



PERÚ

**Ministerio
de Salud**

**Instituto Nacional
de Salud**

Aspectos Éticos, Legales y Metodológicos de los Ensayos Clínicos para su Uso por los Comités de Ética



Lima, 2010

MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ

MINISTRO

Dr. Óscar Ugarte Ubillúz

VICEMINISTRO

Dr. Elías Melitón Arce Rodríguez

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

JEFE

Dr. César Cabezas Sánchez

SUBJEFE

Dr. Luis Santa María Juárez

OFICINA GENERAL DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA

Dr. Martín Yagui Moscoso

CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Director General

Dr. Pedro Valencia Vásquez

CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD

Director General

Q.F. Rubén Tabuchi Matsumoto

CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Director General

Dr. Alberto Vera Valle

CENTRO NACIONAL DE SALUD INTERCULTURAL

Director General

Dr. Oswaldo Salaverry García

CENTRO NACIONAL DE ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN

Director General

Dr. Wilfredo Salinas Castro

CENTRO NACIONAL DE SALUD OCUPACIONAL Y PROTECCIÓN DEL AMBIENTE PARA LA SALUD

Directora General

Dra. María del Carmen Gaztañaga Ruiz

COMITÉ EDITOR

PRESIDENTE

Dr. César Cabezas Sánchez

MIEMBROS

Dr. Pedro Álvarez Falconí
Q.F. Rosario Belleza Zamora

Dr. Zuño Burstein Alva

Dr. Walter Curioso Vilchez

Dr. Alfredo Guillén Oneeglio

Dr. Claudio Lanata de las Casas

Dr. Percy Mayta Tristán

Dr. Edward Mezones Holguín

Dr. Jaime Miranda Montero

Ing. Francisco Quispe Álvarez

Dr. Sergio Recuenco Cabrera

Mg. Graciela Rengifo García

Dr. Oswaldo Salaverry García

Dra. Lely Solari Zerpa

Dr. Alonso Soto Tarazona

Dr. Javier Vargas Herrera

Asistente Editorial

Mg. Carolina Tarqui Mamani

Corrector de Estilo

Lic. Daniel Cárdenas Rojas



PERÚ

**Ministerio
de Salud**

**Instituto Nacional
de Salud**

Aspectos Éticos, Legales y Metodológicos de los Ensayos Clínicos para su Uso por los Comités de Ética



Lima, 2010

Catalogación hecha por el Centro de Información y Documentación Científica del INS

Instituto Nacional de Salud (Perú)

Aspectos éticos, legales y metodológicos de los ensayos clínicos para su uso por los Comités de Ética. / Elaborado por Susy Olave Quispe, Duilio Fuentes Delgado, Gabriela Minaya Martínez, Rosa Surco Ibarra, Martín Yagui Moscoso y Manuel Espinoza Silva.
– Lima: Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud; 2010.

92 p.: 14,5 x 20,5 cm.

1. ENSAYOS CLÍNICOS/Legislación & jurisprudencia 2. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA 3.COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN 5.PERÚ

- I. Olave Quispe, Susy
- II. Fuentes Delgado, Duilio
- III. Minaya Martínez, Gabriela
- IV. Surco Ibarra, Rosa
- V. Yagui Moscoso, Martín
- VI. Espinoza Silva, Manuel
- VII. Instituto Nacional de Salud (Perú)
- VIII. Perú. Ministerio de Salud

ISBN: 978-9972-857-77-5.

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N.º 2010-08706.

© Ministerio de Salud, 2010
Av. Salaverry cuadra 8 s/n, Jesús María, Lima, Perú
Teléfono: (511) 431-0410
Página Web: www.minsa.gob.pe

© Instituto Nacional de Salud, 2010
Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú
Teléfono: (511) 617-6200 Fax : (511) 617-6244
Correo electrónico: postmaster@ins.gob.pe
Página Web: www.ins.gob.pe

La versión electrónica de este documento se encuentra disponible en forma gratuita en www.ins.gob.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial siempre y cuando se cite la fuente.

Forma de citación sugerida:

Olave S, Fuentes D, Minaya G, Surco R, Yagui M, Espinoza M. Aspectos éticos, legales y metodológicos de los ensayos clínicos para su uso por los Comités de Ética.. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2010.

ÍNDICE

Presentación	5
I. Introducción.....	9
II. Proceso de elaboración y validación.....	11
III. Terminología.....	14
IV. Instrucciones de uso	26
V. La Guía	33
VI. Bibliografía	44
VII. Anexos	46
1. Código de Nüremberg.....	46
2. Declaración de Helsinki -versión 2008-.....	47
3. Informe Belmont.....	55
4. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos 2005	72
5. Direcciones electrónicas de interés	87
Autores	89
Agradecimientos.....	91

PRESENTACIÓN

Dra. María Casado

*Directora del Observatorio de Bioética y Derecho
Titular de la Cátedra UNESCO de Bioética de la Universidad de Barcelona
Parque Científico Universidad de Barcelona*

La *Guía de aspectos éticos, metodológicos y legales en la evaluación de ensayos clínicos en el Perú*, que aquí se presenta, constituye un valioso ejemplo de trabajo de alto contenido bioético que, orientado a la protección de los derechos de las personas que participan en investigación, propugna un modelo a seguir al momento de evaluar la investigación en seres humanos.

La historia ha demostrado reiteradamente la necesidad de establecer pautas éticas, y a la vez jurídicamente vinculantes, para que el desarrollo de la investigación transcurra sin menoscabo de los derechos de los participantes. Por ello, los primeros textos de referencia en bioética se refieren a la ética de la investigación y se orientan a la protección de los sujetos frente a la vulneración o el abuso. La valoración de las consecuencias de la investigación, el balance riesgo/beneficio referido a los sujetos participantes, pero también al conjunto de la sociedad, es una obligación no sólo moral, sino reconocida en los textos internacionales y nacionales de protección de los derechos humanos, los códigos deontológicos y los de buena práctica profesional. La conveniencia de crear comités y de establecer normas vinculantes -ética y científicamente rigurosas- es una cuestión que cuenta con un consenso generalizado. Es así en el ámbito internacional y así, también, ha sido acogido por las legislaciones de las más diversas geografías, ya que la realidad del mundo globalizado requiere de estas pautas comunes.

Precisamente esta *Guía* trata de participar en este proceso colaborando con la articulación de mecanismos de garantías que protejan los derechos de los sujetos implicados en la investigación al mismo tiempo que resulten



compatibles con el ejercicio de la libertad investigadora; tensión ante la cual el principio de justicia adquiere relevancia especial. La pauta que suministra esta *Guía*, resulta aplicable a cualquier ensayo clínico ya que se encamina a orientar la evaluación de los aspectos metodológicos, éticos y legales subyacentes; todas estas cuestiones son las que deben ser analizadas cuidadosamente por los comités de ética para la investigación y que constituyen precisamente la razón de ser de su existencia. El análisis ético que compete al comité -que ha de tener una composición multidisciplinar, plural e independiente- debe ser realizado por todos y cada uno de sus miembros, asegurando el respeto a los derechos humanos y a los principios y normas éticas, especialmente aquellos que atañen al balance riesgo/beneficio, al consentimiento informado y a las cuestiones de equidad. Dicho análisis debe ser realizado *a priori* y conlleva también el seguimiento posterior de aquellos estudios que se autorizan. El primer paso en esta evaluación es asegurar que el procedimiento metodológico propuesto resulte científicamente adecuado y correcto; a continuación, la evaluación se orienta a tomar en cuenta si se han tenido en consideración los principios y valores éticos que afirman el respeto de los derechos de los sujetos que participan de la investigación. Para ello, los miembros de los comités requieren de una adecuada formación que permita identificar esos valores, principios y derechos estando en condiciones de detectar cuando pueden resultar vulnerados. No es necesario insistir en que tal tarea exceda la mera evaluación, de los impresos del llamado consentimiento informado, así como también va más allá de la aplicación automatizada de los clásicos “principios bioéticos”. Se requiere que los miembros de los comités de ética posean una especial sensibilidad respecto a los derechos humanos, así como conocimiento real de las condiciones contextuales en que la investigación se llevará a cabo.

El propósito de evaluar los aspectos éticos de la investigación es contribuir a salvaguardar la dignidad y los derechos de todos los(as) participantes actuales y potenciales de la investigación, velando por su seguridad y bienestar. Así como establecen los textos internacionales*,

* Por ejemplo, la Declaración de Helsinki, Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18.^a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29.^a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35.^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41.^a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48.^a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, 52.^a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación del Pá-



la investigación no debe primar sobre los derechos e intereses de los participantes, ni sobre su salud. Además, como ya se ha mencionado, los comités deben tomar en consideración el principio de la justicia de forma muy especial; eso significa qué beneficios e inconvenientes de la investigación deben ser equitativamente soportados y distribuidos en la sociedad, valorando las circunstancias de edad, sexo, estado económico, cultura, vulnerabilidad, etc.

La *Guía* tiene notables méritos entre los cuales destaca la forma en que se ha procedido para su elaboración. En primer lugar se llevó a cabo el ineludible análisis y revisión crítica de los grandes textos fundamentos de la bioética, en especial de aquellos que directamente se refieren a la ética en los ensayos clínicos, tales como el Código de Nüremberg, la Declaración de Helsinki en sus diversas versiones, el Informe Belmont, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO de 2005, los documentos de Buenas Prácticas Clínicas, tales como el Documento de las Américas, la Declaración de la Red Latinoamericana de Ética y Medicamentos, Buenos Aires 2008, así como la regulación nacional contenida en el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú Decreto Supremo N.º 017-2006-SA con la Modificatoria del Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú Decreto Supremo N.º 006-2007-SA y la Ley que establece los Derechos de los Usuarios de los Servicios de Salud Ley N.º 29414. Tras esta fase de análisis comparativo, se elaboraron diversos borradores que implicaron una adaptación transcultural de los ítems de las normativas y pautas existentes en otros lugares, hasta llegar a contar con un cuerpo propio, nuevo y debidamente adaptado a la realidad del lugar en que se habrá de aplicar la *Guía*. A tal fin, se realizó un nuevo cotejo y un análisis contextualizado contando con las opiniones de expertos nacionales e internacionales así como de los Comités de Ética en Investigación seleccionados.

Con la *Guía* se pretende alcanzar un estándar nacional en la evaluación de ensayos clínicos, de forma que los implicados en investigación, y todos aquellos que desempeñen responsabilidades en este ámbito, la conozcan, difundan y apliquen ya que se trata, nada más y nada

rrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59.ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008; el Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, Consejo de Europa, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, UNESCO, adoptada por la Conferencia General el 19 de octubre de 2005.



menos, de garantizar el respeto de los derechos humanos, las libertades fundamentales y la dignidad humana, así como proteger la salud pública. No debemos caer en el “angelismo”, ignorando el poder de la industria, que se basa en buena medida en el aumento del número de ensayos clínicos transnacionales, y los ingentes intereses económicos a ellos ligados, que pueden fácilmente ser ocasión de falta de equidad y de vulneración de derechos, precisamente en aquellos eslabones de la cadena que son más débiles y vulnerables.

La implementación de la *Guía* y el trabajo de los comités de ética para la investigación, serán favorecidos por la creación y puesta en marcha de una Comisión Nacional de Ética en Investigación (CONEI), multidisciplinar y colegiada, de naturaleza múltiple -consultiva, deliberativa, normativa, educativa-, adscrita a la Jefatura del Instituto Nacional de Salud. Dicha creación constituiría un paso fundamental para la consecución de los objetivos de salvaguarda de la dignidad y los derechos humanos de las personas participantes –sean o no pacientes- a lo que también contribuiría la puesta en marcha de un sistema de acreditación que homogenice el funcionamiento y la composición de las comisiones de ética que se habiliten.

No quiero concluir esta breve presentación sin dejar explícito el deseo de que esta *Guía* constituya un importante elemento de eticidad para los ensayos clínicos en el Perú y que la iniciativa que a ella subyace se afirme con fuerza. Me parece que, especialmente en las cuestiones bioéticas, son los pasos aparentemente pequeños los que pueden ayudarnos a mejorar las cosas y las actitudes. Para finalizar quiero felicitar públicamente a los autores del trabajo y agradecerles el enorme esfuerzo que han realizado así como el empeño puesto en la tarea.

Barcelona, 15 de febrero de 2010



I. INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos (EC) con medicamentos, bien diseñados y realizados, se consideran la mejor herramienta científica de la que disponemos para demostrar la eficacia y seguridad de una nueva medida profiláctica, diagnóstica o terapéutica. Sin embargo, es preciso conciliar la promoción de la investigación en seres humanos,¹ con el respeto a la dignidad, la protección de los derechos y el bienestar de las personas, sanas o pacientes que participan en la investigación, así como la salvaguarda de su integridad física y mental.^{2,3}

Los Comités Institucionales de Ética de Investigación (CIEI) son responsables de garantizar que la investigación que involucra a seres humanos se realice con rigor metodológico, en concordancia con las leyes y normas nacionales que rigen esta práctica, y de acuerdo con los principios éticos básicos. La evaluación ética de los ensayos ha ido cobrando importancia a partir de la segunda mitad del siglo pasado, cuando la Asociación Médica Mundial emitió la Declaración de Helsinki de 1964, que subsecuentemente se ha ido actualizando, y que resalta la importancia de proteger los derechos de los ciudadanos que participan en la investigación y sus comunidades.

Los CIEI están constituidos por profesionales de la salud y representantes de la comunidad, y son independientes de la jerarquía administrativa de la institución en la que operan.^{3,4} Uno de los principios éticos más básicos de cualquier investigación que involucre a humanos, es que se trate de investigación necesaria y bien diseñada para que permitan extraer conclusiones válidas. Con frecuencia los CIEI, para emitir su dictamen sobre la necesidad y el rigor metodológico de una investigación, tienen que consultar a expertos, pero su responsabilidad por garantizar que se cumplan los principios y normas éticas básicas y se respeten los derechos humanos es indelegable.

También se conoce que la investigación clínica, puede entrañar riesgos, que serán más o menos probables, graves, físicos o psíquicos, dependiendo



de las características de cada proyecto en investigación. Para valorar si un proyecto se considera “ético” y se respeta los derechos de las personas que participan en la investigación hay que asegurar que: (1) el balance riesgo/beneficio es favorable para la persona que decide participar en el estudio (riesgos previsible frente a beneficios esperados); y (2) los que participan en el estudio otorguen un consentimiento informado válido.⁵

La *Guía de principios/aspectos éticos, metodológicos y legales* pretende ser una herramienta que estandariza la evaluación que los CIEI hagan de los ensayos clínicos. Se espera que sea de utilidad para las personas, CIEI, instituciones, investigadores, monitores, reguladores o inspectores, pacientes, etc., con responsabilidades en materia de investigación. Pensamos que su difusión y utilización contribuirán a garantizar el respeto de los derechos humanos, las libertades fundamentales y la dignidad humana y proteger la salud pública.



II. PROCESO DE ELABORACIÓN Y VALIDACIÓN

La elaboración de la presente *Guía* tuvo las siguientes etapas:

1. Revisión crítica de las pautas/documentos de protección ética en los ensayos clínicos más relevantes existentes a nivel internacional y nacional:
 - a. Código de Nüremberg;⁶
 - b. Declaración de Helsinki -versión 2008-;⁷
 - c. Informe Belmont;⁸
 - d. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos 2005;⁹
 - e. Buenas Prácticas Clínicas. Documento de las Américas;¹⁰
 - f. Principios de Ética Biomédica;¹¹
 - g. Procedimientos de Decisión en Ética Clínica;¹²
 - h. Declaración de la Red Latinoamericana de Ética y Medicamentos (RELEM) Buenos Aires 2008;¹³
 - i. Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú. Decreto Supremo N.º 017-2006-SA;
 - j. Modificatoria del Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú, Decreto Supremo N.º 006-2007-SA;
 - k. Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud Ley N.º 29414. Publicado octubre 2009.

Elaboración del primer borrador utilizando los ítems de la Guía de Evaluación de protocolos de ensayos clínicos del Comité de Ética en



Investigación Clínica Regional de Madrid¹⁴ contrastado y modificado con la revisión crítica de los documentos arriba mencionados.

2. Validación de contenido y aspecto a través de la **adaptación transcultural** de los ítems de la *Guía* para lo cual:

- A. Se contextualizó la *Guía* con la realidad latinoamericana y de nuestro país al recibir importantes opiniones de expertos en investigación, ética y metodología, sobre la pertinencia de los ítems y sobre el grado en que estos ítems representan de forma adecuada la estructura y contenido de la *Guía*, a través de consultas electrónicas en el caso de expertos internacionales de reconocido prestigio y experiencia, por medio de entrevistas personales en el caso de evaluadores de la OGITT del INS, y a través de una reunión de grupo con los ocho miembros del Comité de Ética en Investigación del INS con fines de prueba piloto.

Se realizó del 26 de octubre al 30 de noviembre de 2009 y los participantes fueron:

- *Expertos en ética y ensayos clínicos internacionales:*
Coordinadora de la Red Latinoamericana de Ética y Medicamentos.
Ex Secretaria Ejecutiva de la Comisión Nacional de Ética e Investigación de Brasil.
Secretario del Comité de Ética en Investigación Clínica Regional de Madrid.
- *Evaluadores de ensayos clínicos de la OGITT del INS.*

Como resultado se recogieron recomendaciones de contenido y estructura; la principal fue valorar **vulnerabilidad** como uno de los principios éticos básicos, tomando en cuenta las condiciones sociales y culturales de nuestro país.

- B. Se contextualizó la *Guía* con la realidad de los 27 CIEI registrados en el INS. Para lo cual se tomó en cuenta los datos de las características de los CIEI procedentes de la inspecciones realizadas por la OGITT del INS entre el 30 de marzo al 31 de julio de 2009.



De los 27 CIEI registrados en la OGITT del INS,¹⁵ se seleccionó a 14, por criterios de conveniencia y factibilidad (CIEI con el mayor porcentaje del total de estudios evaluados desde su fundación/total de CIEI o que dentro de su composición tengan al menos un miembro formado en Bioética). Se excluyó 13 CIEI, cinco de provincias y ocho de Lima que no habían iniciado aún sus actividades o, que estando en funcionamiento, habían evaluado un porcentaje muy pequeño del total de estudios evaluados desde su fundación/total de CIEI.

Participaron del trabajo 12 CIEI y sus 81 miembros; se retiraron dos CIEI debido a que no completaron el trabajo, al no coincidir con los tiempos establecidos para las reuniones de grupo, comprendidas entre el 2 de noviembre al 18 de diciembre de 2009.

La metodología usada fue la discusión de grupos, en la cual cuatro profesionales del INS, con experiencia en valoración de aspectos éticos, metodológicos y legales de ensayos clínicos, explicaron cada uno de los ítems de la *Guía* a todos los miembros de los CIEI participantes. Como resultado se recogieron recomendaciones de la pertinencia de los ítems, grado en que los ítems representan de forma adecuada la estructura y contenido de la *Guía*, y sobre la comprensión de cada uno de los ítems de acuerdo con la realidad y funcionamiento de cada comité.

Finalmente, como resultado de las actividades realizadas se obtuvo una versión final de la *Guía de principios/aspectos éticos, metodológicos y legales en la evaluación de ensayos clínicos*, adaptada a la realidad de los CIEI del país.

- 3. Aplicación de la *Guía*.** Se realizó en 13 CIEI mediante la valoración de casos de ensayos clínicos, antes y después de aplicar la *Guía*; para ello, se simularon casos de ensayos clínicos (resúmenes de protocolos de ensayos clínicos y su respectivo consentimiento informado) que representaron a las cuatro principales especialidades en investigación,¹⁶ (endocrinología, oncología, infectología y pediatría). Los resultados de este análisis serán publicados posteriormente.



III. TERMINOLOGÍA¹⁷

Análisis por intención de tratar. En un ensayo clínico, análisis de los datos según el tratamiento asignado inicialmente por distribución aleatoria, en contraposición con el análisis por protocolo, que se realiza según el tratamiento recibido. El análisis por intención de tratar tiende a medir la efectividad derivada de ofrecer un tratamiento a un paciente independientemente de si después este tratamiento es realmente tomado, tiene que ser interrumpido, etc.

Análisis por protocolo. En un ensayo clínico, análisis de los datos según el tratamiento tomado, en contraposición al análisis por intención de tratar, que se realiza según el tratamiento asignado en el proceso de asignación aleatoria. El análisis por protocolo tiende a medir la eficacia de la intervención, para cuya evaluación conviene incluir sólo a los pacientes que han estado realmente expuestos a los tratamientos planificados.

Asignación aleatoria. En un estudio en el que se comparan dos o más modalidades de tratamiento, es conveniente que los grupos formados sean parecidos en todas las características pronósticas, excepto en el tratamiento recibido, de modo que cualquier diferencia de curso clínico que se registre, podrá ser atribuida a los diferentes tratamientos administrados (y sólo a ellos). La asignación aleatoria reduce el sesgo de selección y consiste en distribuir a cada participante a uno de los grupos de tratamiento por un método disciplinado de azar, de modo que cada sujeto tenga exactamente las mismas probabilidades de formar parte de uno u otro grupo de tratamiento. Los pacientes de un grupo tienen, por término medio, la misma probabilidad de poseer una característica determinada que los de otro grupo; esto ocurre con todos los factores pronósticos, conocidos o no. Cuando el número de pacientes incluidos en un ensayo clínico es limitado, la asignación aleatoria puede determinar la formación de grupos algo diferentes; esto es tanto menos probable cuanto mayor sea el número de pacientes. Con el fin de valorar si ha habido suerte en la asignación aleatoria, al final del ensayo es preciso comparar la distribución de las



características pronósticas conocidas en cada grupo. La mayoría de las publicaciones sobre ensayos clínicos contienen una tabla de comparación de estas características. Con el fin de evitar la distribución desigual de las características pronósticas de cada grupo, se puede realizar una asignación por bloques o bien se pueden corregir las diferencias conocidas con un análisis estratificado o con un análisis de regresión. La asignación aleatoria es la característica definitoria de los ensayos clínicos controlados, y diferencia a éstos de los estudios de cohortes.

Asignación oculta. Proceso de asignación descrito de tal modo, que hace pensar que se tomaron medidas adecuadas para ocultar las asignaciones de los pacientes a cada grupo de los responsables de la evaluación de los pacientes (por ejemplo, asignación aleatoria centralizada, uso de sobres numerados, opacos y cerrados contenidos en una bolsa cerrada, uso de frascos y otros envases numerados o codificados u otras descripciones con elementos que convengan de la ocultación.

Bioética. Es una ética aplicada, que apareció como una forma racional de resolver los conflictos éticos que surgían en el ámbito de las ciencias de la vida, cuando los hechos eran enjuiciados por personas con credos morales diferentes. El primero en acuñar este término fue el norteamericano *Potter* en 1971 en su libro *Bioethics: Bridge to the future*, aunque no era un término referido explícitamente a las ciencias de la vida humana.

Francisc Abel, del Instituto Borja de Bioética, la define como estudio interdisciplinar orientado a la toma de decisiones éticas de los problemas planteados a los diferentes sistemas éticos, por los progresos médicos y biológicos, tanto a un nivel micro y macro social, micro y macro económico, y su repercusión en la sociedad y su sistema de valores, tanto en el presente como en el futuro.

Buenas prácticas clínicas. Un estándar para el diseño, conducción, realización, monitoreo, auditoría, registro, análisis y reporte de ensayos clínicos que proporciona una garantía de que los datos y los resultados reportados son creíbles y fiables y que están protegidos los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos en investigación de manera coherente con los principios originados en la *Declaración de Helsinki*.

Consentimiento por sustitución. Consentimiento que se obtiene de los representantes legales del sujeto de la investigación cuando éste no es



plenamente autónomo (niños, personas inconscientes, ciertos enfermos psiquiátricos).

Conflicto de intereses.¹⁹ Situación en la que una persona o empresa esté en una posición en la que los intereses personales o empresariales pudieran interferir con una obligación profesional. Un ejemplo sería la revisión de un protocolo de investigación por quien lo ha presentado o por un comité del que forme parte un investigador interesado en este proyecto. Los conflictos de interés tienen límites difusos y son en parte inevitables. Sin embargo, es conveniente evitarlos en los casos más evidentes. Se ha observado que autores de trabajos favorables a la seguridad de un determinado grupo de medicamentos, comparado con uno “tradicional”, eran más probables si el estudio había sido financiado por el fabricante del nuevo medicamento. También se ha comprobado que los artículos de “simposios” financiados por una compañía farmacéutica tienen mayor probabilidad de presentar resultados favorables al patrocinador que los no financiados.

Notificar cualquier conflicto de interés financiero al CIEI es asegurar una expectativa razonable de que el diseño, la realización o la notificación de la investigación financiada no estarán sesgados por ningún interés de un investigador. Los conflictos de interés incluyen, entre otros:

- Salarios u otros pagos por servicios, p. ej., honorarios o tarifas por asesoramiento.
- Intereses patrimoniales, p. ej., acciones, opciones de compra/venta de acciones, u otros intereses de propiedad.
- Derechos de propiedad intelectual, p. ej., patentes, derechos de autor y regalías por esos derechos.

Los conflictos de interés financiero que pueden afectar la sinceridad de la investigación y la protección de los participantes nunca son bienvenidos. Los investigadores, las instituciones y los miembros del CIEI deben identificar y tratar los posibles conflictos de intereses y cómo se los puede manejar para asegurar la confiabilidad para todas las partes involucradas.

Efecto placebo. Resultado atribuido a la esperanza producida por el poder de sugestión, de la aplicación o la administración de un placebo. Puede



ser favorable o desfavorable. El efecto placebo también es parte del efecto global de un fármaco activo, y por extensión de cualquier intervención médica, atribuido al mismo medicamento.

Efectividad. Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual sobre una población determinada. No siempre cabe suponer que los resultados obtenidos en el marco de un ensayo clínico se puedan extrapolar a las condiciones de la práctica habitual. Así por ejemplo, los resultados obtenidos con una nueva técnica quirúrgica en un ensayo clínico no se pueden extrapolar directamente a la práctica habitual en otros centros que no han participado del ensayo, porque el cirujano no es el mismo, ni tampoco son iguales la calidad del servicio de enfermería, las poblaciones tratadas, etc. Con los medicamentos sucede algo parecido, porque las condiciones de un ensayo clínico (centros participantes, tipo de relación con los pacientes, criterios diagnósticos aplicados, supervisión clínica de los pacientes, etc.) no son los mismos que en la práctica habitual. En principio, la efectividad sólo puede medirse con ensayos clínicos de orientación totalmente pragmática.

Eficacia. Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado. La eficacia puede medirse de diversas maneras, como a través de la tensión arterial, el tamaño de un tumor, la fiebre, una prueba de función hepática o el índice de masa corporal. La demostración de que un fármaco es capaz de modificar ciertas variables biológicas no es una prueba de eficacia clínica (por ejemplo, aunque algunos fármacos pueden dar lugar a una disminución de la presión arterial, de este efecto no se deriva necesariamente su eficacia para reducir el riesgo cardiovascular en un paciente hipertenso).

Eficiencia. Efectos o resultados alcanzados con una determinada intervención, en relación con el esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo.

Enmascaramiento o cegamiento. Procedimiento por el que se asegura que los sujetos participantes en un ensayo clínico, los observadores o ambos, no conocen el tratamiento u otra característica que pudiesen sesgar los resultados. Es llamado también ensayo clínico a ciego simple, ensayo clínico a doble ciego o *dummy* en inglés.



Ensayo clínico. Experimento cuidadosa y éticamente diseñado, en el que los sujetos participantes son asignados a las diferentes modalidades de intervención de manera simultánea (en el mismo período), y aleatoria y son también supervisados de manera simultánea. Dado que la distribución aleatoria es el mejor método para determinar que los grupos formados son comparables en todas las características pronósticas excepto en la intervención que reciben, se considera que el ensayo clínico es el método epidemiológico más riguroso para comprobar hipótesis. Por extensión, a veces se denomina ensayo clínico a cualquier procedimiento de desarrollo clínico de un medicamento. (Véase definición del *Reglamento de ensayos clínicos*)

Ensayo clínico abierto. Término confuso, usado para indicar que un ensayo clínico no tiene alguna característica metodológica determinada. Un ensayo clínico abierto es un ensayo clínico sin grupo control, por contraposición a un ensayo clínico controlado. También puede ser un ensayo clínico sin enmascaramiento, por contraposición al ensayo clínico a ciego simple o a doble ciego.

Ensayos clínicos con controles activos. Cuando se utiliza el tratamiento estándar o de referencia para una enfermedad, frecuente en ensayos de equivalencia terapéutica o de no inferioridad.

Ensayo clínico secuencial. Ensayo clínico en el que las observaciones se evalúan a medida que se vayan produciendo y el número total de participantes no está predeterminado, sino que depende de los resultados acumulados. Los sujetos del grupo experimental y del grupo control se disponen por pares (uno que recibe tratamiento experimental y el otro de referencia), se examinan y se añaden a los resultados obtenidos hasta el momento. En inglés *adaptive clinical trial design* (véase análisis interino)

Equi-ponderación clínica. En el contexto de un ensayo clínico, describe aquella situación en la que se tiene una opinión indiferente sobre las ventajas relativas entre dos (o más) tratamientos alternativos. Éticamente, en un ensayo clínico un sujeto sólo debería poder ser aleatorizado si el médico que lo trata no tiene pruebas claras de la superioridad de un tratamiento sobre el otro. Si estas pruebas existen, la asignación aleatoria no se considera ética.



Ética. Es la reflexión crítica sobre los valores y principios que guían nuestras decisiones y comportamientos.

Genoma humano. Conjunto completo de genes que determinan las características de una especie. Secuencia y localización de cada uno de los genes que determina una proteína. El genoma humano contiene 3000 millones de pares de nucleótidos, de los que los seres humanos compartimos un 99,9% (el 0,1% restante determina las diferencias interindividuales).

Genotoxicidad. Capacidad de una sustancia para reaccionar químicamente con el ADN o para alterar el genoma por algún otro mecanismo.

Farmacogenética. Estudio de la modificación de la respuesta farmacológica determinada por causas hereditarias.

Farmacogenómica. Diseño de medicamentos guiado por el conocimiento de los posibles genotipos modificadores de la respuesta, con el fin de aumentar su eficacia y su seguridad.

Muestras del producto en investigación. O de productos en fase de investigación clínica para utilización en ensayos clínicos. Según la normativa de ensayos clínicos, serán proporcionados gratuitamente por el patrocinador. Su distribución al investigador debe hacerse a través de la Unidad de Dispensación de Productos en Investigación, establecidas en las Instituciones de Investigación donde se desarrollan los ensayos clínicos y dependiente del Servicio o Departamento de Farmacia, que se responsabilizará de su correcta conservación y dispensación. En el rotulado debe señalar como mínimo: datos que identifiquen al patrocinador, al ensayo clínico y al producto; y consignar las frases “sólo para uso en investigación” y “prohibida su venta” o consideración similar.

Placebo. Etimológicamente placebo significa “yo complaceré” en latín. Medicamento prescrito o administrado para complacer a un paciente. Medicamento sin principio activo y, por lo tanto, desprovisto de acción farmacológica específica. Un placebo puede ser farmacológicamente inerte (placebo puro) o contener sustancias que sólo son activas en ciertas circunstancias, pero no en el paciente que lo toma (por ejemplo, una vitamina de complejo B o ácido ascórbico [placebo impuro]) En la evaluación clínica de medicamentos se puede incluir un grupo tratado con



placebo con el fin de diferenciar los efectos farmacodinámicos específicos de los efectos psicológicos asociados con el acto terapéutico o de las fluctuaciones propias de la enfermedad.

La Declaración de **Helsinki** establece que: *Los beneficios, los riesgos, la carga y la eficacia de una nueva intervención deben probarse en comparación con los de la mejor intervención comprobada hasta el momento, excepto en las siguientes circunstancias: el uso de placebo, o la falta de tratamiento, es aceptable en estudios en los que no existe ninguna intervención comprobada hasta el momento, o donde por razones metodológicas sólidas desde el punto de vista científico y convincentes, el uso de placebo sea necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención, y los participantes que reciban el placebo o no reciban ningún tratamiento no estén sujetos a ningún riesgo de daño serio o irreversible. Se debe tener sumo cuidado para evitar el abuso de esta opción.*

No hay ningún problema ético con el uso de un grupo de placebo si se está probando un nuevo tratamiento para una enfermedad para la que no existe ningún tratamiento eficaz. Sin embargo, utilizar el control con placebo puede generar inquietudes éticas si hay disponible un tratamiento eficaz. Cuando se sabe que el tratamiento disponible evita daños serios, como la muerte o la morbilidad irreversible, en la mayoría de los casos es inapropiado el uso de control con placebo. Una excepción es, por ejemplo, cuando la terapia de referencia tiene una toxicidad seria y los participantes no la aceptan. Cuando un tratamiento controlado con placebo no se relaciona con daños serios, en general es seguro desde el punto de vista ético utilizar un diseño de control con placebo para el ensayo, incluso con algunas molestias, suponiendo que los participantes estén totalmente informados acerca de las terapias disponibles y las consecuencias de retrasar el tratamiento. Las opiniones acerca de la aceptación del uso de controles con placebo son de cualquier manera controvertidas. Al final, la decisión dependerá de los investigadores, los participantes y el Comité de Ética.

Los ensayos controlados por placebo miden el efecto total logrado del tratamiento, mientras que los ensayos controlados activos, o los ensayos de comparación de la dosis, miden el efecto relativo comparado con el de otro tratamiento. También hacen posible distinguir entre los efectos adversos ocasionados por el fármaco y por la enfermedad subyacente. Los ensayos controlados por placebo pueden detectar los efectos para el tratamiento con una muestra de menor tamaño. Sin embargo, también se



puede sostener que representan un ambiente artificial, por lo que producen resultados diferentes a los efectos reales. También se debe señalar que proporcionan poca información útil acerca de la eficacia comparativa del tratamiento de referencia.¹⁹

Período de inclusión. Término de significado relativo (pues depende en parte del protocolo del ensayo) para designar el período inicial de participación de cada paciente en un ensayo clínico. El período de inclusión puede planificarse para incrementar las dosis de manera progresiva (y en ocasiones individualizada), para comprobar la tolerabilidad del medicamento, para comprobar que el paciente cumple criterios de inclusión, etc.

Período de lavado. Período de un ensayo clínico durante el cual no se administra tratamiento activo, con el fin de evitar la influencia de tratamientos previos. Suele hacerse al principio de los ensayos paralelos y entre las diferentes modalidades de tratamiento en los ensayos cruzados.

Potencia estadística. Probabilidad de observar en una muestra una determinada diferencia o efecto, si existe en la población.

Poder estadístico. Probabilidad de encontrar una diferencia significativa, en el caso de que ésta realmente exista.

Probabilidad alfa. Probabilidad de cometer un error de tipo I. Es costumbre fijarla en $\alpha=0,05$, es decir una probabilidad del 5%.

Probabilidad beta. Probabilidad de cometer un error de tipo II. Es costumbre fijarla en 10% (de modo que $1-\beta =0,90$); o bien en 20% (de modo que $1-\beta =0,80$). El término $1-\beta$ es el poder estadístico del estudio.

Relación beneficio/riesgo. Refleja la relación entre el beneficio demostrado o esperado y el riesgo documentado o temido que pueden derivarse de una intervención terapéutica determinada. Constituye una manera de expresar un juicio sobre el posible papel de una intervención (por ejemplo, un producto en investigación) en la enfermedad por estudiar, basado en los datos de eficacia y seguridad preclínica y clínica, relacionados con la gravedad y pronóstico de la enfermedad por tratar. La interpretación de los datos disponibles puede conducir a decisiones terapéuticas diferentes, según las circunstancias.



Retirada. En un ensayo clínico, paciente que debe abandonar el estudio por razones especificadas en el protocolo, como por ejemplo un evento adverso serio. Los pacientes retirados pueden ser sometidos a supervisión. En inglés (*withdrawal*).

Riesgo. Resultado predecible o incierto desfavorable de una actividad, intervención o exposición. Probabilidad de que ocurra un determinado fenómeno adverso.

Riesgo de participar en un ensayo clínico. Es la probabilidad de que una persona sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía de un procedimiento o intervención realizada exclusivamente por motivo del ensayo clínico o del producto en investigación.

Riesgo mínimo en un ensayo clínico. Comprende ensayos clínicos en los que la probabilidad y magnitud de los daños o molestias, de afectar a una persona, no son mayores que los que normalmente surgen en la vida diaria o durante la realización de pruebas o exámenes físicos o psicológicos de rutina. Por ejemplo, extracción de sangre con frecuencia máxima de dos veces por semana, uso de medicamentos con registro sanitario.

Riesgo mayor al mínimo en un ensayo clínico. Comprende ensayos clínicos en las que las probabilidades de afectar a una persona son significativas. Por ejemplo, aquellos que evalúan productos en investigación aún no registrados, o que involucran procedimientos invasivos mayores (punción lumbar, cateterismos, biopsias) no requeridas para el manejo clínico del individuo y el uso de placebo.

Significación clínica. Probabilidad de que una diferencia observada tenga una repercusión sobre el curso del problema o enfermedad tratados que sea relevante para un paciente dado o para un conjunto de pacientes. No debe confundirse con la significación estadística. Son frecuentes las descripciones de diferencias estadísticamente significativas que no son clínicamente significativas.

Variable blanda. Dícese de las variables mas difícilmente reproducibles, porque están sometidas a variabilidad de percepción. Así por ejemplo, la variable *dolor anginoso* es más blanda que *ECG sugestivo de isquemia miocárdica* y ésta a su vez más blanda que *infarto agudo de miocardio*. Naturalmente, la variable menos blanda es la muerte.



Variable de medida o resultado.¹⁹ Criterio definido de medida de una variable que permite cuantificar el efecto de una intervención. Esta variable o criterio de valoración puede ser de diversos tipos. La eficacia, la seguridad y la calidad de vida son los indicadores más frecuentes y con mayor aceptación. La variable de resultado primario de un ensayo representa la variable que proporciona la evidencia más relevante y convincente relacionada con el objetivo principal del ensayo. En general, hay una sola variable primaria, que suele ser una variable de eficacia. La seguridad puede en ocasiones ser la variable primaria, pero siempre es una consideración importante, incluso si funciona como un grupo secundario de criterios de valoración.

Seleccionar la variable primaria es una de las tareas más importantes en el diseño de ensayos clínicos, ya que es la puerta hacia la aceptación de los resultados. Debemos generar evidencia de que la variable primaria representa una medición válida y confiable que refleja beneficios importantes y clínicamente relevantes para el tratamiento. El criterio de valoración primario se tiene en cuenta al calcular el tamaño de la muestra. Debe estar bien definido en el protocolo, junto con los fundamentos de por qué se lo eligió, cuándo se lo medirá durante el transcurso del ensayo y cómo se llevará a cabo el análisis estadístico. No es aceptable redefinir el criterio de valoración primario una vez que el ensayo ha sido completado dado que infringe el diseño del ensayo y puede no ser ético, especialmente cuando el criterio de valoración original real era estadísticamente insignificante entre los grupos de tratamiento.

La variable de respuesta puede referirse a una variable categórica o dicotómica (por ejemplo, fallecimiento, infarto de miocardio, hospitalización) o bien puede ser un valor determinado de una variable continua (por ejemplo, diuresis de más de dos litros al día, más de 30 días libres de síntomas, menos de cuatro puntos en una escala analógica visual de dolor, presión arterial diastólica de menos de 95 mmHg). En inglés *Endpoint*, *Outcome*.

Variable subrogada. Variable que se mide en lugar de la variable clínicamente relevante, generalmente porque es más fácil de medir o de identificar. La variable subrogada puede tener una relación directa, o sólo **indirecta**, con la variable clínicamente relevante. Así por ejemplo, en numerosos estudios sobre la diabetes se han examinado las cifras de glicemia como indicadores del curso clínico de la enfermedad; en el caso



de la diabetes, los niveles de hemoglobina glicosilada también serían una variable subrogada, mejor correlacionada con el pronóstico (y por lo tanto más fiable) que los niveles de glicemia.

Las variables subrogadas o criterios de valoración indirectos se utilizan porque pueden medirse antes, son cómodos o menos invasivos, pueden medirse con más frecuencia y pueden acelerar el proceso de aprobación. Otras ventajas son que es muy posible que su uso reduzca el tamaño de la muestra en los ensayos clínicos, acorte su duración y, así, reduzca los costos. El uso de criterios de valoración indirectos también pone a menos participantes del ensayo en riesgo de reacciones adversas al artículo en estudio.

En general, la variable clínica se adopta en el ensayo final confirmatorio a gran escala (fase III) de una nueva terapia médica, mientras que en los ensayos iniciales exploratorios (fase II) del artículo en estudio, es más común el uso de variables subrogadas o indirectas.¹⁹

Variable de resultados combinados (VRC).¹⁸ Las VRC son un recurso metodológico usado con frecuencia. La finalidad más aducida para su uso es la disminución del tamaño de muestra requerido para demostrar efectos, pueden representar, asimismo, una medida del efecto neto global de una intervención y, ocasionalmente, ser útiles para evitar un sesgo por riesgos competitivos. Es importante evaluar cuidadosamente los resultados de los estudios que utilizan VRC para evitar interpretaciones inadecuadas. Cuando se utiliza una VRC, el significado clínico del efecto está relacionado con el grado de heterogeneidad de los componentes en tres dominios: importancia clínica relativa, magnitud del efecto y frecuencia de eventos. Cuanto mayor sea el grado de heterogeneidad en estos dominios, mayor será la incertidumbre sobre el significado clínico del efecto de la intervención.

En la literatura actual es frecuente el uso de VRC con un marcado gradiente de importancia clínica entre sus componentes y en las que la magnitud del efecto de la intervención predomina sobre los componentes de menor importancia. Estas circunstancias podrían favorecer la magnificación del beneficio real de las intervenciones que evalúan.

Vulnerabilidad.¹⁹ La definición de los participantes vulnerables según la ICH BPC es la siguiente: *Personas cuya disposición para participar como*



voluntarios en un ensayo clínico pueda estar influenciada indebidamente por la expectativa, sea o no justificada, de beneficios relacionados con la participación, o de una respuesta en represalia por parte de personas de jerarquía superior en caso de negarse a participar. Entre los ejemplos se encuentran los miembros de grupos con estructuras jerárquicas, como los estudiantes de medicina, farmacia, odontología y enfermería, el personal subordinado de hospitales y laboratorios, los empleados de la industria farmacéutica, los miembros de las fuerzas armadas, y las personas detenidas. Otros sujetos vulnerables son los participantes con enfermedades incurables, las personas que viven en residencias de ancianos, las personas desempleadas o en la pobreza, quienes están en situaciones de emergencia, los grupos de minorías étnicas, las personas sin hogar, los nómades, los refugiados, los menores, y quienes no tienen la capacidad de otorgar el consentimiento.



IV. INSTRUCCIONES DE USO

Las guías de comprobación se han usado para evaluar de forma rápida y sistemática la calidad de los ensayos clínicos, tanto por expertos que colaboran con las revistas en el proceso de revisión por pares (*peer review*) como por los expertos de las autoridades de regulación de medicamentos. En ambos casos, la decisión final de su publicación o la autorización del ensayo clínico, dependerá del resultado de la evaluación. Los miembros de los CIEI también usan, con frecuencia, guías para realizar su trabajo de evaluación. Los modelos generalmente son adaptaciones de otras guías publicadas en revistas o de guías usadas por otros comités.

En esta *Guía* especialmente dirigida a los miembros de los CIEI, pero que podría adaptarse a otras instancias de evaluación, se intentará definir las características generales que se deben cumplir para la evaluación de protocolos de ensayos clínicos, y se propondrán los contenidos mínimos.

Características básicas de la *Guía*

Estructura y contenido

La estructura permite intuir sus apartados fundamentales, así como a qué se refiere exactamente cada apartado (los conceptos que se manejan para valorar cada apartado y lo que se considera correcto o incorrecto de ellos)

Aspectos generales y opinión

En este campo se consigna las referencias necesarias de cada protocolo (título, código del protocolo, patrocinador, investigador, centro), la opinión (aprobado, aprobado con observaciones y no aprobado), las fechas en la que se realizan los cálculos que permitirán estimar los tiempos de evaluación y los datos del evaluador.



Aspectos metodológicos

En primer lugar, debe comprobarse la justificación del estudio en función del objetivo y la importancia o relevancia de la respuesta esperada. El diseño más apropiado dependerá de ello y, a su vez, condicionará otros aspectos, como la selección de los participantes y la elección del grupo de comparación.

La justificación debe no sólo contemplar la enfermedad en estudio y las opciones actuales de tratamiento, sino que debe considerar el conocimiento que se tiene sobre el tratamiento hasta ese momento (fase de desarrollo del medicamento I a IV) y el interés que desde el punto de vista científico aportará el ensayo clínico propuesto.

En este apartado es donde realmente se evalúa la corrección del diseño propuesto y su idoneidad para responder a la pregunta planteada. En los ensayos clínicos, de diseño experimental, son muy importantes la asignación aleatoria (que permite evitar los sesgos de selección), y la posibilidad de enmascaramiento o cegamiento de las distintas intervenciones (para controlar los sesgos de valoración); ambos relacionados con la validez interna del estudio, para lo cual es importante comprobar la eficacia de tales medidas.

Las intervenciones que son objeto de comparación (tratamiento experimental y control), los tratamientos permitidos y prohibidos, y los periodos de preinclusión y lavado –si proceden-, deben quedar perfectamente detalladas en el protocolo para permitir su posterior reproducibilidad.

También la selección de los sujetos: criterios de inclusión y exclusión, criterios de retirada (para permitir la generalización de los resultados -validez externa-) y la elección de la variable de resultado adecuada (sensible, específica y objetiva) que permitan mostrar diferencias –si existen- con relevancia clínica. Cuando las variables sean subjetivas, por ejemplo escalas o cuestionarios de calidad de vida, deben estar validados en el contexto en que se van a utilizar.

Los aspectos referidos al diseño estadístico: predeterminación del tamaño de muestra, consideración de las posibles pérdidas o abandonos, tipo de pruebas estadísticas a utilizar en función de las variables de medida, y el tipo de análisis (por intención de tratar o por protocolo) así como la significación -o mejor los intervalos de confianza- que van a considerarse



para aceptar o rechazar la hipótesis planteada, también se evaluarán si están descritos y justificados en el protocolo.

La aparición de eventos adversos, su gravedad, su posible relación de causalidad con el producto en investigación, son datos muy importantes para valorar la seguridad de los tratamientos y, por tanto, ha de estar descrita en el protocolo la forma utilizada para su detección, manejo y método de valoración.

Aspectos relacionados con el proceso de consentimiento informado como la forma de obtención y el aseguramiento de la comprensión por el paciente serán descritos también en anexo del protocolo.

Aspectos legales

Son de obligado cumplimiento en los ensayos clínicos: el Reglamento de Ensayos Clínicos DS N.º 017-2006-SA y su modificatoria DS N.º 006-2007-SA; en algunos aspectos la norma obliga a cumplir unos determinados trámites administrativos, pero en otros, la norma exige, por ejemplo, el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y los aspectos éticos existentes.

Se debe comprobar que se cumpla la legislación vigente y se presente documentación referida a la póliza de seguro o declaración jurada cuando corresponda, responsabilidades de los patrocinadores e investigadores, etc.

Un ensayo clínico patrocinado por la industria debe, en general, contar con un seguro para ensayos clínicos, y es posible que el CIEI solicite que se le proporcione una copia de la póliza de seguro válida, usualmente la cobertura está disponible una vez que el estudio ha sido autorizado en el país, que indica todos los países en los cuales la póliza proporciona cobertura.

Principios éticos

Es muy importante que se compruebe que la investigación propuesta respeta los principios o normas éticas básicas, siguiendo las recomendaciones internacionales existentes.

La evaluación ética de los protocolos de ensayos clínicos puede ser sistematizada de acuerdo con los principios éticos básicos.



Así, con relación al principio de **autonomía o respeto de las personas**, es preciso valorar las medidas a tomar para intentar garantizar la confidencialidad de la información y la pauta a seguir en caso de que esta pueda ser accidentalmente revelada, los procedimientos para obtener el consentimiento informado y, si corresponde, el consentimiento por sustitución o del representante legal (en menores e incapaces) o las posibles excepciones (situaciones de urgencia o pacientes inconscientes).

Considerando el principio de **beneficencia**, siempre vinculado con la voluntad del paciente, es necesario comprobar que los beneficios esperados para el participante superan a los posibles riesgos, y en cualquier caso que se han previsto medidas para maximizar el beneficio y minimizar los posibles riesgos.

En general, para las investigaciones que implican más que un riesgo mínimo para los participantes, el investigador debe asegurarse de que el posible beneficio supere claramente al riesgo: *En la investigación médica con la participación de sujetos humanos, el bienestar de cada sujeto de la investigación debe tener prioridad sobre todos los demás intereses. La investigación médica con la participación de sujetos humanos sólo podrá realizarse si la importancia del objetivo supera los riesgos e inconvenientes inherentes para los sujetos de la investigación.* (Declaración de Helsinki).

El beneficio no se relaciona estrictamente con los participantes, sino que en realidad se relaciona más con el beneficio para la sociedad, es decir, la acumulación de nuevos conocimientos y el avance de la ciencia. Obviamente, tanto el riesgo de daño como los posibles beneficios dependen, en gran medida, de la fase del ensayo clínico, el tipo de agente terapéutico que se estudia, la enfermedad para la que se realiza el ensayo, el mejor tratamiento disponible hasta el momento y el nivel de atención proporcionado. El número de visitas durante el estudio, el tipo y número de investigaciones clínicas, y el número de participantes también pueden ser relevantes para la ecuación. Los riesgos de un ensayo clínico suelen determinarse por los riesgos de eventos adversos previstos, sean serios o no, desde una reacción muy leve hasta el peor caso posible. Los cálculos del riesgo se determinan teniendo en cuenta tanto las experiencias clínicas anteriores del producto en investigación en estudio como las experiencias preclínicas. Es obligatorio que todas las experiencias previas en el uso del producto en investigación se resuman en el protocolo del ensayo y habitualmente que también se detallen en el manual del investigador.



Desde el principio de **no maleficencia** es muy importante, y quizás previo a cualquier análisis ético, comprobar la corrección metodológica. “Lo científicamente incorrecto es éticamente inaceptable”, es una frase no por muchas veces repetida, menos cierta. La validez interna, es decir, la certeza de los resultados obtenidos es necesaria, aunque no suficiente para justificar un ensayo desde el punto de vista ético. Son muy importantes también: la justificación de la asignación aleatoria (en base a la equiponderación clínica), del uso del placebo (sobre todo cuando se usa de comparador), la calificación de la idoneidad de las instalaciones (registros de centros de investigación emitidos por el INS o verificación *in situ*) y la idoneidad del equipo investigador, por un lado su formación acreditada y experiencia en el área por investigar, capacitación en Buenas Prácticas Clínicas/normativa nacional y, por otro, la capacidad real de llevarlo a cabo cumpliendo con las exigencias de reclutamiento y plazos establecidos.

El **riesgo** debe evaluarse de manera sistemática, considerando factores tales como el daño físico (lesiones corporales o simple molestia, por ejemplo), el daño psicológico (sufrimiento emocional o incumplimiento de la confidencialidad), el daño social (empleo y discriminación social) y los riesgos económicos (costos financieros relacionados con la participación). Del mismo modo, los **posibles beneficios** deben también ser evaluados de manera sistemática según el beneficio físico (por ejemplo, mejoramiento de una enfermedad), el beneficio psicológico (consuelo por el sufrimiento o sensación de ayudar a otros en el futuro), el beneficio económico (beneficios financieros relacionados con la participación en la investigación), o el beneficio para la ciencia y la sociedad (conocimiento general, intervenciones eficaces en el futuro, o cambio en las pautas de la práctica que disminuya la morbi mortalidad). Finalmente, la evaluación debe determinar tanto la magnitud como la duración del posible riesgo y los beneficios.

Por el contexto social y cultural de nuestro país es muy relevante la valoración del principio de **justicia distributiva**, la distribución de los beneficios y riesgos de la investigación de forma equitativa en todos los que intervienen en el estudio. Se debe analizar los aspectos con él relacionados: selección equitativa de la muestra, que no se discrimine a nadie, sobre todo cuando el ensayo incluye poblaciones **vulnerables**; también se identificará si existe algún grupo de nivel social económico predominante (por ejemplo, pacientes sin cobertura de seguridad social, dado que pueden ser coaccionadas o influenciadas en exceso para participar en el estudio debido a la falta de un tratamiento alternativo, lo



cual también genera un dilema ético para los participantes que viven con una enfermedad crónica, dado que los tratamientos de estudio suelen retirarse una vez que el ensayo se completa).

Se valorará la utilidad social de los posibles resultados de la investigación, que no se utilicen recursos de los establecimientos de salud en perjuicio de otros usuarios, el acceso a intervenciones beneficiosas en caso no haya otra alternativa de tratamiento y la compensación por daños, principalmente.

En las ocasiones en las que se plantean conflictos entre los principios éticos básicos, será preciso analizar la jerarquía de los principios en conflicto y valorar las **consecuencias** que permitirían hacer una excepción en caso de incumplimiento de alguno de ellos. Desde las consecuencias también es obligado valorar la repercusión que la realización y la no realización de estudio tendría para los sujetos del estudio y para la sociedad peruana.

En la evaluación de los aspectos éticos suele incluirse la evaluación, pormenorizada del contenido y legibilidad, de la hoja de información al paciente, así como el procedimiento por el que se obtendrá el consentimiento informado. Debido a que la información debe adaptarse al paciente (a su nivel de entendimiento para que sea más fácilmente comprensible).

Es muy frecuente que las hojas de información sean traducciones (poco comprensibles) de una hoja redactada inicialmente en inglés, por personas sin experiencia clínica suficiente. Parece razonable que sea el investigador quien redacte la hoja de información para el posible participante, en un lenguaje habitualmente usado en la consulta y de acuerdo con un contenido mínimo que es exigido por la normativa.

El consentimiento informado no está diseñado para proteger los intereses legales del equipo de investigación, sino más bien para proteger a los participantes brindándoles información esencial acerca del ensayo e informándolos acerca de sus derechos como participantes.

El investigador u otro miembro del equipo deben conversar acerca de todos los aspectos del ensayo con los posibles participantes. El equipo de estudio debe también continuar proporcionando actualizaciones a los participantes cuando surja nueva información que pueda influenciar su participación. El consentimiento informado es un proceso que debe continuar durante todo el transcurso del ensayo, antes, durante o después del ensayo.



Cuando en un mismo protocolo se incluyen varios subestudios, por ejemplo, estudios de farmacogenética, se obtengan muestras biológicas, el consentimiento y, por tanto, la información ha de estar claramente separada, uno para cada subestudio cumpliendo las normas éticas para cada tipo de estos subestudios.

Escala de valoración

Teniendo en cuenta la importante labor educativa que puede tener la *Guía*, es muy importante que se consigne la existencia o no de la información necesaria para, a continuación, hacer una valoración sobre ella. El siguiente paso será hacer dicha valoración de forma cualitativa (por ejemplo, en términos de adecuado, inadecuado o insuficiente). Una valoración subjetiva se adapta, generalmente, mejor a una escala cualitativa, por ello la mayor parte de las guías propuestas suelen utilizar valoraciones de este tipo.

Otras características

Es deseable que la guía sea fácil de llenar; sin embargo, la necesidad de conciliar la homogeneidad de criterio (el saber que se valora en cada apartado concreto), sobre todo en un grupo heterogéneo de personas con distinta formación y experiencia (multidisciplinariedad) y que ha de renovarse periódicamente, puede hacer necesario que la lista permita distintas opciones. Por ejemplo, cuando el CIEI es nuevo, o los miembros son nuevos, usar la *Guía* ítem por ítem y, cuando se haya producido aproximación de criterios en cuanto a lo que es importante considerar, mayor entrenamiento, se podría optar por un formato reducido de la *Guía*, considerando los ítems principales.

La formación y experiencia del evaluador puede hacer que un mismo apartado sea valorado de diferente forma por dos evaluadores diferentes. Por ello, es importante que esta guía sea sometida a un proceso de revisión periódica y que se vayan adaptando en función de los avances del conocimiento científico en cuanto a la metodología, análisis ético y requisitos legales.



V. LA GUÍA

Guía de principios/aspectos éticos, metodológicos y legales en la evaluación de ensayos clínicos

Esta *Guía* pretende ser un estándar de todos los elementos y apartados que deberían configurar en un ensayo clínico modelo. En ella se consideran todos los aspectos metodológicos, éticos y legales que deben ser evaluados con un cierto grado de exhaustividad por todos los miembros de un CIEI.

ASPECTOS GENERALES Y OPINIÓN

Título del estudio				
Código del Protocolo				
Centros de investigación		Investigadores del estudio que solicitan aprobación.		Número de personas a reclutar
Fase del EC En el caso de Fase IV se puede marcar dos opciones, cuando corresponda.	<input type="checkbox"/> Fase I	<input type="checkbox"/> Fase II	<input type="checkbox"/> Fase III	<input type="checkbox"/> Fase IV
Objetivo del ensayo clínico: Se puede marcar dos o más opciones cuando corresponda	<input type="checkbox"/> Tolerabilidad <input type="checkbox"/> Eficacia <input type="checkbox"/> Farmacogenómica	<input type="checkbox"/> Farmacocinética <input type="checkbox"/> Seguridad <input type="checkbox"/> Diagnóstico	<input type="checkbox"/> Farmacodinamia <input type="checkbox"/> Profilaxis <input type="checkbox"/> Otros (especificar)	<input type="checkbox"/> Búsqueda de dosis
Tipo	Opinión*	Fecha de evaluación	Nombre y apellido del evaluador	
Evaluación inicial				
Evaluación final				

*Opinión: aprobado, aprobado con observaciones o no aprobado



NOTA Importante: antes de empezar: recomendaciones para la valoración.

1. Marcar Sí o No según se explicita o describe en el protocolo del ensayo clínico.
 - Cuando en el estudio **Sí se describe** el ítem, se valorará éste de acuerdo con: **adecuado**, **insuficiente** (que requiere aclaraciones o modificaciones que se justificarán en observaciones) e **inadecuado** (que se señalará también en observaciones el ¿por qué?)
 - Se considerará **No se describe**, cuando en el estudio no se contemple o describa el ítem.
 - Se considerará **No aplica**, cuando por alguna característica del estudio (por ejemplo diseño, etapa,...) no sea necesario explicitarlo.
2. Los ítems principales están sobresaltados con negrita y numerados, los subítems contienen información que puede ayudar a aclarar el ítem principal, según cada protocolo.
3. Es conveniente que los espacios reservados para observaciones, aclaraciones o modificaciones sean llenados, de acuerdo con cada evaluación, que servirá como ayuda en la redacción de los informes de evaluación.



1. ASPECTOS METODOLÓGICOS (protocolo del ensayo clínico)

Justificación y Diseño	Sí se describe (valoración)			NO	
	Adecuado	Insuficiente	Inadecuado	No se describe	No aplica
1. ¿Existe una justificación suficiente para el estudio? – ¿Se justifica por la enfermedad y sus opciones de tratamiento? – ¿Se justifica por el medicamento y su fase de desarrollo? – ¿Se justifica por el interés científico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se explica el objetivo del ensayo? – Objetivo principal – Objetivos secundarios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se describen los criterios de selección de los pacientes? – ¿Está bien definida la enfermedad en estudio? – ¿Son adecuados los criterios de inclusión y exclusión? – ¿Se especifican y son adecuados los criterios de retirada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Se describe el tratamiento de todos los pacientes? – Tratamiento experimental (ej. dosis, pauta y vía de adm....) – Tratamiento comparador (ej. dosis, pauta y vía de adm...) – Duración del tratamiento – ¿Cómo es el sistema de monitoreo del cumplimiento o adherencia al tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Están descritos otros tratamientos permitidos durante el estudio? – Tratamiento de rescate – Tratamientos concomitantes/comparador (control)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se describen los periodos de: – Lavado – Estabilización o preinclusión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se explica y justifica el diseño del estudio? – Controlado (<input type="checkbox"/> Paralelo <input type="checkbox"/> Cruzado <input type="checkbox"/> Otros) – No controlado <input type="checkbox"/> ¿Se justifica el uso de placebo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Se utiliza una distribución aleatoria para el tratamiento? – ¿Se describe el método de aleatorización? (centralizada, sobres opacos u otros)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Existe enmascaramiento de los tratamientos? – ¿Cómo es el grado potencial del ciego? – ¿Cómo se evaluará la eficacia del enmascaramiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones / aclaraciones / modificaciones:

**ASPECTOS METODOLÓGICOS (protocolo del ensayo clínico)**

Evaluación de la respuesta	SÍ se describe (valoración)			NO	
	<i>Adecuado</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Inadecuado</i>	<i>No se describe</i>	<i>No aplica</i>
10. ¿Se describe la variable de resultados principales del estudio? – ¿Es objetiva, se puede medir o es replicable? – ¿Tiene relevancia clínica suficiente? – ¿Es una variable subrogada, combinada?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
11. ¿Se describe otros criterios de respuesta? – ¿Son objetivos? – ¿Están validados? – ¿Tienen relevancia clínica?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				

Diseño Estadístico	SÍ se describe (valoración)			NO	
	<i>Adecuado</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Inadecuado</i>	<i>No se describe</i>	<i>No aplica</i>
12. ¿Se describen aspectos del diseño estadístico? – ¿Se describe la potencia estadística del estudio? – ¿Se describen los errores permitidos? – ¿Se especifica si es un estudio de superioridad o si es de no inferioridad? – ¿Están especificadas las pruebas estadísticas que se utilizarán? – ¿Se describe el tamaño de muestra? – ¿Se describe el tamaño del efecto? – ¿Se han previsto las posibles pérdidas o abandonos? – ¿Está previsto un análisis intermedio? – ¿Se especifican reglas de suspensión prematura del estudio? – ¿Está previsto el análisis "por intención de tratar"? – ¿Se prevé realizar un análisis "por protocolo" u otros posibles análisis?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Seguridad / Eventos adversos	SÍ se describe (valoración)			NO	
	<i>Adecuado</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Inadecuado</i>	<i>No se describe</i>	<i>No aplica</i>
13. ¿Se describe el reporte de eventos adversos? – ¿Se describe la evaluación de causalidad del EAS? – ¿Se especifican los EAS que hay que notificar? – ¿Se describe a quién y cómo notificar? – ¿Se indican los plazos de notificación en función de la gravedad y otros criterios descritos en la normativa local?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				

Consentimiento informado	SÍ se describe (valoración)			NO	
	<i>Adecuado</i>	<i>Insuficiente</i>	<i>Inadecuado</i>	<i>No se describe</i>	<i>No aplica</i>
14. ¿Se describe la forma de obtención del CI? – ¿Quién informará al participante? – ¿Cómo se dará la información al participante? – ¿Quién obtendrá la firma del participante? – ¿Cómo se asegurará que el paciente entienda la forma de consentimiento?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				

Observaciones / aclaraciones / modificaciones:



2. HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES

Contenidos informativos	Adecuado	Insuficiente/ Inadecuado	No aplica
Título completo del estudio y nombre del patrocinador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Descripción del ensayo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se explica al sujeto que se le propone participar en una investigación clínica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se describe la Justificación del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se describen los Objetivos del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se describen los tratamientos y pauta a seguir?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se describe la duración prevista del ensayo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa sobre el diseño del ensayo? (reclutamiento, aleatorización, cegamiento)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se Informa sobre los procedimientos generales del ensayo? (N.º de participantes en Perú/mundo, N.º de visitas, exploraciones, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa sobre los procedimientos EXTRAORDINARIOS que se le deberán practicar? (N.º de extracciones, pruebas invasivas, etc., diferentes a los de la atención habitual)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa que el estudio ha sido sometido a revisión por un comité de ética?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa sobre riesgos potenciales en caso de mujeres y varones con capacidad reproductiva, métodos anticonceptivos, acción y seguimiento en caso de embarazo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Descripción de los tratamientos empleados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Están explicados los tratamientos posibles y la probabilidad de asignación a cada grupo de tratamiento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se deja claro qué grupo de tratamiento es el habitual (el de elección en el país) y cuál es el grupo experimental o en investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ventajas y desventajas de los tratamientos referentes al estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se hace referencia al placebo y se explica su significado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Descripción de los beneficios y riesgos derivados del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa de los beneficios razonablemente esperados?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa de los posibles riesgos e incomodidades por participar en el estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se especifican las medidas previstas ante la aparición de posibles riesgos? (ej. Ineficacia o Eventos Adversos de la intervención en estudio, aparición de complicaciones)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Derechos de los participantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Queda clara la voluntariedad de la participación y que la no participación no ocasionará ningún perjuicio para el paciente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se le informa que puede consultar con otras personas (familia, médico) antes de tomar su decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Esta descrito la posibilidad de retirarse en cualquier momento, una vez iniciado el estudio, sin perjuicios para el paciente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Está el compromiso de información actualizada de datos relevantes sobre el estudio y el producto en investigación que puedan influir en la decisión de continuar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se especifican las condiciones de exclusión o discontinuación del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Existe un compromiso de confidencialidad indicando las personas que tendrán acceso a sus datos, registros?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



¿Se le informa de la compensación por daños, perjuicios y de la existencia de un seguro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se establece un reembolso económico a los sujetos? (por transportes, dietas, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se le informa al participante de la compensación para el equipo investigador?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa que los resultados del estudio serán publicados, pero sin posibilidad de identificar a los participantes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si en ensayos clínicos previos se hubiese identificado resultados beneficiosos y no existiera alternativa de tratamiento en la enfermedad. En el ensayo clínico presentado se valoraría si: ¿Se describe el acceso a intervenciones (procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos) que han resultado beneficiosos en el estudio, en caso no exista otra alternativa de tratamiento adecuado?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se describe en un consentimiento informado por separado la utilización y la conservación de datos genéticos humanos, datos proteómicos humanos y muestras biológicas, consignando sus objetivos, riesgos, confidencialidad, tiempo de almacenamiento, etc...?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Responsables del estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se indica quién es el Investigador Principal del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa sobre el Patrocinador del estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa sobre la Organización de Investigación por Contrato y su responsabilidad en el estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se identifica a la persona responsable de contestar posibles dudas y proporcionar información adicional?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se informa de cómo contactar con el investigador en caso de emergencia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
¿Se indica el nombre del Comité de Ética evaluador del estudio, sus atribuciones y datos de contacto?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contenidos informativos	Adecuado	Insuficiente/ Inadecuado	No aplica
Explicación y extensión adecuada del contenido (bien redactado, frases cortas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Terminología comprensible (pocas palabras técnicas, sin abreviaturas ni acrónimos), de acuerdo al nivel cultural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se aporta una hoja de información adaptada al menor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones / aclaraciones / modificaciones:



3. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Descripción del contenido del Consentimiento Informado	Adecuado	Inadecuado/ <i>insuficiente</i>
<i>Nombre y apellido del sujeto en investigación y/o su representante legal cuando corresponda</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Declaración de la lectura de la hoja de información</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Declaración de haber podido hacer cualquier pregunta libremente</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Declaración de haber recibido suficiente información sobre el estudio</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Declaración de haber sido informado por un investigador cuyo nombre y apellido consta</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Declaración de comprender que su participación es voluntaria</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Declaración de comprender que puede retirarse del estudio sin perjuicio, cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin ningún condicionamiento</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Expresión de libre conformidad para participar en el estudio</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Expresión de quedarse con una copia de la información del estudio</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Identificación, fecha, hora y lugar para las firmas</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones / aclaraciones / modificaciones:



3. PRINCIPIOS ÉTICOS

Valoración del protocolo del ensayo clínico, consentimiento informado y otros requisitos proporcionados para la evaluación del ensayo clínico en el expediente en trámite.

Análisis por Principios	Adecuado	No aplica	Inadecuado
AUTONOMÍA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Protección de la confidencialidad</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Obtención del Consentimiento Informado <input type="checkbox"/> Asentimiento <input type="checkbox"/> <i>Voluntariedad, información, comprensión</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Decisiones de sustitución (representante legal)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENEFICENCIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relación beneficio/riesgo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Riesgo no superior al mínimo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NO MALEFICENCIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Metodología correcta <i>Hipótesis plausible (justificación y objetivos)</i> <i>Tamaño de muestra</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Equi-ponderación Clínica: <i>Ambos tratamientos se consideran iguales en términos de eficacia y seguridad o, por lo menos, que esa posibilidad exista</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uso del placebo <i>¿Existe un grupo en uso exclusivo de placebo?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Idoneidad del Investigador Principal <i>Formación</i> <input type="checkbox"/> <i>Experiencia</i> <input type="checkbox"/> <i>Tiempo suficiente para el estudio</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Idoneidad de las instalaciones <i>Constancia de registro de centros de investigación emitida por el INS</i> <input type="checkbox"/> <i>verificación in situ</i> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cláusulas de seguridad <i>(Por ej. Seguridad del producto, monitorización de seguridad, supervisión continua)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUSTICIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Selección equitativa de los sujetos en investigación <i>(Criterios de inclusión/exclusión)</i> <i>¿Existe algún grupo de nivel socioeconómico predominante?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Compensación por daños <i>(seguros)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Utilidad Social Acceso a intervenciones <i>que han resultado beneficiosos en el estudio, en caso no exista alternativa de tratamiento adecuada, al menos, hasta que el medicamento esté disponible comercialmente.</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VULNERABILIDAD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>¿Se han identificado poblaciones vulnerables, discriminadas, cuáles?</i> <i>Se contemplan garantías adicionales de protección de la vulnerabilidad identificada (los resultados esperados supongan un beneficio directo para los participantes)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Análisis por Consecuencias	Adecuado	No aplica	Inadecuado
<i>Para los sujetos del ensayo</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Para la sociedad ¿Responde a las necesidades y problemas de salud de los peruanos?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

^a *Intervenciones= procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos*

Observaciones / aclaraciones / modificaciones:



4. ASPECTOS LEGALES

Valoración del protocolo del ensayo clínico, consentimiento informado y otros requisitos proporcionados para la evaluación del ensayo clínico en el expediente en trámite.

Documentos legalmente establecidos	Sí se describe (valoración)			NO	
	Adecuado	Insuficiente	Inadecuado	No se describe	No aplica
<p>Se contempla y aplica al estudio:</p> <p>1. La Declaración de Helsinki y actualizaciones</p> <p>2. La Declaración de Bioética y DDHH y otras de carácter supranacional</p> <p>3. Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú - Decreto Supremo N.° 017-2006-SA</p> <p>4. Modificatoria del Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú - Decreto Supremo N.° 006-2007-SA.</p> <p>5. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de salud - Ley N.° 29414 (Oct. 2009)</p> <p>6. Se hace mención del registro del EC en una base de datos. (N.° de EudraCT <input type="checkbox"/> o N.° ISRCTN <input type="checkbox"/>)</p> <p>7. ¿Se hace referencia al compromiso de publicar los resultados?</p> <p>8. Se considera que en caso el estudio se ejecute en menores de edad debe requerir el consentimiento informado de ambos padres, salvo se demuestre imposibilidad fehaciente.</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>¿El protocolo se acompaña de los documentos?</p> <p>1. ¿Compromiso firmado por el Investigador principal y los colaboradores?</p> <p>2. ¿Póliza de seguro/Declaración jurada individualizada por investigador y centro?</p> <p>3. ¿Verificación de idoneidad de las instalaciones? (por ej. Revisar la constancia de registro de centros de investigación emitida por el INS o verificación in situ)</p> <p>4. ¿Presupuesto detallado del ensayo clínico?</p> <p>Para evaluar responsabilidades:</p> <p>5. ¿Acuerdo entre el patrocinador y el investigador principal?</p> <p>6. ¿Acuerdo entre el patrocinador e Institución?</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Presupuesto económico	Sí se describe (valoración)			NO	
	Adecuado	Insuficiente	Inadecuado	No se describe	No aplica
<p>¿Se adjunta el presupuesto detallado del estudio?</p> <p>1. ¿Supone gastos para la institución?</p> <p>2. ¿Se proporcionará algún tipo de aparato o equipamiento para la institución?</p> <p>3. ¿Son razonables las condiciones económicas que se presentan?</p> <p>4. ¿Se indica los pagos para el equipo investigador (investigador principal, colaboradores, etc.)?</p> <p>5. ¿Está previsto retribuir los gastos de los pacientes?</p> <p>6. ¿Se retribuye al voluntario sano por su participación en el estudio?</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Seguimiento del ensayo	Sí se describe (valoración)			NO	
	Adecuado	Insuficiente	Inadecuado	No se describe	No aplica
¿Se especifica el seguimiento de las normas de BPC?					
1. ¿Está definido el calendario de visitas del paciente en el protocolo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Se indica la realización de la monitorización del ensayo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se almacenan y dispensan las muestras del PI a través de la Unidad de dispensación de ensayos clínicos dependiente del S ^o de Farmacia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Se hace mención al tiempo y documentos que permanecerán en el archivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> CIEI <input type="checkbox"/> Investigador <input type="checkbox"/> Patrocinador					



VI. BIBLIOGRAFÍA

1. **Perú, Congreso de la República.** Ley N.º 26842 del 20 de julio de 1997. Ley General de Salud. Título preliminar XV. Lima: Congreso de la República; 1997.
2. **Perú, Congreso de la República.** Ley N.º 26842 del 20 de julio de 1997. Ley General de Salud. Artículo 28. Lima: Congreso de la República; 1997.
3. **Perú, Ministerio de Salud.** Decreto Supremo N.º 017-2006-SA del 29 julio de 2006. Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú. Lima: MINSA; 2006.
4. **Perú, Ministerio de Salud.** Decreto Supremo N.º 006-2007-SA del 8 junio de 2007. Modifican el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú. Lima: MINSA; 2006.
5. **Galende Domínguez I.** La ética en investigación y los Comités de Ética en Investigación Clínica. Madrid: Fundación AstraZeneca; 2008.
6. Código de Nüremberg. (Acceso febrero 2010) En: <http://www.pcb.ub.es/bioeticaidret/archivos/norm/CodigoNuremberg.pdf>
7. Declaración de Helsinki – Seúl 2008. (Acceso febrero 2010) En: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>
8. Informe Belmont. (Acceso febrero 2010) En: http://www.ucm.es/info/nutrium/Arroyo/deo_InfBelmont1.pdf
9. Declaración de Bioética y Derechos Humanos UNESCO - 2005. (Acceso junio 2009) En: http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1372&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
10. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. (Acceso diciembre 2008) En: http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/IVCONF_BPC-doct-esp.doc
11. **Beauchamp T, Childress J.** Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson; 1999.



12. **Gracia D.** Procedimientos de Decisión en Ética Clínica. Barcelona: Triacastella, 2008.
13. Declaración de la Red Latinoamericana de Ética y Medicamentos. (Acceso febrero 2010) En: <http://www.boletinfarmacos.org/relem/relem.htm>
Primer Taller Latinoamericano de Ensayos Clínicos y Ética realizado en Buenos Aires (Argentina) el 12 y 13 de mayo de 2008, patrocinada por la Fundación WEMOS (Holanda), OPS (Argentina) y Salud y Fármacos (EE.UU.), participación de 24 expertos en ensayos clínicos y ética, quienes representaban a cinco países de LA (Argentina, Brasil, Costa Rica, México y Perú) y a las agencias encargadas de regular los ensayos clínicos en tres de esos países (Argentina, Brasil y Perú).
14. **Asensio J, Díaz F, Galende I, Iglesias P, Íñigo J, Madero R, et al.** Lista Guía para la evaluación de protocolos de ensayos clínicos. En: Guías Operativas para CEI-II. Evaluación de protocolos de Investigación Biomédica. Inés Galende(coord.) Madrid: Fundación AstraZeneca; 2007.
15. Comités Institucionales de Ética en Investigación registrados en el Instituto Nacional de Salud. (acceso octubre 2008) En:
<http://www.ins.gob.pe/registroEC/listaregistroCIEI.asp>
16. **Olave S.** Outsourcing clinical trials to Latin America; trends and risks en: Final report of the expert meeting: "clinical trials and protection of trial subject in low-income and developing countries" Date: Tuesday 6 November 2007. Venue: European Parliament, rue Wiertz, Brussels. (Acceso noviembre 2008) En:
http://www.wemos.nl/Documents/report_expert_meeting_clinical_trials.pdf
17. **Laporte JR.** Glosario de términos utilizados en investigación clínica. En: Principios Básicos de Investigación Clínica. Barcelona: AstraZeneca. Barcelona 2001. (Acceso enero 2009) En: <http://www.icf.uab.es/livre/librac.htm>
18. **Ferreira-González I, Alonso-Coello P, Solà I, Pacheco-Huergo V, Domingo-Salvany A, Alonso J, et al.** Variables de resultado combinadas en los ensayos clínicos. Rev Esp Cardiol. 2008; 61(3): 283-90.
19. Centro de ensayos clínicos, Universidad de Hong Kong SAR, RP de China. Asociación de Acreditación de los Programas de Protección para la Investigación en Seres Humanos Washington, DC, EE. UU. Revisión de Ensayos clínicos: Una Guía para el Comité de Ética. Johan PE Karlberg., Marjorie A Speers. Hong Kong, RP de China, marzo 2010.(Acceso mayo 2010) En: <http://www.ClinicalTrialMagnifier.com>



VII. ANEXOS

1. **Código de Nüremberg (1947)**, documento que recoge las conclusiones del proceso judicial que se siguió contra los responsables de los horrores de la experimentación nazi, entre los prisioneros de guerra durante la segunda guerra mundial.

De las conclusiones judiciales que conforman el código de Nüremberg merecen destacarse las que establecen que: una investigación “para ser ética” debe estar basada en los resúmenes de experimentación animal y en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad; que la investigación debe estar justificada por los resultados que se esperan obtener; y, en cualquier caso, que el sujeto de la investigación deba dar su consentimiento.

1. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario de sujeto humano. Ello requiere capacidad legal para dar consentimiento; libre poder de elección sin presión externa, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos implicados que le capaciten para hacer una decisión razonable. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines del experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente originarse de su participación en el experimento. En cualquier caso, la responsabilidad de determinar la calidad del consentimiento es de quien inicia, dirige o hace el experimento, y no puede ser delegada.
2. El experimento debe ser tal que dé resultados provechosos para el beneficio de la sociedad, que no puedan obtenerse por otros métodos o medios y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.
3. El experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que los resultados previos justificarán la realización del experimento.
4. El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño.



5. No debe realizarse ningún experimento cuando exista una razón “a priori” para creer que pueda producirse muerte o daño que lleve a una incapacitación, excepto, quizás, en aquellos experimentos en que los médicos experimentales sirven también como sujetos.
6. El grado de riesgo asumible nunca debe exceder al grado de importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento.
7. Se deben realizar los adecuados preparativos, y proporcionar las facilidades necesarias, para proteger al sujeto de experimentación contra posibilidades, incluso remotas, de daño, incapacitación o muerte.
8. El experimento debe ser realizado únicamente por personas cualificadas científicamente. Debe exigirse a través de todas las etapas del experimento el mayor grado de experiencia (pericia) y cuidado en aquellos que realizan o están implicados en dicho experimento.
9. Durante la realización del experimento, el sujeto de experimentación debe estar en libertad de interrumpirlo, si considera que ha alcanzado un estado físico o mental en que le parece imposible continuar en el experimento.
10. Durante la realización del experimento el científico responsable tiene que estar preparado para terminar el experimento en cualquier fase, si tiene una razón para creer con toda probabilidad, en el ejercicio de la buena fe, que de continuar con el experimento puede resultar lesión, discapacidad o muerte del sujeto de experimentación.

2. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la 18.^a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29.^a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35.^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41.^a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48.^a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52.^a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59.^a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008



A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: “El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica”.
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y



tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.



14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.
15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.
16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.



17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.
19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.
22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.
23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al



mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de interés, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.
25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.
26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.



27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar



a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:
 - El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
 - Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.
33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.
34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa



del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

3. Informe Belmont (1978) de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en la Investigación Biomédica y del Comportamiento.

Principios Éticos y Orientaciones para la Protección de Sujetos Humanos en la Experimentación.

La investigación científica ha dado como resultado beneficios substanciales. También ha planteado desconcertantes problemas éticos. La denuncia de abusos cometidos contra sujetos humanos en experimentos biomédicos, especialmente durante la segunda guerra mundial, atrajo al interés público hacia estas cuestiones. Durante los procesos de Nüremberg contra los crímenes de guerra, se esbozó el código de Nüremberg como un conjunto de criterios para juzgar a médicos y a científicos que llevaron a cabo experimentos biomédicos en prisioneros en campos de concentración. Este código se convirtió en el prototipo de muchos códigos posteriores* para asegurar que la investigación con sujetos humanos se lleve a cabo de modo ético.

Los códigos consisten en reglas, algunas generales, otras específicas, que guían en su trabajo a investigadores o a evaluadores de la investigación. Estas reglas son con frecuencia inadecuadas, para que sean aplicadas en situaciones complejas; a veces están en mutuo conflicto y son, con frecuencia, difíciles de interpretar y aplicar. Unos principios éticos más amplios deberían proveer las bases sobre las



cuales algunas reglas específicas podrían ser formuladas, criticadas e interpretadas.

Tres principios, o normas generales prescriptivas, relevantes en la investigación en la que se emplean sujetos humanos son identificados en esta declaración. Otros principios pueden ser también relevantes. Sin embargo, estos tres son comprensivos y están formulados en un nivel de generalización que debería ayudar a los científicos, a los críticos y a los ciudadanos interesados en comprender los temas éticos inherentes a la investigación con sujetos humanos. Estos principios no siempre pueden ser aplicados de tal manera que resuelvan sin lugar a dudas un problema ético particular. Su objetivo es proveer un marco analítico para resolver problemas éticos que se originen en la investigación con sujetos humanos.

Desde 1945, varios códigos sobre la forma de llevar a cabo la experimentación con sujetos humanos de manera apropiada y responsable en la investigación médica han sido adoptados por diversas organizaciones. Los más conocidos entre estos códigos son el Código de Núremberg de 1947, la Declaración de Helsinki de 1964 (revisada en 1975), y las Orientaciones (codificadas en 1974 en las Regulaciones Federales) publicadas por el U.S. *Department of Health, Education, and Welfare*. Códigos sobre la forma de llevar a cabo la investigación social y de la conducta también han sido adoptados, los más conocidos los que se publicaron en 1973 por la *American Psychological Association*.

Esta declaración contiene una distinción entre investigación y práctica, una discusión de los tres principios éticos básicos, y observaciones sobre la aplicación de estos principios.

A. LÍMITES ENTRE PRÁCTICA E INVESTIGACIÓN.

Es importante distinguir de una parte la investigación biomédica y de conducta y de otra la aplicación de una terapia aceptada, a fin de averiguar qué actividades deberían ser revisadas a fin de proteger a los sujetos de investigación. La distinción entre investigación y práctica es borrosa en parte porque con frecuencia se dan simultáneamente (como en la investigación diseñada para la valoración de una terapia) y en parte porque notables desviaciones de la práctica comúnmente



aceptada reciben con frecuencia el nombre de “experimentales” cuando los términos “experimental” e “investigación” no son definidos cuidadosamente.

En la mayoría de casos, el término “práctica” se refiere a intervenciones cuyo fin es acrecentar el bienestar de un paciente individual o de un cliente, y hay motivos razonables para esperar un éxito. El fin de la práctica médica es ofrecer un diagnóstico, un tratamiento preventivo o una terapia a individuos concretos*. Como contraste, el término “investigación” denota una actividad designada a comprobar una hipótesis, que permite sacar conclusiones, y como consecuencia contribuya a obtener un conocimiento generalizable (expresado, por ejemplo, en teorías, principios, y declaraciones de relaciones). La investigación se describe generalmente en un protocolo formal que presenta un objetivo y un conjunto de procedimientos diseñados para alcanzar este objetivo.

*Aunque la práctica generalmente lleva consigo intervenciones cuyo fin es solamente acrecentar el bienestar de un individuo en particular, en algunas ocasiones estas Intervenciones se aplican a un individuo con el fin de acrecentar el bienestar de otro (e.j., transfusión de sangre, injertos de piel o trasplante de órganos) o una intervención tiene el doble fin de ampliar el bienestar de un individuo en particular, y al mismo tiempo, beneficiar a otros (e.j., la vacuna que protege al que la recibe y a la sociedad en general). El hecho de que algunas formas de práctica además de favorecer inmediatamente al individuo que se somete a la intervención contengan otros elementos no debería crear confusión en la distinción entre investigación y práctica. Incluso cuando una forma de proceder que se aplica en la práctica puede producir un beneficio a un tercero, sigue siendo una intervención cuyo fin es acrecentar el bienestar de un individuo en particular o a grupos de individuos; por consiguiente se trata de práctica y no hay necesidad de someterla a una revisión como si se tratara de una investigación.

Cuando un clínico se aparta de manera significativa de una práctica normalmente aceptada, la innovación no constituye, en sí misma o por sí misma, una investigación. El hecho de que una forma de proceder sea “experimental”, en un sentido nuevo, no comprobado, o diferente, no lo incluye automáticamente en la categoría de investigación.



Modos de proceder radicalmente nuevos deberían ser objeto de una investigación formal lo antes posible para cerciorarse si son seguros y eficaces. Así pues, los comités de práctica médica tienen la responsabilidad de insistir en que una innovación de importancia sea incorporada en un proyecto formal de investigación.*

La investigación y la práctica pueden ser llevadas a cabo conjuntamente cuando la investigación va encaminada a la valoración de la seguridad y eficacia de un tratamiento. Esto no debería confundirse con la necesidad de revisión que una actividad pueda o no tener; la regla general es que en cualquier actividad donde haya un elemento de investigación, esta actividad debería someterse a revisión para la protección de los sujetos humanos.

B. PRINCIPIOS ÉTICOS BÁSICOS.

La expresión “principios éticos básicos” se refiere a aquellos criterios generales que sirven como base para justificar muchos de los preceptos éticos y valoraciones particulares de las acciones humanas.

Entre los principios que se aceptan de manera general en nuestra tradición cultural, tres de ellos son particularmente relevantes para la ética de la experimentación con seres humanos: Los principios de **respeto a las personas**, de **beneficencia** y de **justicia**.

Supuesto que los problemas relacionados con la experimentación social pueden diferir substancialmente de los relacionados con bioquímica y ciencias de la conducta, la Comisión declina específicamente determinar ningún modo de proceder sobre este tipo de investigación, por el momento. Al contrario, la Comisión cree que el problema debería ser tratado por uno de sus grupos sucesores

1. Respeto a las personas.

El respeto a las personas incluye por lo menos dos convicciones éticas: Primera, que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y segunda, que todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a la protección.

Consiguientemente, el principio de respeto a las personas se divide en dos pre requisitos morales distintos: el pre requisito que



reconoce la autonomía, y el pre requisito que requiere la protección de aquellos cuya autonomía está de algún modo disminuida.

Una persona autónoma es un individuo que tiene la capacidad de deliberar sobre sus fines personales, y de obrar bajo la dirección de esta deliberación. Respetar la autonomía significa dar valor a las consideraciones y opciones de las personas autónomas, y abstenerse a la vez de poner obstáculos a sus acciones a no ser que éstas sean claramente perjudiciales para los demás. Mostrar falta de respeto a un agente autónomo es repudiar los criterios de aquella persona, negar a un individuo la libertad de obrar de acuerdo con tales criterios razonados, o privarle de la información que se requiere para formar un juicio meditado, cuando no hay razones que obliguen a obrar de este modo.

Sin embargo, no todo ser humano es capaz de autodeterminación. El poder de autodeterminación madura a la largo de la vida del individuo, y algunos de estos pierden este poder completamente o en parte, a causa de enfermedad, de disminución mental, o de circunstancias que restringen severamente su libertad. El respeto por los que no han llegado a la madurez y por los incapacitados puede requerir que se les proteja hasta su madurez o mientras dure la incapacidad.

Algunas personas necesitan protección extensiva, hasta tal punto, que es necesario excluirles del ejercicio de actividades que pueden serles perjudiciales; otras personas necesitarán protección en menor grado, no más allá de asegurarse de que pueden ejercer actividades con libertad y de que pueden darse cuenta de sus posibles consecuencias adversas. El grado de protección que se les ofrece debería depender del riesgo que corren de sufrir daño y de la probabilidad de obtener un beneficio. El juicio con el que se decide si un individuo carece de autonomía debería ser reevaluado periódicamente y variará según la diversidad de las situaciones.

En la mayoría de las investigaciones en los que se emplean sujetos humanos, el respeto a las personas exige que los sujetos entren en la investigación voluntariamente y con la información adecuada. Sin embargo, en algunos casos, la aplicación del



principio no es obvia. El uso de prisioneros como sujetos de investigación nos ofrece un ejemplo instructivo. De una parte, parecería que el principio de respeto a las personas requiere que no se excluya a los prisioneros de la oportunidad de ofrecerse para la investigación. Por otra parte, bajo las condiciones de vida en la cárcel, pueden ser obligados o ser influenciados de manera sutil, a tomar parte en actividades, a las que, en otras circunstancias, no se prestarían de manera voluntaria. El respeto a las personas, exigiría que se protegiera a los prisioneros. El dilema que se presenta es o permitir a los prisioneros que se presenten “voluntariamente” o “protegerles”.

Respetar a las personas, en los casos más difíciles, consiste con frecuencia en poner en la balanza demandas opuestas, urgidas por el mismo principio de respeto.

2. Beneficencia.

Se trata a las personas de manera ética no sólo respetando sus decisiones y protegiéndolas de daño, sino también esforzándose en asegurar su bienestar. Esta forma de proceder cae dentro del ámbito del principio de beneficencia. El término “beneficencia” se entiende frecuentemente como aquellos actos de bondad y de caridad que van más allá de la obligación estricta. En este documento, beneficencia se entiende en sentido más radical, como una obligación.

Dos reglas generales han sido formuladas como expresiones complementarias de los actos de beneficencia entendidos en este sentido: (1) No causar ningún daño, y (2) maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños.

La máxima hipocrática “no causar ningún daño” ha sido durante mucho tiempo un principio fundamental de la ética médica. Claude Bernard la aplicó al campo de la investigación, diciendo que no se puede lesionar a una persona a costa del beneficio que se podría obtener para otros. Sin embargo, incluso evitar daño requiere aprender lo que es perjudicial; y en el proceso para la obtención de esta información, algunas personas pueden estar expuestas al riesgo de sufrirlo. Más aún, el juramento hipocrático



exige de los médicos que busquen el beneficio de sus pacientes “según su mejor juicio”. Aprender lo que producirá un beneficio puede de hecho requerir exponer personas a algún riesgo. El problema planteado por estos imperativos es decidir cuándo buscar ciertos beneficios puede estar justificado, a pesar de los riesgos que pueda conllevar, y cuándo los beneficios deben ser abandonados debido a los riesgos que conllevan.

Las obligaciones del principio de beneficencia afectan a los investigadores individuales y a la sociedad en general, pues se extienden a los proyectos determinados de investigación y a todo el campo de investigación en su conjunto. En el caso de proyectos particulares, los investigadores y los miembros de la institución tienen obligación de poner los medios que permitan la obtención del máximo beneficio y el mínimo riesgo que puedan ocurrir como resultado del estudio e investigación. En el caso de investigación científica en general, los miembros de la sociedad tienen la obligación de reconocer los beneficios que se seguirán a largo plazo, y los riesgos que pueden ser el resultado de la adquisición de un mayor conocimiento y del desarrollo de nuevas formas de proceder en medicina, psicoterapia y ciencias sociales.

El principio de beneficencia con frecuencia juega un papel bien definido y justificado en muchas de las áreas de investigación con seres humanos. Tenemos un ejemplo en la investigación infantil. Maneras efectivas de tratar las enfermedades de la infancia y el favorecimiento de un desarrollo saludable son beneficios que sirven para justificar la investigación realizada con niños - incluso cuando los propios sujetos de la investigación no sean los beneficiarios directos. La investigación también ofrece la posibilidad de evitar el daño que puede seguirse de la aplicación de prácticas rutinarias previamente aceptadas cuando nuevas investigaciones hayan demostrado que son peligrosas. Pero el papel del principio de beneficencia no es siempre tan claro. Queda todavía un problema ético difícil, por ejemplo, en el caso de una investigación que presenta más que un riesgo mínimo sin una perspectiva inmediata de beneficio directo para los niños que participan en la misma. Algunos han argüido que tal investigación es inadmisibles, mientras otros han señalado que esta limitación descartaría mucha experimentación, que promete



grandes beneficios para los niños en el futuro. Aquí, de nuevo, como en todos los casos difíciles, las distintas demandas que exige el principio de beneficencia pueden entrar en conflicto y exigir opciones difíciles.

3. Justicia.

¿Quién debe ser el beneficiario de la investigación y quién debería sufrir sus cargas? Este es un problema que afecta a la justicia, en el sentido de “equidad en la distribución”, o “lo que es merecido”. Se da una injusticia cuando se niega un beneficio a una persona que tiene derecho al mismo, sin ningún motivo razonable, o cuando se impone indebidamente una carga. Otra manera de concebir el principio de justicia es afirmar que los iguales deben ser tratados con igualdad. Sin embargo, esta afirmación necesita una explicación ¿Quién es igual y quién es desigual? ¿Qué motivos pueden justificar el desvío en la distribución por igual? Casi todos los comentaristas están de acuerdo en que la distribución basada en experiencia, edad, necesidad, competencia, mérito y posición constituye a veces criterios que justifican las diferencias en el trato por ciertos fines. Es, pues, necesario, explicar bajo qué consideraciones la gente debería ser tratada con igualdad. Existen varias formulaciones ampliamente aceptadas sobre la justa distribución de cargas y beneficios. Cada una de ellas menciona una cualidad importante que establece la base para la distribución de cargas y beneficios. Estas formulaciones son: (1) a cada persona una parte igual, (2) a cada persona según su necesidad individual, (3) a cada persona según su propio esfuerzo, (4) a cada persona según su contribución a la sociedad, y (5) a cada persona según su mérito.

Las cuestiones de justicia se han relacionado durante mucho tiempo con prácticas sociales como el castigo, contribución fiscal y representación política. Ninguna de estas cuestiones ha sido generalmente relacionada con la investigación científica, hasta este momento. Sin embargo, ya fueron presagiadas en las reflexiones más primitivas sobre la ética de la investigación con sujetos humanos: Por ejemplo, en el siglo XIX y a comienzos del siglo XX, generalmente eran los enfermos pobres quienes cargaban con los agobios propios del sujeto de experimentación,



mientras los beneficios derivados del progreso del cuidado médico se dirigían de manera especial a los pacientes de clínicas privadas. Posteriormente, la explotación de prisioneros como sujetos de experimentación en los campos de concentración nazis, fue condenada como caso especial de flagrante injusticia. En este país (USA), en los años cuarenta, el estudio de la sífilis de Tuskegee utilizó negros de áreas rurales, en situación desventajosa para estudiar el curso que seguía aquella enfermedad al abandonar el tratamiento, una enfermedad que no era sólo propia de aquella población. A estos sujetos se les privó de todo tratamiento ya demostrado efectivo a fin de que el proyecto no sufriera interrupción, y esto mucho tiempo después de que el uso de este tratamiento fuese una práctica generalizada.

Confrontados con este marco histórico, se puede apreciar cómo las nociones de justicia tienen importancia en la investigación con sujetos humanos. Por ejemplo, la selección de sujetos de investigación necesita ser examinada a fin de determinar si algunas clases (e.j., pacientes de la seguridad social, grupos raciales particulares y minorías étnicas o personas aisladas en instituciones) se seleccionan de manera sistemática por la sencilla razón de que son fácilmente asequibles, su posición es comprometida, o pueden ser manipulados, más que por razones directamente relacionadas con el problema que se estudia.

Finalmente, cuando una investigación subvencionada con fondos públicos conduce al descubrimiento de mecanismos y modos de proceder de tipo terapéutico, la justicia exige que estos no sean ventajosos sólo para los que pueden pagar por ellos y que tal investigación no debería indebidamente usar personas que pertenecen a grupos que muy probablemente no se contarán entre los beneficiarios de las subsiguientes aplicaciones de la investigación.

C. APLICACIONES.

La aplicación de los principios generales de la conducta que se debe seguir en la investigación nos lleva a la consideración de los siguientes requerimientos: consentimiento informado, valoración de beneficios y riesgos, selección de los sujetos de investigación.



1. Consentimiento informado.

El respeto a las personas exige que se dé a los sujetos, en la medida de sus capacidades, la oportunidad de escoger lo que les pueda ocurrir o no. Se ofrece esta oportunidad cuando se satisfacen los criterios adecuados a los que el consentimiento informado debe ajustarse.

Aunque nadie duda de la importancia del consentimiento informado, con todo, existe una gran controversia sobre la naturaleza y la posibilidad de un consentimiento informado. Sin embargo, prevalece de manera muy general el acuerdo de que el procedimiento debe constar de tres elementos: información, comprensión y voluntariedad.

Información: La mayoría de códigos de investigación contienen puntos específicos a desarrollar con el fin de asegurar que el sujeto tenga la información suficiente. Estos puntos incluyen: el procedimiento de la investigación, sus fines, riesgos y beneficios que se esperan, procedimientos alternativos (cuando el estudio está relacionado con la terapia), y ofrecer al sujeto la oportunidad de preguntar y retirarse libremente de la investigación en cualquier momento de la misma. Se han propuesto otros puntos adicionales, tales como la forma en que se debe seleccionar a los sujetos, la persona responsable de la investigación, etc.

Sin embargo, la simple enumeración de puntos no da una respuesta a la pregunta de cuál debería ser el criterio para juzgar la cantidad y la clase de información que debería ser facilitada. Un criterio que se invoca con frecuencia en la práctica médica, es decir, la información que comúnmente dan los médicos de cabecera o los que ejercen en instituciones, es inadecuada, puesto que la investigación tiene lugar cuando precisamente no hay un acuerdo común en un determinado campo. Otro criterio, corrientemente muy popular en los juicios legales por “mal praxis”, exige que el que practica la medicina revele aquella información que personas razonables querrían saber a fin de ejercer una opción en cuanto se refiere a su cuidado. Esto, también, parece insuficiente, ya que el sujeto de investigación, siendo en esencia voluntario, puede desear saber mucho más sobre los riesgos que



asume de manera voluntaria, que los pacientes que se ponen en manos de los clínicos porque necesitan sus cuidados. Quizás debería proponerse un criterio para el “voluntario razonable”: la medida y naturaleza de la información debería ser tal que las personas, sabiendo que el procedimiento no es necesario para su cuidado ni quizás tampoco comprendido por completo, puedan decidir si quieren tomar parte en el progreso del conocimiento. Incluso en aquellas ocasiones en las que quizás se pueda prever algún beneficio directamente a su favor, los sujetos deberían comprender con claridad la escala por donde se mueve el riesgo y la naturaleza voluntaria de su participación.

Un problema especial relacionado con el consentimiento surge cuando el informar a los sujetos de algún aspecto pertinente de la investigación es probable que perjudique la validez del estudio. En muchos casos, es suficiente indicar a los sujetos, que se les invita a participar en una investigación, y que algunos de los aspectos no serán revelados hasta que esté concluida. En todos los casos de investigación que requieren la revelación incompleta, esto estará justificado sólo si queda claro: 1) Que la información incompleta es verdaderamente necesaria para conseguir los objetivos de la investigación. 2) que no se le ha ocultado al sujeto ninguno de los riesgos a no ser que sea mínimo. 3) que existe un plan adecuado para informar a los sujetos, cuando sea preciso, y también para comunicarles los resultados del experimento.

La información sobre los riesgos no deberla nunca ser ocultada para asegurar la cooperación de los sujetos, y a sus preguntas directas sobre el experimento deberían siempre darse respuestas verdaderas.

Se deberían tomar medidas para distinguir aquellos casos en los que la manifestación destruiría o invalidarla la investigación de aquellos otros en los que la revelación causaría simplemente inconvenientes al investigador.

Comprensión. El modo y el contexto en los que se comunica la información son tan importantes como la misma información. Por ejemplo, presentando la información de modo desorganizado y



con rapidez, no dejando casi tiempo para su consideración, o disminuyendo el número de oportunidades de hacer preguntas, puede todo ello afectar de manera adversa la habilidad del sujeto en el ejercicio de una opción informada.

Puesto que la habilidad del sujeto para comprender es una función de inteligencia, de madurez y de lenguaje, es preciso adaptar la presentación del informe a sus capacidades. Los investigadores tienen la responsabilidad de cerciorarse de que el sujeto ha comprendido la información. Puesto que siempre existe la obligación de asegurarse de que la información en cuanto se refiere a los riesgos a sujetos es completa y comprendida adecuadamente, cuando los riesgos son más serios, la obligación también aumenta. En algunas ocasiones puede ser apropiado administrar un test de comprensión, verbal o escrito.

Habrá que adoptar medidas especiales cuando la capacidad de comprensión está limitada severamente - por ejemplo, por condiciones de inmadurez o disminución mental. Cada clase de sujetos que podrían ser considerados incapaces (e.j., infantes, niños de poca edad, pacientes con insuficiencia mental, enfermos terminales y los que están en coma) deberá considerarse por separado y de acuerdo con sus condiciones. Incluso tratándose de estas personas, sin embargo, el respeto exige se les ofrezca la oportunidad de escoger, en cuanto les sea posible, si quieren o no participar en la investigación. Sus objeciones en contra de tomar parte en la investigación deberían ser respetadas, a menos que la investigación les proporcione una terapia a la que no tendrían acceso de otra forma. El respeto a las personas también exige la obtención de la autorización a terceras partes a fin de proteger a los sujetos de cualquier daño. Se respeta así a estas personas al reconocer sus deseos y por el recurso a terceros para protegerles de todo mal.

Las personas que se escogen deberían ser aquellas que entenderán con mayor probabilidad la situación del sujeto incapaz y que obrarán teniendo en cuenta el mejor interés de éste. Se debería dar a la persona que actúa en lugar del sujeto, la oportunidad de observar los pasos que sigue la investigación a fin de pueda retirar al sujeto de la misma, si esto parece ser lo más conveniente para éste.



Voluntariedad. Un acuerdo de participar en un experimento constituye un consentimiento válido si ha sido dado voluntariamente. Este elemento del consentimiento informado exige unas condiciones libres de coerción e influencia indebida. Se da coerción cuando se presenta intencionadamente una exageración del peligro de la enfermedad con el fin de obtener el consentimiento. La influencia indebida, por contraste, ocurre cuando se ofrece una recompensa excesiva, sin garantía, desproporcionada o inapropiada o cualquier ofrecimiento con el objeto de conseguir el consentimiento. Del mismo modo, incentivos que ordinariamente serían aceptables pueden convertirse en influencia indebida si el sujeto es especialmente vulnerable.

Se dan presiones injustificadas cuando personas que ocupan posiciones de autoridad o que gozan de influencia - especialmente cuando hay de por medio sanciones posibles- urgen al sujeto a participar. Sin embargo existe siempre algún tipo de influencia de este tipo y es imposible delimitar con precisión dónde termina la persuasión justificable y dónde empieza la influencia indebida. Pero la influencia indebida incluye acciones como la manipulación de las opciones de una persona, controlando la influencia de sus allegados más próximos o amenazando con retirar los servicios médicos a un individuo que tiene derecho a ellos.

2. Valoración de Riesgos y Beneficios.

La valoración de riesgos y beneficios necesita un cuidadoso examen de datos relevantes, incluyendo, en algunos casos, formas alternativas de obtener los beneficios previstos en la investigación.

Así, la valoración representa una oportunidad y una responsabilidad de acumular información sistemática y global sobre la experimentación que se propone. Para el investigador, es un medio de examinar si la investigación está correctamente diseñada. Para el comité de revisión, es un método con el que se determinan si los riesgos a los que se expondrán los sujetos están justificados. Para los futuros participantes, la valoración les ayudará a decidir si van a participar o no.



Naturaleza y Alcance de los Riesgos y Beneficios. La condición de que la investigación se puede justificar si está basada en una valoración favorable de la relación de riesgo/beneficio está relacionada muy de cerca con el principio de beneficencia, de la misma manera que el pre requisito moral que exige la obtención de un consentimiento informado se deriva primariamente del principio del respeto a las personas. El término “riesgo” se refiere a la posibilidad de que ocurra algún daño. Sin embargo, el uso de expresiones como “pequeño riesgo” o “gran riesgo”, generalmente se refiere (con frecuencia ambiguamente) a la posibilidad (probabilidad) de que surja algún daño y a la severidad (magnitud) del daño que se prevé.

El término “beneficio”, en el contexto de la investigación, significa algo con un valor positivo para la salud o para el bienestar. A diferencia de “riesgo”, no es un término que exprese probabilidades. Riesgo se contrapone con toda propiedad a la probabilidad de beneficios, y los beneficios se contrastan propiamente al daño, más que a los riesgos del mismo. Por consiguiente, la así llamada valoración de riesgos/beneficios se refiere a las probabilidades y a las magnitudes de daños posibles y a los beneficios anticipados. Hay que considerar muchas clases de daños y beneficios posibles. Existen por ejemplo, riesgos de daño psicológico, físico, legal, social y económico y los beneficios correspondientes. A pesar de que los daños más característicos sufridos por los sujetos de investigación sean el dolor psicológico o el dolor físico o las lesiones, no deberían dejarse de lado otras clases posibles de daño.

Los riesgos y los beneficios de la investigación pueden afectar al propio individuo, a su familia, o a la sociedad en general (o a grupos especiales de sujetos en la sociedad). Los códigos anteriores y las reglas federales han requerido que los riesgos de los sujetos sean superados por la suma de los beneficios que se prevén para el sujeto, si se prevé alguno, y los beneficios que se prevén para la sociedad, en forma de conocimiento que se obtendrá de la investigación. Al contraponer estos dos elementos distintos, los riesgos y los beneficios que afectan al sujeto inmediato de la investigación tendrán normalmente un peso especial. Por otra parte, los intereses que no corresponden al sujeto, pueden,



en algunos casos, ser suficientes por si mismos para justificar los riesgos que necesariamente se correrán, siempre que los derechos del sujeto hayan sido protegidos. Así, la beneficencia requiere que protejamos a los sujetos contra el riesgo de daño y también que nos preocupemos de la pérdida de beneficios sustanciales que podrían obtenerse con la investigación.

Sistemática Valoración de los Riesgos y Beneficios. Se dice comúnmente que los riesgos y los beneficios deben ser “balanceados” para comprobar que obtienen “una proporción favorable”. El carácter metafórico de estos términos llama nuestra atención a la dificultad que hay en formar juicios precisos.

Solamente en raras ocasiones, tendremos a nuestra disposición las técnicas cuantitativas para el escrutinio de los protocolos de investigación. Sin embargo, la idea de un análisis sistemático, no arbitrario, de riesgos y beneficios debería ser emulado en cuanto fuera posible. Este ideal requiere que aquellos que toman las decisiones para justificar la investigación sean muy cuidadosos, en el proceso de acumulación y valoración de la información, en todos los aspectos de la investigación, y consideren las alternativas de manera sistemática. Este modo de proceder convierte la valoración de la investigación, en más rigurosa y precisa, mientras convierten la comunicación entre los miembros del consejo y los investigadores, en menos sujeta a interpretaciones erróneas, a informaciones deficientes y a juicios conflictivos. Así, debería haber en primer lugar, una determinación de la validez de los presupuestos de investigación; luego, se deberían distinguir con la mayor claridad posible, la naturaleza, la probabilidad y la magnitud del riesgo. El método de cerciorarse de los riesgos debería ser explícito, especialmente donde no hay más alternativa que el uso de vagas categorías, como riesgos pequeños o tenues. Se debería también determinar si los cálculos del investigador, en cuanto a las probabilidades de daños o beneficios son razonables, si se juzgan con hechos que se conocen u otros estudios alternativos a los que se disponen.

Finalmente la valoración de la justificación del experimento debería reflejar las consideraciones siguientes: (i) El tratamiento brutal o inhumano de los sujetos humanos nunca puede



ser justificado moralmente. (ii) Los riesgos deberían quedar reducidos a los estrictamente necesarios para obtener el fin de la investigación. Debería determinarse si de hecho el uso de sujetos humanos es del todo necesario. Quizás no sea posible eliminar el riesgo por completo, pero con frecuencia puede reducirse a un mínimo empleando procedimientos alternativos. (iii) Cuando la investigación lleva consigo un riesgo que indica un perjuicio serio, los comités de revisión deberían ser especialmente insistentes en la justificación de los riesgos (atendiendo especialmente a la probabilidad del beneficio para el sujeto, y a la manifiesta voluntariedad en la participación). (iv) Cuando el sujeto de la investigación lo constituyen grupos vulnerables, la conveniencia misma de su participación debería ser demostrada. Un gran número de variables entran en el juicio, incluyendo la naturaleza y grado del riesgo, la condición de la población particular afectada, y la naturaleza y nivel de los beneficios que se anticipan. (v) Los riesgos y beneficios pertinentes deben ser cabalmente recopilados en los documentos y procedimientos que se emplean en el proceso de obtención del consentimiento informado.

3. Selección de los sujetos

Así como el principio de respeto a las personas está expresado en los requerimientos para el consentimiento, y el principio de beneficencia en la evaluación de la relación riesgo/beneficio, el principio de justicia da lugar a los requerimientos morales de que habrán de ser justos los procedimientos y consecuencias de la selección de los sujetos de la investigación. La justicia es relevante en la selección de los sujetos de investigación a dos niveles: el social y el individual. La justicia individual en la selección de los sujetos podría requerir que los investigadores exhibieran imparcialidad, así, ellos no deberían ofrecer una investigación potencialmente beneficiosa a aquellos pacientes por los que tienen simpatía o seleccionar solo personas "indeseables" para la investigación más arriesgada. La justicia social requiere que se distinga entre clases de sujetos que deben y no deben participar en un determinado tipo de investigación, en base a la capacidad de los miembros de esa clase para llevar cargas y en lo apropiado de añadir otras cargas a personas ya de por sí cargadas. Por tanto, debe ser considerado un problema de



justicia social que exista un orden de preferencia en la selección de clases de sujetos (ejemplo, adultos antes que niños) y que algunas clases de sujetos potenciales (ejemplo, los recluidos en centros psiquiátricos o los prisioneros) puedan ser utilizados como sujetos de investigación solo en ciertas condiciones.

Se puede cometer una injusticia en la selección de los sujetos, incluso si cada uno de los sujetos son seleccionados con imparcialidad por los investigadores y tratados equitativamente en el curso de la investigación. Esta injusticia procede de sesgos sociales, raciales, sexuales y culturales que están institucionalizados en la sociedad. Por tanto, incluso si cada uno de los investigadores trata a los sujetos de la investigación equitativamente y los Comités Éticos tienen cuidado de asegurar que los sujetos han sido seleccionados de forma justa, en una institución particular pueden aparecer patrones sociales injustos en la distribución global de las cargas y beneficios de la investigación. Aunque instituciones individuales o investigadores pueden no estar preparados para resolver un problema que está omnipresente en su ambiente social, ellos pueden aplicar justicia a la hora de seleccionar los sujetos de la investigación.

Algunas poblaciones, especialmente las recluidas en instituciones cerradas, sufren habitualmente mayores cargas por sus características ambientales y su debilidad. Cuando la investigación que se propone conlleva riesgos y no incluye un componente terapéutico, otros grupos de personas menos lastradas socialmente, deberían ser llamados en primer lugar para aceptar este riesgo de la investigación, excepto cuando la investigación está directamente relacionada con las condiciones específicas de este tipo de personas. También, aunque los fondos públicos para la investigación pueden a menudo ir en la misma dirección que los fondos públicos para el cuidado de la salud, parece injusto que las poblaciones dependientes de los sistemas públicos de salud constituyan el grupo de sujetos preferidos para realizar investigaciones, cuando otras poblaciones más aventajadas socialmente probablemente vayan a disfrutar el beneficio de la investigación.



Un caso especial de injusticia resulta al realizar investigación con sujetos vulnerables. Ciertos grupos, tales como minorías raciales, las económicamente más débiles, los muy enfermos, y los recluidos en instituciones pueden ser continuamente buscados como sujetos de investigación, debido a su fácil disponibilidad en los lugares donde se realiza ésta. Dado su estado de dependencia y su capacidad frecuentemente comprometida para dar un consentimiento libre, deberían ser protegidos frente al peligro de ser incluidos en investigaciones únicamente por una conveniencia administrativa, o porque son fáciles de manipular como resultado de su enfermedad o su condición socioeconómica.

4. Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*

* Aprobada por aclamación por la 33ª sesión de la Conferencia General de la **UNESCO**, el 19 de octubre de **2005**.

La Conferencia General,

Consciente de la excepcional capacidad que posee el ser humano para reflexionar sobre su propia existencia y su entorno, así como para percibir la injusticia, evitar el peligro, asumir responsabilidades, buscar la cooperación y dar muestras de un sentido moral que dé expresión a principios éticos,

Teniendo en cuenta los rápidos adelantos de la ciencia y la tecnología, que afectan cada vez más a nuestra concepción de la vida y a la vida propiamente dicha, y que han traído consigo una fuerte demanda para que se dé una respuesta universal a los problemas éticos que plantean esos adelantos,

Reconociendo que los problemas éticos suscitados por los rápidos adelantos de la ciencia y de sus aplicaciones tecnológicas deben examinarse teniendo en cuenta no sólo el respeto debido a la dignidad de la persona humana, sino también el respeto universal y la observancia de los derechos humanos y las libertades fundamentales,

Resolviendo que es necesario y conveniente que la comunidad internacional establezca principios universales que sirvan de fundamento para una respuesta de la humanidad a los dilemas y controversias cada vez numerosos que la ciencia y la tecnología plantean a la especie humana y al medio ambiente,



Recordando la Declaración Universal de Derechos Humanos del 10 de diciembre de 1948, la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO el 11 de noviembre de 1997 y la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO el 16 de octubre de 2003,

Tomando nota del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales y del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos adoptados el 16 de diciembre de 1966, la Convención Internacional de las Naciones Unidas sobre la Eliminación de todas las Formas de Discriminación Racial del 21 de diciembre de 1965, la Convención de las Naciones Unidas sobre la eliminación de todas las formas de discriminación contra la mujer del 18 de diciembre de 1979, la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño del 20 de noviembre de 1989, el Convenio de las Naciones Unidas sobre la Diversidad Biológica del 5 de junio de 1992, las Normas uniformes de las Naciones Unidas sobre la igualdad de oportunidades para las personas con discapacidad aprobadas por la Asamblea General de las Naciones Unidas en 1993, la Recomendación de la UNESCO relativa a la situación de los investigadores científicos del 20 de noviembre de 1974, la Declaración de la UNESCO sobre la Raza y los Prejuicios Raciales del 27 de noviembre de 1978, la Declaración de la UNESCO sobre las Responsabilidades de las Generaciones Actuales para con las Generaciones Futuras del 12 de noviembre de 1997, la Declaración Universal de la UNESCO sobre la Diversidad Cultural del 2 de noviembre de 2001, el Convenio de la OIT (Nº 169) sobre pueblos indígenas y tribales en países independientes del 27 de junio de 1989, el Tratado Internacional sobre los Recursos Fitogenéticos para la Alimentación y la Agricultura aprobado por la Conferencia de la FAO el 3 de noviembre de 2001 y vigente desde el 29 de junio de 2004, el Acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio (ADPIC) anexo al Acuerdo de Marrakech por el que se establece la Organización Mundial del Comercio y vigente desde el 1º de enero de 1995, la Declaración de Doha relativa al Acuerdo sobre los ADPIC y la salud pública del 14 de noviembre de 2001 y los demás instrumentos internacionales aprobados por las Naciones Unidas y sus organismos especializados, en particular la Organización de las Naciones Unidas para la



Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS),

Tomando nota asimismo de los instrumentos internacionales y regionales relativos a la bioética, comprendida la Convención para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a la aplicación de la medicina y la biología – Convención sobre los derechos humanos y la biomedicina del Consejo de Europa, aprobada en 1997 y vigente desde 1999, junto con sus protocolos adicionales, así como las legislaciones y reglamentaciones nacionales en materia de bioética, los códigos de conducta, directrices y otros textos internacionales y regionales sobre bioética, como la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial relativa a los trabajos de investigación biomédica con sujetos humanos, aprobada en 1964 y enmendada sucesivamente en 1975, 1983, 1989, 1996 y 2000, y las Guías éticas internacionales para investigación biomédica que involucra a seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, aprobadas en 1982 y enmendadas en 1993 y 2002,

Reconociendo que esta Declaración se habrá de entender de modo compatible con el derecho internacional y las legislaciones nacionales de conformidad con el derecho relativo a los derechos humanos,

Recordando la Constitución de la UNESCO aprobada el 16 de noviembre de 1945,

Considerando que la UNESCO ha de desempeñar un papel en la definición de principios universales basados en valores éticos comunes que orienten los adelantos científicos y el desarrollo tecnológico y la transformación social, a fin de determinar los desafíos que surgen en el ámbito de la ciencia y la tecnología teniendo en cuenta la responsabilidad de las generaciones actuales para con las generaciones venideras, y que las cuestiones de bioética, que forzosamente tienen una dimensión internacional, se deben tratar como un todo, basándose en los principios ya establecidos en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos y la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, y teniendo en cuenta no sólo el contexto científico actual, sino también su evolución futura,



Consciente de que los seres humanos forman parte integrante de la biosfera y de que desempeñan un importante papel en la protección del prójimo y de otras formas de vida, en particular los animales,

Reconociendo que, gracias a la libertad de la ciencia y la investigación, los adelantos científicos y tecnológicos han reportado, y pueden reportar, grandes beneficios a la especie humana, por ejemplo aumentando la esperanza de vida y mejorando la calidad de vida, y *destacando* que esos adelantos deben procurar siempre promover el bienestar de cada individuo, familia, grupo o comunidad y de la especie humana en su conjunto, en el reconocimiento de la dignidad de la persona humana y en el respeto universal y la observancia de los derechos humanos y las libertades fundamentales,

Reconociendo que la salud no depende únicamente de los progresos de la investigación científica y tecnológica sino también de factores psicosociales y culturales,

Reconociendo asimismo que las decisiones relativas a las cuestiones éticas relacionadas con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas pueden tener repercusiones en los individuos, familias, grupos o comunidades y en la especie humana en su conjunto,

Teniendo presente que la diversidad cultural, fuente de intercambios, innovación y creatividad, es necesaria para la especie humana y, en este sentido, constituye un patrimonio común de la humanidad, pero *destacando* a la vez que no se debe invocar a expensas de los derechos humanos y las libertades fundamentales,

Teniendo presente también que la identidad de una persona comprende dimensiones biológicas, psicológicas, sociales, culturales y espirituales,

Reconociendo que la conducta científica y tecnológica poco ética ha tenido repercusiones especiales en las comunidades indígenas y locales,

Convencida de que la sensibilidad moral y la reflexión ética deberían ser parte integrante del proceso de desarrollo científico y tecnológico y de que la bioética debería desempeñar un papel predominante en



las decisiones que han de tomarse ante los problemas que suscita ese desarrollo,

Considerando que es conveniente elaborar nuevos enfoques de la responsabilidad social para garantizar que el progreso de la ciencia y la tecnología contribuye a la justicia y la equidad y sirve el interés de la humanidad,

Reconociendo que una manera importante de evaluar las realidades sociales y lograr la equidad es prestando atención a la situación de la mujer,

Destacando la necesidad de reforzar la cooperación internacional en el ámbito de la bioética, teniendo en cuenta en particular las necesidades específicas de los países en desarrollo, las comunidades indígenas y las poblaciones vulnerables,

Considerando que todos los seres humanos, sin distinción alguna, deberían disfrutar de las mismas normas éticas elevadas en la investigación relativa a la medicina y las ciencias de la vida,

Proclama los siguientes principios y *aprueba* la presente Declaración.

Disposiciones Generales

Artículo 1 Alcance

1. La Declaración trata de las cuestiones éticas relacionadas con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas aplicadas a los seres humanos, teniendo en cuenta sus dimensiones sociales, jurídicas y ambientales.
2. La Declaración va dirigida a los Estados. Imparte también orientación, cuando procede, para las decisiones o prácticas de individuos, grupos, comunidades, instituciones y empresas, públicas y privadas.

Artículo 2 Objetivos

Los objetivos de la presente Declaración son:



- a) proporcionar un marco universal de principios y procedimientos que sirvan de guía a los Estados en la formulación de legislaciones, políticas u otros instrumentos en el ámbito de la bioética;
- b) orientar la acción de individuos, grupos, comunidades, instituciones y empresas, públicas y privadas;
- c) promover el respeto de la dignidad humana y proteger los derechos humanos, velando por el respeto de la vida de los seres humanos y las libertades fundamentales, de conformidad con el derecho internacional relativo a los derechos humanos;
- d) reconocer la importancia de la libertad de investigación científica y las repercusiones beneficiosas del desarrollo científico y tecnológico, destacando al mismo tiempo la necesidad de que esa investigación y los consiguientes adelantos se realicen en el marco de los principios éticos enunciados en esta Declaración y respeten la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales;
- e) fomentar un diálogo multidisciplinario y pluralista sobre las cuestiones de bioética entre todas las partes interesadas y dentro de la sociedad en su conjunto;
- f) promover un acceso equitativo a los adelantos de la medicina, la ciencia y la tecnología, así como la más amplia circulación posible y un rápido aprovechamiento compartido de los conocimientos relativos a esos adelantos y de sus correspondientes beneficios, prestando una especial atención a las necesidades de los países en desarrollo;
- g) salvaguardar y promover los intereses de las generaciones presentes y venideras;
- h) destacar la importancia de la biodiversidad y su conservación como preocupación común de la especie humana.

Principios

En el ámbito de la presente Declaración, tratándose de decisiones adoptadas o de prácticas ejecutadas por aquellos a quienes va dirigida, se habrán de respetar los principios siguientes.



Artículo 3 Dignidad humana y derechos humanos

1. Se habrán de respetar plenamente la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales.
2. Los intereses y el bienestar de la persona deberían tener prioridad con respecto al interés exclusivo de la ciencia o la sociedad.

Artículo 4 Beneficios y efectos nocivos

Al aplicar y fomentar el conocimiento científico, la práctica médica y las tecnologías conexas, se deberían potenciar al máximo los beneficios directos e indirectos para los pacientes, los participantes en las actividades de investigación y otras personas concernidas, y se deberían reducir al máximo los posibles efectos nocivos para dichas personas.

Artículo 5 Autonomía y responsabilidad individual

Se habrá de respetar la autonomía de la persona en lo que se refiere a la facultad de adoptar decisiones, asumiendo la responsabilidad de éstas y respetando la autonomía de los demás. Para las personas que carecen de la capacidad de ejercer su autonomía, se habrán de tomar medidas especiales para proteger sus derechos e intereses.

Artículo 6 Consentimiento

1. Toda intervención médica preventiva, diagnóstica y terapéutica sólo habrá de llevarse a cabo previo consentimiento libre e informado de la persona interesada, basado en la información adecuada. Cuando proceda, el consentimiento debería ser expreso y la persona interesada podrá revocarlo en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella desventaja o perjuicio alguno.
2. La investigación científica sólo se debería llevar a cabo previo consentimiento libre, expreso e informado de la persona interesada. La información debería ser adecuada, facilitarse de forma comprensible e incluir las modalidades para la revocación del consentimiento. La persona interesada podrá revocar su consentimiento en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella



desventaja o perjuicio alguno. Las excepciones a este principio deberían hacerse únicamente de conformidad con las normas éticas y jurídicas aprobadas por los Estados, de forma compatible con los principios y disposiciones enunciados en la presente Declaración, en particular en el Artículo 27, y con el derecho internacional relativo a los derechos humanos.

3. En los casos correspondientes a investigaciones llevadas a cabo en un grupo de personas o una comunidad, se podrá pedir además el acuerdo de los representantes legales del grupo o la comunidad en cuestión. El acuerdo colectivo de una comunidad o el consentimiento de un dirigente comunitario u otra autoridad no deberían sustituir en caso alguno el consentimiento informado de una persona.

Artículo 7 Personas carentes de la capacidad de dar su consentimiento

De conformidad con la legislación nacional, se habrá de conceder protección especial a las personas que carecen de la capacidad de dar su consentimiento:

- a) la autorización para proceder a investigaciones y prácticas médicas debería obtenerse conforme a los intereses de la persona interesada y de conformidad con la legislación nacional. Sin embargo, la persona interesada debería estar asociada en la mayor medida posible al proceso de adopción de la decisión de consentimiento, así como al de su revocación;
- b) se deberían llevar a cabo únicamente actividades de investigación que redunden directamente en provecho de la salud de la persona interesada, una vez obtenida la autorización y reunidas las condiciones de protección prescritas por la ley, y si no existe una alternativa de investigación de eficacia comparable con participantes en la investigación capaces de dar su consentimiento. Las actividades de investigación que no entrañen un posible beneficio directo para la salud se deberían llevar a cabo únicamente de modo excepcional, con las mayores restricciones, exponiendo a la persona únicamente a un riesgo y una coerción mínimos y, si se espera que la investigación redunde en provecho de la salud de otras personas de la misma categoría, a reserva de las condiciones prescritas por la ley y de



forma compatible con la protección de los derechos humanos de la persona. Se debería respetar la negativa de esas personas a tomar parte en actividades de investigación.

Artículo 8 Respeto de la vulnerabilidad humana y la integridad personal

Al aplicar y fomentar el conocimiento científico, la práctica médica y las tecnologías conexas, se debería tener en cuenta la vulnerabilidad humana. Los individuos y grupos especialmente vulnerables deberían ser protegidos y se debería respetar la integridad personal de dichos individuos.

Artículo 9 Privacidad y confidencialidad

La privacidad de las personas interesadas y la confidencialidad de la información que les atañe deberían respetarse. En la mayor medida posible, esa información no debería utilizarse o revelarse para fines distintos de los que determinaron su acopio o para los que se obtuvo el consentimiento, de conformidad con el derecho internacional, en particular el relativo a los derechos humanos.

Artículo 10 Igualdad, justicia y equidad

Se habrá de respetar la igualdad fundamental de todos los seres humanos en dignidad y derechos, de tal modo que sean tratados con justicia y equidad.

Artículo 11 No discriminación y no estigmatización

Ningún individuo o grupo debería ser sometido por ningún motivo, en violación de la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales, a discriminación o estigmatización alguna.

Artículo 12 Respeto de la diversidad cultural y del pluralismo

Se debería tener debidamente en cuenta la importancia de la diversidad cultural y del pluralismo. No obstante, estas consideraciones no habrán de invocarse para atentar contra la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales o los principios enunciados en la presente Declaración, ni tampoco para limitar su alcance.



Artículo 13 Solidaridad y cooperación

Se habrá de fomentar la solidaridad entre los seres humanos y la cooperación internacional a este efecto.

Artículo 14 Responsabilidad social y salud

1. La promoción de la salud y el desarrollo social para sus pueblos es un cometido esencial de los gobiernos, que comparten todos los sectores de la sociedad.
2. Teniendo en cuenta que el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social, los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar:
 - a) el acceso a una atención médica de calidad y a los medicamentos esenciales, especialmente para la salud de las mujeres y los niños, ya que la salud es esencial para la vida misma y debe considerarse un bien social y humano;
 - b) el acceso a una alimentación y un agua adecuadas;
 - c) la mejora de las condiciones de vida y del medio ambiente;
 - d) la supresión de la marginación y exclusión de personas por cualquier motivo; y
 - e) la reducción de la pobreza y el analfabetismo.

Artículo 15 Aprovechamiento compartido de los beneficios

1. Los beneficios resultantes de toda investigación científica y sus aplicaciones deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo. Los beneficios que se deriven de la aplicación de este principio podrán revestir las siguientes formas:
 - a) asistencia especial y duradera a las personas y los grupos que hayan tomado parte en la actividad de investigación y reconocimiento de los mismos;



- b) acceso a una atención médica de calidad;
 - c) suministro de nuevas modalidades o productos de diagnóstico y terapia obtenidos gracias a la investigación;
 - d) apoyo a los servicios de salud;
 - e) acceso a los conocimientos científicos y tecnológicos;
 - f) instalaciones y servicios destinados a crear capacidades en materia de investigación;
 - g) otras formas de beneficio compatibles con los principios enunciados en la presente Declaración.
2. Los beneficios no deberían constituir incentivos indebidos para participar en actividades de investigación.

Artículo 16 Protección de las generaciones futuras

Se deberían tener debidamente en cuenta las repercusiones de las ciencias de la vida en las generaciones futuras, en particular en su constitución genética.

Artículo 17 Protección del medio ambiente, la biosfera y la biodiversidad

Se habrán de tener debidamente en cuenta la interconexión entre los seres humanos y las demás formas de vida, la importancia de un acceso apropiado a los recursos biológicos y genéticos y su utilización, el respeto del saber tradicional y el papel de los seres humanos en la protección del medio ambiente, la biosfera y la biodiversidad.

Aplicación de los principios

Artículo 18 Adopción de decisiones y tratamiento de las cuestiones bioéticas

1. Se debería promover el profesionalismo, la honestidad, la integridad y la transparencia en la adopción de decisiones, en particular las



declaraciones de todos los conflictos de interés y el aprovechamiento compartido de conocimientos. Se debería procurar utilizar los mejores conocimientos y métodos científicos disponibles para tratar y examinar periódicamente las cuestiones de bioética.

2. Se debería entablar un diálogo permanente entre las personas y los profesionales interesados y la sociedad en su conjunto.
3. Se deberían promover las posibilidades de un debate público pluralista e informado, en el que se expresen todas las opiniones pertinentes.

Artículo 19 Comités de ética

Se deberían crear, promover y apoyar, al nivel que corresponda, comités de ética independientes, pluridisciplinarios y pluralistas con miras a:

- a) evaluar los problemas éticos, jurídicos, científicos y sociales pertinentes suscitados por los proyectos de investigación relativos a los seres humanos;
- b) prestar asesoramiento sobre problemas éticos en contextos clínicos;
- c) evaluar los adelantos de la ciencia y la tecnología, formular recomendaciones y contribuir a la preparación de orientaciones sobre las cuestiones que entren en el ámbito de la presente Declaración;
- d) fomentar el debate, la educación y la sensibilización del público sobre la bioética, así como su participación al respecto.

Artículo 20 Evaluación y gestión de riesgos

Se deberían promover una evaluación y una gestión apropiadas de los riesgos relacionados con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas.

Artículo 21 Prácticas transnacionales

1. Los Estados, las instituciones públicas y privadas y los profesionales asociados a actividades transnacionales deberían procurar velar por que sea conforme a los principios enunciados en la presente



Declaración toda actividad que entre en el ámbito de ésta y haya sido realizada, financiada o llevada a cabo de cualquier otra manera, en su totalidad o en parte, en distintos Estados.

2. Cuando una actividad de investigación se realice o se lleve a cabo de cualquier otra manera en un Estado o en varios (el Estado anfitrión o los Estados anfitriones) y sea financiada por una fuente ubicada en otro Estado, esa actividad debería someterse a un nivel apropiado de examen ético en el Estado anfitrión o los Estados anfitriones, así como en el Estado donde esté ubicada la fuente de financiación. Ese examen debería basarse en normas éticas y jurídicas que sean compatibles con los principios enunciados en la presente Declaración.
3. Las actividades de investigación transnacionales en materia de salud deberían responder a las necesidades de los países anfitriones y se debería reconocer que es importante que la investigación contribuya a la paliación de los problemas urgentes de salud a escala mundial.
4. Al negociar un acuerdo de investigación, se deberían establecer las condiciones de colaboración y el acuerdo sobre los beneficios de la investigación con la participación equitativa de las partes en la negociación.
5. Los Estados deberían tomar las medidas adecuadas en los planos nacional e internacional para luchar contra el bioterrorismo, así como contra el tráfico ilícito de órganos, tejidos, muestras, recursos genéticos y materiales relacionados con la genética.

Promoción de la Declaración

Artículo 22 Función de los Estados

1. Los Estados deberían adoptar todas las disposiciones adecuadas, tanto de carácter legislativo como administrativo o de otra índole, para poner en práctica los principios enunciados en la presente Declaración, conforme al derecho internacional relativo a los derechos humanos. Esas medidas deberían ser secundadas por otras en los terrenos de la educación, la formación y la información pública.



2. Los Estados deberían alentar la creación de comités de ética independientes, pluridisciplinarios y pluralistas, tal como se dispone en el Artículo 19.

Artículo 23 Educación, formación e información en materia de bioética

1. Para promover los principios enunciados en la presente Declaración y entender mejor los problemas planteados en el plano de la ética por los adelantos de la ciencia y la tecnología, en particular para los jóvenes, los Estados deberían esforzarse no sólo por fomentar la educación y formación relativas a la bioética en todos los planos, sino también por estimular los programas de información y difusión de conocimientos sobre la bioética.
2. Los Estados deberían alentar a las organizaciones intergubernamentales internacionales y regionales, así como a las organizaciones no gubernamentales internacionales, regionales y nacionales, a que participen en esta tarea.

Artículo 24 Cooperación internacional

1. Los Estados deberían fomentar la difusión de información científica a nivel internacional y estimular la libre circulación y el aprovechamiento compartido de los conocimientos científicos y tecnológicos.
2. En el contexto de la cooperación internacional, los Estados deberían promover la cooperación científica y cultural y llegar a acuerdos bilaterales y multilaterales que permitan a los países en desarrollo crear las capacidades necesarias para participar en la creación y el intercambio de conocimientos científicos y de las correspondientes competencias técnicas, así como en el aprovechamiento compartido de sus beneficios.
3. Los Estados deberían respetar y fomentar la solidaridad entre ellos y deberían también promoverla con y entre individuos, familias, grupos y comunidades, en particular con los que son más vulnerables a causa de enfermedades, discapacidades u otros factores personales, sociales o ambientales, y con los que poseen recursos más limitados.



Artículo 25 Actividades de seguimiento de la UNESCO

1. La UNESCO deberá promover y difundir los principios enunciados en la presente Declaración. Para ello, la UNESCO solicitará la ayuda y la asistencia del Comité Intergubernamental de Bioética (CIGB) y del Comité Internacional de Bioética (CIB).
2. La UNESCO deberá reiterar su voluntad de tratar la bioética y de promover la colaboración entre el CIGB y el CIB.

DISPOSICIONES FINALES

Artículo 26 Interrelación y complementariedad de los principios

La presente Declaración debe entenderse como un todo y los principios deben entenderse como complementarios y relacionados unos con otros. Cada principio debe considerarse en el contexto de los demás principios, según proceda y corresponda a las circunstancias.

Artículo 27 Limitaciones a la aplicación de los principios

Si se han de imponer limitaciones a la aplicación de los principios enunciados en la presente Declaración, se debería hacer por ley, en particular las leyes relativas a la seguridad pública para investigar, descubrir y enjuiciar delitos, proteger la salud pública y salvaguardar los derechos y libertades de los demás. Dicha ley deberá ser compatible con el derecho internacional relativo a los derechos humanos.

Artículo 28 Salvedad en cuanto a la interpretación: actos que vayan en contra de los derechos humanos, las libertades fundamentales y la dignidad humana

Ninguna disposición de la presente Declaración podrá interpretarse como si confiriera a un Estado, grupo o individuo derecho alguno a emprender actividades o realizar actos que vayan en contra de los derechos humanos, las libertades fundamentales y la dignidad humana.



5. Direcciones electrónicas de interés

1. **Instituto Nacional de Salud de Perú.** Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica. Normatividad de Ensayos Clínicos.
En: <http://www.ins.gob.pe/gxpsites/hgxpp001.aspx?2,13,326,O,S,0>,
2. **Comisión Nacional de Ética e Investigación (CONEP)** del Consejo Nacional de Salud Brasil
Órgano colegiado, consultivo, educativo y normativo de las políticas y estrategias en el Consejo. Por otra parte, independiente de las influencias institucionales y corporativos. Una de sus características es la composición multi y transdisciplinaria, con un representante de los usuarios. CONEP cuya tarea principal es el examen de los aspectos éticos de la investigación con seres humanos. Tiene como misión preparar y actualizar las directrices y normas para la protección de los sujetos de la investigación y coordinar una red de la Ética en la Investigación de las instituciones.
En: http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/index.html
3. **Organización de las Naciones Unidas** para la Educación, la Ciencia y la Cultura UNESCO
División de la Ética de las Ciencias y de las Tecnologías
Sector de Ciencias Humanas y Sociales
En: www.unesco.org/shs/ethics
4. **Organización Mundial de la Salud.** *Estándares Éticos y Procedimientos para la investigación con seres humanos.* (inglés)
En: <http://www.who.int/ethics/research/en/>
5. **Office for Human Research Protection (USA).**
En: <http://www.hhs.gov/ohrp/>
6. **Consejo de Europa. Bioética.**
En: <http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/>
7. **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects.** Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) 2002 (inglés).
En: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm
En: <http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>



8. **Asociación Médica Mundial.** Políticas. Declaraciones. Contiene la posición de la Asociación Médica Mundial sobre una variedad de temas éticos y sociales que son, por lo general, factores importantes para la salud del ser humano y pertinentes para los médicos del mundo entero.
En: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/index.html>

9. **Observatorio de Bioética y Derecho** - Cátedra UNESCO de Bioética de la Universidad de Barcelona.
En: www.bioeticayderecho.ub.es

10. **Boletín FÁRMACOS** es un boletín electrónico de la **organización Salud y FÁRMACOS** que se publica a partir de 2001 cinco veces al año. Tiene una sección con información de **Ensayos Clínicos y Ética**.
En: http://www.boletinfarmacos.org/112009/ENSAYOS_CLINICOS.asp

11. **Boletín ICB digital de Investigación Clínica y Bioética**
En: <http://www.icf.uab.es/icbdigital/>



AUTORES

Susy Yeshika Olave Quispe

Farmacéutica.

Magíster en Farmacoepidemiología. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.

Magíster en Bioética y Derecho. Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

European PhD Candidate. Universidad de Sevilla, España-Queen Mary University of London, Inglaterra.

Consultora de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

Duilio Jesús Fuentes Delgado

Médico especialista en Medicina Interna.

Candidato a Magíster en Bioética. Instituto Borja. Universidad Lull de Barcelona.

Director Ejecutivo de Medicina Alternativa y Complementaria. Centro Nacional de Salud Intercultural. Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

Gabriela Minaya Martínez

Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Candidata a Magíster en Ética en Salud y Bioética Clínica. UNMSM.

Evaluadora e Inspectora de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

Rosa María Surco Ibarra

Abogada.

Consultora de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.



Martín Javier Yagui Moscoso

Médico especialista en Patología Clínica.

Candidato a Magíster en Ciencias Médicas con mención en Infecciones Intrahospitalarias y Epidemiología hospitalaria. Universidad de Valparaíso.

Profesor de la Facultad de Medicina de la UNMSM.

Director de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

Manuel Espinoza Silva

Médico especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

Director Ejecutivo de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.



AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración de todos los participantes, de reconocido prestigio y dedicación en su área profesional, por sus valiosos aportes, sin los cuales no hubiese sido posible este trabajo.

Dra. Nuria Homedes Beguer

Coordinadora Red Latinoamericana de Ética y Medicamentos (RELEM).
Profesora Asociada de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Texas. Texas, EEUU.
Editora del Boletín Fármacos.

Dra. Corina Bontempo Duca de Freitas

Fundación para la Enseñanza y la Investigación en Ciencias de la Salud.
Secretaría de Salud. Distrito Federal.
Ex Secretaria Ejecutiva de la Comisión Nacional de Ética e Investigación (CONEP) Brasil (1996-2007). Brasilia, Brasil.

Dr. Jesús Iñigo Martínez

Jefe de Sección de Bioética y derechos de los pacientes de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid y Secretario del Comité de Ética en Investigación Clínica Regional de la Comunidad de Madrid. Madrid, España.

Dra. Inés Galende Domínguez

Jefe de Servicio del Área de Investigación. Agencia Laín Entralgo. Madrid, España.

Dr. Nilton Leonardo Amarillo

Evaluador de ensayos clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

**Dr. Hernán Sanabria**

Evaluador de ensayos clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud

- *Dr. Marcos Barbosa Tello (Abogado – miembro externo).*
- *Blga. Gisely Hajar Guerra (Bióloga – INS).*
- *Dr. Percy Mayta-Tristán (Médico – INS).*
- *Dr. Luis Moreno Exebio (Químico Farmacéutico – INS).*
- *Dr. César Náquira Velarde (Médico – miembro externo).*
- *Dr. Miguel Polo Santillán (Filósofo – miembro externo).*
- *Hermana María van der Linde (Enfermera – miembro externo).*
- *Dr. Carlos Velásquez Velasco (Abogado – INS).*

12 Comités Institucionales de Ética en Investigación

- *Comité Institucional de Bioética Asociación Civil IMPACTA.*
- *Comité de Ética en Investigación Biomédica Hospital Dos de Mayo.*
- *CEI Asociación Benéfica PRISMA.*
- *CIEI Hospital Nacional Arzobispo Loayza.*
- *CIEI Hospital Nacional Cayetano Heredia.*
- *CEI Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.*
- *CIEI Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.*
- *CEI Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.*
- *CIEI Hospital Nacional Hipólito Unanue.*
- *CIEI Hospital María Auxiliadora.*
- *CIEI Instituto de Salud del Niño.*
- *CEI Universidad de San Martín de Porres.*

Este documento se terminó de imprimir
en los talleres gráficos de
Punto & Grafía SAC
Av. Del Río 113 - Pueblo Libre
Telf.: (51-1) 332-2328

ISBN: 978-9972-857-77-5



Instituto Nacional de Salud
Jirón Cápac Yupanqui 1400, Lima 11, Perú
Teléfono:(0511) 617-6296 Fax: (0511) 617-6243
Correo electrónico: revmendex@ins.gob.pe
Página web: www.ins.gob.pe