>39</sup>. Por otra parte, la realización de observaciones por el CEI se asoció a un aumento del TDF a más del doble. Este dato, junto con el hallazgo de que los TPO representan el 30,6% del tiempo total de evaluación (y el 23,5% del tiempo total entre los protocolos que tuvieron observaciones por el CEI, datos disponibles a solicitud), podría evidenciar que gran parte del TDF dependa de las demoras en las respuestas a las observaciones/solicitud de cambios. Otros estudios, utilizando tiempos detallados del proceso describieron que hasta el 80% del tiempo total de evaluación se debe a demoras de los investigadores para responder las solicitudes de cambios<sup>40</sup>. Se han desarrollado estrategias para reducir el TDF interviniendo sobre este componente de las demoras (asesorías previas al envío para reducir las observaciones, comité "en tiempo real" con modificación de los protocolos durante la sesión para obtener la aprobación al finalizar las reuniones, entre otras)<sup>41, 42</sup>.

La asociación entre protocolos COVID y los tiempos es probablemente la consecuencia de las recomendaciones respecto a la evaluación expeditiva de este tipo de estudios, y si bien, representa una situación excepcional podría expresar el potencial impacto positivo de la ampliación de la modificación de las normativas haciéndola extensiva a otras situaciones<sup>43, 44, 45, 46</sup>.

32 He S y cols. "A domain analysis model for eIRB systems: addressing the weak link in clinical research informatics". *Journal of Biomedical Informatics*. 2014; 52: 121-129. doi: 10.1016/j.jbi.2014.05.003

33 Murray A y cols. "Reducing the Single IRB Burden: Streamlining Electronic IRB Systems". *AJOB Empirical Bioethics*. 2021; 12: 33-40. doi: 10.1080/23294515.2020.1818877

34 Mariani J y cols.

35 Comité Central de Ética en Investigación. COVID-19: Información y recomendaciones para CEI, *op.cit.*

36 Organización Panamericana de la Salud (OPS). Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19), *op.cit.*

37 Ministerio de Salud de la Nación. Pautas éticas y operativas para la evaluación ética acelerada de investigaciones en seres humanos relacionadas con el COVID-19, *op.cit.*

38 Rodriguez E y cols. "Facilitating Timely Institutional Review Board Review: Common Issues and Recommendations". *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2021; 16: 255-262. doi: 10.1177/15562646211009680

39 Shoenbill K y cols. "IRB Process Improvements: A Machine Learning Analysis". *Journal of Clinical and Translational Science*. 2017; 1: 176-183. doi: 10.1017/cts.2016.25

40 Hall DE y cols. "Time required for institutional review board review at one Veterans Affairs medical center". *JAMA Surgery*. 2015; 150: 103-9. doi: 10.1001/jamasurg.2014.956

41 Abedin Z, *op.cit.*

42 Spelley R, *op.cit.*

43 Greene SM, *op.cit.*

44 Comité Central de Ética en Investigación. COVID-19: Información y recomendaciones para CEI.

45 Organización Panamericana de la Salud (OPS). Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19).

46 Ministerio de Salud de la Nación. Pautas éticas y operativas para la evaluación ética acelerada de investigaciones en seres humanos relacionadas con el COVID-19.

Se ha identificado a la demora en el proceso de evaluación ética como un indicador relevante debido a que es percibido como una sobrecarga de trabajo, un costo económico importante, desalienta a investigadores, y podría retrasar el inicio de investigaciones que responden preguntas oportunas y demorar sus resultados, sin mejorar la protección de los participantes en los estudios<sup>47, 48, 49</sup>. Si bien es difícil establecer un límite de tiempo de evaluación apropiado, la legislación local de CABA establece 30 días como plazo para la emisión del primer dictamen, y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre de los Estados Unidos (NHLBI, por su siglas en inglés) sugirió que el 90% de los protocolos deberían ser evaluados en menos de 60 días<sup>50, 51</sup>. Aunque existen diferencias entre la normativas de nuestro país, podría ser un punto de partida para establecer objetivos de tiempos a lograr. Además, se han sugerido estrategias para reducirlos que involucran a investigadores, CEI, patrocinadores y a políticas de evaluación ética (los tiempos significativamente menores en los protocolos COVID son un ejemplo de lo que podría lograrse con cambios en las políticas de evaluación)<sup>52, 53, 54, 55, 56</sup>.

El TPO fue más breve en CEI públicos, sin diferencias significativas en el TDF. Este hallazgo debe ser explorado con otras metodologías que permitan dilucidar sus mecanismos.

En este contexto, PRIISA.BA permite monitorear los tiempos, y podría ser un indicador para evaluar intervenciones orientadas a mejorar la eficiencia del proceso<sup>57</sup>. Incluso, la incorporación de los indicadores medidos automáticamente en el sistema podría mejorar los procesos<sup>58</sup>.

47 Silberman G, *op.cit.*

48 Gold JL, *op.cit.*

49 Greene SM.

50 Mascette AM, *op.cit.*

51 Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Decreto 58/11, *op.cit.*

52 Gold JL.

53 Greene SM.

54 Abedin Z.

55 Spellecy R.

56 Ministerio de Salud de la Nación. Pautas éticas y operativas para la evaluación ética acelerada de investigaciones en seres humanos relacionadas con el COVID-19.

57 Mariani J y cols.

58 Murray A, *op.cit.*

Los resultados del presente estudio deben interpretarse en el contexto de sus limitaciones. Si bien se incluyeron un gran número de protocolos durante un período prolongado de tiempo, y en una elevada cantidad de CEI, el análisis estuvo limitado a la CABA por lo que es posible que los resultados no sean directamente trasladables a otras jurisdicciones. Además, los datos disponibles estuvieron limitados a las variables aportadas por PRIISA.BA y las características de los CEI. Otros estudios con métodos diferentes son necesarios para evaluar los componentes de los tiempos (tiempo en responder por parte de los investigadores, tiempo en evaluación de la nueva versión por parte de los CEI) para identificar más precisamente oportunidades de mejora y diseñar intervenciones específicas. Además, la evaluación de los predictores de los tiempos estuvo limitada a los datos disponibles. Por otra parte, es importante destacar que nuestra aproximación a la eficiencia se limitó a los tiempos, no tenemos datos sobre las observaciones y sobre el impacto de éstas sobre la protección, el bienestar y el respeto de la autonomía de los participantes de los estudios, una dimensión que debería ser considerada para evaluar la calidad del proceso de evaluación ética<sup>59</sup>. Sería importante, abordar la eficiencia del proceso incorporando la calidad de la revisión ética como dimensión de análisis, ya que podría resultar reduccionista evaluar un proceso complejo de sólo utilizando los tiempos. Ante la diversidad de las poblaciones, los contextos y las instituciones, un mismo protocolo puede requerir tiempos diferentes para una adecuada evaluación ética<sup>60</sup>. También se debe considerar que la mayor parte del estudio se realizó durante la pandemia por COVID-19, que generó múltiples cambios en la dinámica de trabajo de los CEI, circunstancia que podría hacer que los resultados no sean extrapolables a otras situaciones. Finalmente, por la naturaleza del estudio, no es posible obtener conclusiones sobre los motivos de las tendencias de los tiempos de evaluación durante el periodo de la investigación.

En conclusión, nuestro trabajo sugiere que los tiempos del proceso de evaluación ética en la CABA se redujeron

59 Rosé CD, *op.cit.*

60 Rosé CD.

significativamente durante el período de estudio, e identificó que en un 27.1% de los protocolos el retraso podría haber sido excesivo. Además, se identificaron asociaciones entre el número de integrantes de los CEI (más integrantes, menos tiempo) y las observaciones de los CEI al protocolo, la cuales podrían ser pasibles de intervención para intentar acelerar el proceso de evaluación.

### Conflictos de intereses

Ninguno para declarar.

### Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la concepción del diseño, la interpretación de los resultados, aprobaron la versión final del manuscrito y son públicamente responsables de su contenido. El autor de contacto analizó los datos y elaboró el borrador inicial del manuscrito.

### Referencias

- Abedin Z, Teller A, Ruotolo B, Muhammad K, Stiles DF, Ferreira R, Green N. "A personalized Institutional Review Board Liaison Service: Evaluation over its initial 30 months". *International Journal of Academic Medicine*. 2020;6(2):96-102.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMN – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Publicación en línea]. <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> [Consulta: 10/04/2022].
- Cameron AC, Trivedi PK. "Regression-based Tests for Overdispersion in the Poisson Model". *Journal of Econometrics*. 1990; 46: 347-364.
- Comité Central de Ética en Investigación. COVID-19: Información y recomendaciones para CEI [Publicación en línea]. [https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/informacion\\_y\\_recomendacion\\_para\\_ceis.pdf](https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/informacion_y_recomendacion_para_ceis.pdf) [Consulta: 14/04/2022].
- Comité Central de Ética en Investigación. Listado de CEI Públicos Acreditados/Listado de CEI Privados Acreditados [Publicación en línea]. <https://www.buenosaires.gob.ar/salud/docenciaeinvestigacion/investigacion/comite-central-de-etica-en-investigacion> [Consulta: 5/03/2022].
- Dirección de Docencia, Investigación y Desarrollo Profesional del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA.BA) [Publicación en línea]. <https://www.buenosaires.gob.ar/salud/docencia-investigacion-y-desarrollo-profesional/priisaba> [Consulta: 1/04/2022].
- Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Decreto 58/11 [Publicación en línea]. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/decreto58-11-reglamentario-ley-3301.pdf> [Consulta: 10/04/2022].
- Gold JL, Dewa CS. "Institutional review boards and multisite studies in health services research: is there a better way?" *Health Service Research*. 2005;40(1):291-307. doi: 10.1111/j.1475-6773.2005.00354.x.
- Green JA. "Too many zeros and/or highly skewed? A tutorial on modelling health behaviour as count data with Poisson and negative binomial regression". *Health Psychology and Behavioral Medicine*. 2021; 9: 436-455. doi: 10.1080/21642850.2021.1920416.
- Greene SM, Geiger AM. "A review finds that multicenter studies face substantial challenges but strategies exist to achieve Institutional Review Board approval". *Journal of Clinical Epidemiology*. 2006;59(8):784-90. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.11.018.
- Hall DE, Hanusa BH, Stone RA, Ling BS, Arnold RM. "Time required for institutional review board review at one Veterans Affairs medical center". *JAMA Surgery*. 2015; 150: 103-9. doi: 10.1001/jamasurg.2014.956.
- He S, Narus SP, Facelli JC, Lau LM, Botkin JR, Hurdle JF. "A domain analysis model for eIRB systems: addressing the weak link in clinical research informatics". *Journal of Biomedical Informatics*. 2014; 52: 121-129. doi: 10.1016/j.jbi.2014.05.003.
- Lapid MI, Clarke BL, Wright RS. "Institutional Review Boards: What Clinician Researchers Need to Know". *Mayo Clinics Proceedings*. 2019;94(3):515-525. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.01.020.

- Linden JA, Schneider JI, Cotter A, Drexel S, Frosch E, Martin ND, Canavan C, Holtman M, Mitchell PM, Feldman JA. "Variability in Institutional Board Review for a Multisite Assessment of Resident Professionalism". *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2019;14(2):117-125. doi: 10.1177/1556264619831895.
- Mariani J, Garau L, Ferrero F, Vukotich C, Roitman AJ, Serrano CM, Perelis L, Domínguez AG, González Villa Monte G. "Assessment of an electronic system for research ethics committees document management: An observational study". *Accountability in Research*. 2021;1-13. doi: 10.1080/08989621.2021.1960515.
- Mascette AM, Bernard GR, Dimichele D, Goldner JA, Harrington R, Harris PA, Leeds HS, Pearson TA, Ramsey B, Wagner TH. "Are central institutional review boards the solution? The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group's report on optimizing the IRB process". *Academic Medicine*. 2012;87(12):1710-4. doi: 10.1097/ACM.0b013e3182720859.
- Ministerio de Salud de la Nación. Guía para Investigaciones con Seres Humanos [Publicación en línea]. [http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/resolucion\\_1480-2011.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/resolucion_1480-2011.pdf) [Consulta: 10/04/2022].
- Ministerio de Salud de la Nación. Pautas éticas y operativas para la evaluación ética acelerada de investigaciones en seres humanos relacionadas con el COVID-19 [Publicación en línea]. <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/335000-339999/337359/norma.htm> [Consulta: 14/04/2022].
- Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Resolución RESOL-2019-1533-GCABA-MSGC - "Guía para la categorización de riesgo en investigaciones en salud" [Publicación en línea]. <https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/if-2019-19524610-gcaba-dgdiydp.pdf> [Consulta: 10/04/2022].
- Murray A, Pivovarova E, Klitzman R, Stiles DF, Appelbaum P, Lidz CW. "Reducing the Single IRB Burden: Streamlining Electronic IRB Systems". *AJOB Empirical Bioethics*. 2021; 12: 33-40. doi: 10.1080/23294515.2020.1818877.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Orientación ética sobre cuestiones planteadas por la pandemia del nuevo coronavirus (COVID-19) [Publicación en línea]. <https://www.paho.org/sites/default/files/2020-03/orientacion-etica-covid-19-vf.pdf> [Consulta: 14/04/2022].
- Patel DI, Stevens KR, Puga F. "Variations in institutional review board approval in the implementation of an improvement research study". *Nursing Research and Practice*. 2013;2013:548591. doi: 10.1155/2013/548591.
- Rodríguez E, Pahlevan-Lbrekic C, Larson EL. "Facilitating Timely Institutional Review Board Review: Common Issues and Recommendations". *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2021; 16: 255-262. doi: 10.1177/15562646211009680.
- Rosé CD. "Local vs central institutional review boards for multicenter studies". *JAMA*. 2003;290(16):2126. doi: 10.1001/jama.290.16.2126-a.
- Shoenbill K, Song Y, Cobb NL, Drezner MK, Mendonca EA. "IRB Process Improvements: A Machine Learning Analysis". *Journal of Clinical and Translational Science*. 2017; 1: 176-183. doi: 10.1017/cts.2016.25.
- Silberman G, Kahn KL. "Burdens on research imposed by institutional review boards: the state of the evidence and its implications for regulatory reform". *Milbank Quarterly*. 2011;89(4):599-627. doi: 10.1111/j.1468-0009.2011.00644.x.
- Spelley R, Eve AM, Connors ER, Shaker R, Clark DC. "The Real-Time IRB: A Collaborative Innovation to Decrease IRB Review Time". *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*. 2018;13(4):432-437. doi: 10.1177/1556264618780803.
- Vardeny O, Hernandez AF, Cohen LW, Franklin A, Baqai M, Palmer S, Bierer BE, Cobb N. "Transitioning to the National Institutes of Health single institutional review board model: Piloting the use of the Streamlined, Multi-site, Accelerated Resources for Trials IRB Reliance". *Clinical Trials*. 2019;16(3):290-296. doi: 10.1177/1740774519832911.
- Varley PR, Feske U, Gao S, Stone RA, Zhang S, Monte R, Arnold RM, Hall DE. "Time required to review research protocols at 10 Veterans Affairs Institutional Review Boards". *Journal of Surgery Research*. 2016;204(2):481-489. doi: 10.1016/j.jss.2016.06.004.