

## ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PATRICIO VEGA G.<sup>1</sup>, y RODRIGO LÓPEZ B.<sup>1</sup>

- La investigación en anestesiología generalmente implica a seres humanos, lo que puede plantear un aparente conflicto ético entre promover el fin principal de la medicina y el fin de la investigación.
- Una serie de hechos históricos han demostrado que el rol del investigador en la protección de los participantes en investigación no es suficiente, por lo que han surgido normas y lineamientos para el desarrollo de investigación ética.
- Existen evidencias de explotación de seres humanos durante el desarrollo de investigaciones científicas en la Alemania nazi, pero también en los Estados Unidos.
- El conflicto de interés implica un abuso de confianza tanto de las personas participantes en el estudio como del lector de los resultados, y produce un sesgo en la investigación.
- Una serie de códigos e informes forman la base o fundamento de la conducta ética en investigación clínica: Código de Núremberg (1946), Declaración de Helsinki (1964), Informe Belmont (1979), Propuesta de Ezekiel Emanuel (2000).
- Las regulaciones éticas a la investigación no deben ser vistas como un obstáculo o impedimento al avance del conocimiento, sino como un elemento fundamental del desarrollo de la ciencia, que busca proteger a las personas involucradas, así como resguardar la validez científica del estudio y la independencia de los investigadores.

### INTRODUCCIÓN

La investigación clínica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto por los seres humanos, para proteger su salud y sus derechos. La investigación es una práctica que renueva las disciplinas a través de la generación de nuevo conocimiento que deriva en invención, innovación y transformación personal e institucional<sup>1</sup>. La investigación que se realiza en anestesiología generalmente implica investigación en seres humanos, lo cual puede plantear un aparente conflicto ético entre promover el fin principal de la medicina, que es velar por la salud del paciente, y el fin de la investigación, que es producir un conocimiento generalizable<sup>2,3,4</sup>. El conflicto ético es más complejo cuando el investigador es el anestesiólogo y los sujetos participantes en la investigación son sus propios pacientes. La investigación clínica en seres humanos requiere de la participación de estos para lograr la obtención de conocimiento científico; los participantes se exponen a los riesgos de la investigación por el bien de otros.

La investigación clínica tiene el riesgo potencial de explotación de los participantes y, evitar tal explotación, dependerá de la presencia de un investigador informado, consciente y compasivo. Lamentablemente a lo largo de la historia existen múltiples ejemplos de que el rol del investigador en la protección de los participantes en investigación no es suficiente. De esos errores han surgido normas y lineamientos para el desarrollo de investigación ética. Estos requerimientos éticos que se le exigen a la investigación clínica buscan minimizar la posibilidad de explotación, asegurando que

<sup>1</sup> División de Anestesiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

los sujetos participantes no sean tratados como un mero medio para la obtención de conocimiento y sean respetados como persona<sup>5,6</sup>.

En el presente artículo se intentará describir ¿por qué es necesaria la investigación clínica?, los riesgos asociados a la investigación clínica y las regulaciones éticas que debemos conocer para el desarrollo de la investigación clínica.

## ¿POR QUÉ ES NECESARIA LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA?

El objetivo global de la investigación clínica es el desarrollo de conocimiento que pueda ser generalizable, para mejorar la salud o aumentar el conocimiento de la biología humana<sup>5</sup>. La investigación es una herramienta que ayuda a construir conocimiento para enfrentar las necesidades de los pacientes y a responder las dudas que surgen en nuestro ejercicio profesional. El solo hecho de cuestionarse, o cambiar algo que es rutina, aumentará la observación y pudiese mejorar la evolución de los pacientes. La investigación clínica se realiza en un grupo limitado de individuos (muestra) y la finalidad es conocer el comportamiento de un número ilimitado de individuos (universo) mediante la estadística inferencial, la cual se basa en la teoría matemática de la probabilidad. La metodología estadística permite estandarizar el análisis de los datos obtenidos en la investigación, permitiendo una observación objetiva de la información y determinar qué margen de seguridad tienen los planteamientos realizados. Esta forma de trabajo permite la comparación de resultados, estimula el planteamiento de nuevas hipótesis y el diálogo entre clínicos para buscar respuestas o mejorar preguntas a problemas clínicos cotidianos<sup>7</sup>.

A lo largo de la historia, la rigurosa observación de los científicos ha permitido obtener conocimiento beneficioso para la humanidad. Ejemplos como el cirujano James Lind que en el año 1747, en su tratado del escorbuto, estudió 6 grupos de pacientes a los cuales les dio 6 tratamientos en uso para el escorbuto y concluyó que el grupo que consumió naranjas y limones logró mejores resultados, en tiempos en que se desconocía que el escorbuto es causado por déficit de vitamina C. El año 1828 Pierre Charles Alexander Louis, demuestra la ineficacia de la sangría en el tratamiento de la *pneumonitis* y que por el contrario aumentaba la mortalidad a corto plazo. John Snow, médico británico considerado el padre de la epidemiología, durante un gran brote de cólera en 1854, en tiempos en que los londinenses consumían agua bombeada desde el río

Támesis, demostró gracias a sus observaciones que se registraban más muertes en las cercanías de la bomba de agua de la calle Broad; luego recomendó clausurar dicha bomba con lo que disminuyeron los casos de enfermedad, demostrando que el cólera era transmitido por el consumo de aguas contaminadas<sup>8</sup>. Los resultados empíricos mencionados demuestran el valor que puede tener la investigación para la sociedad.

## RIESGOS DE LAS INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Los resultados de las investigaciones científicas no han sido siempre favorables y existen evidencias de explotación de seres humanos durante el desarrollo de investigaciones científicas, como es el caso de los “experimentos” en seres humanos durante el régimen nazi, realizados en campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial. En estos “experimentos” los prisioneros eran obligados a participar sin consentimiento y causaron discapacidad y muerte de los participantes<sup>9</sup>.

En Estados Unidos se conocen los casos de Willowbrook y Tuskegee. En 1954 en la escuela estatal de Willowbrook, institución para niños con retardo mental grave, se inoculó a niños con el virus de la hepatitis para estudiar la historia natural de esta enfermedad. Entre los años 1932 y 1972 se realizó en Tuskegee, Alabama, un estudio sobre sífilis no tratada, en el que se reclutó cerca de 400 afroamericanos, en su mayoría analfabetos, en los cuales se estudió la progresión natural de la sífilis sin tratamiento; los sujetos no dieron su consentimiento para participar y muchos fueron engañados haciéndoles creer que estaban recibiendo tratamiento. En 1944 en Estados Unidos se inició la terapia antilúética con penicilina, sin embargo, en Tuskegee no se inició terapia con este antibiótico y se continuó con el estudio hasta 1972<sup>9</sup>.

Estos acontecimientos demuestran que el rol del investigador en la protección de los participantes en investigación no es suficiente. Esto ha llevado a la comunidad científica y jurídica al desarrollo de guías y lineamientos para el desarrollo ético de la investigación con seres humanos. De esto da cuenta el código de Núremberg (1947) en respuesta a las atrocidades cometidas durante el régimen nazi, la Declaración de Helsinki (1964) que busca complementar ciertos vacíos del código de Núremberg especialmente en relación a médicos conduciendo investigación con sus pacientes y el Informe Belmont (1979) en respuesta a los escándalos de Tuskegee y Willowbrook<sup>9</sup>.

## CONFLICTOS DE INTERÉS: OTRO RIESGO QUE AMENAZA EL DESARROLLO ÉTICO DE LAS INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

Las investigaciones clínicas deben velar por mantener la integridad científica, la seguridad del paciente y la objetividad del investigador; esta última es crucial en la validez de los descubrimientos científicos y puede afectarse si existe conflicto de interés. El conflicto de interés se define como aquella situación en la que ciertas consideraciones de tipo personal, financiero o de otro tipo, tienen el potencial de poner en peligro o sesgar el juicio profesional o la objetividad. La confianza es un valor fundamental en la búsqueda científica de la verdad. El conflicto de interés implica abusar de la confianza que la persona participante en investigación y el lector de los resultados tienen en el profesional que desarrolla la investigación<sup>10</sup>.

El conflicto de interés puede ser producto de presiones que recibe el investigador para obtener publicaciones, fondos, ascensos, prestigio, etc. El sesgo producto de esas presiones puede influir en el juicio y objetividad del investigador, haciendo que se incline hacia una determinada teoría que sea conveniente, lo cual puede llevar a pasar por alto datos u observaciones e incluso pudiese influir en la formulación de la pregunta de investigación, el diseño de la investigación o la selección de los participantes; más preocupante, puede comprometerse la seguridad de los participantes en investigación<sup>10</sup>.

Dentro de las formas para manejar, reducir, o eliminar un conflicto de interés se sugiere: declaración pública de intereses financieros importantes del investigador (*disclosure*), monitoreo de la investigación por un revisor independiente, modificación del plan de investigación si fuese necesario, desvinculación del investigador de fuentes

de intereses financieros significativos, término de relaciones que creen conflictos de interés actual o potencial, descalificación de ciertos investigadores a participar en investigaciones financiadas con fondos públicos<sup>10</sup>. La Tabla 1 enumera una propuesta para detectar conflictos de interés<sup>11</sup>.

## REGULACIONES ÉTICAS A LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS

¿A qué nos referimos con ética? Desde el punto de vista etimológico ética y moral significan lo mismo: “modo de ser o comportarse”, “conjunto de reglas, valores o principios”. Sin embargo, al hablar de moral nos referimos al conjunto de normas, costumbres y valores (escritos o transmitidos oralmente) que tiene una comunidad. La moral responde a la pregunta: ¿qué debo hacer frente a esta o aquella situación?

Si queremos saber de dónde extraen su validez estas normas o costumbres, de dónde surge su obligatoriedad en sentido moral, entramos en el campo de la ética. Ética es la aplicación de la razón a ese conjunto de creencias, hábitos y códigos de normas que cada cultura posee como una de sus características constitutivas; la reflexión ética intenta fundamentar las normas, las costumbres, los valores. En resumen, ética la entenderemos como la disciplina filosófica que intenta la fundamentación de la moral<sup>12</sup>.

La ética ha ayudado a delinear regulaciones para el correcto desarrollo de las investigaciones clínicas. Una serie de códigos e informes forman la base o fundamento de la conducta ética en investigación clínica. Revisaremos brevemente algunos de los más relevantes y sus conclusiones:

1. Código de Núremberg (1946): con el descubri-

**Tabla 1.** Propuesta de Anesthesia & Analgesia para detectar conflictos de interés (11)

1. ¿Ha recibido usted o algún pariente cercano dinero, regalos u otra compensación de alguna institución, organización, o empresa que pudiese beneficiarse financieramente con su publicación?
2. ¿Ha sido usted o algún pariente cercano empleado de alguna institución, organización, o empresa que pudiese beneficiarse financieramente con su publicación?
3. ¿Ha desempeñado usted o algún pariente cercano, el cargo de supervisor de alguna institución, organización, o empresa que pudiese beneficiarse financieramente con su publicación?
4. ¿Tiene usted o algún pariente cercano acciones, inversiones, u otros intereses financieros (excluyendo fondos mutuos diversificados) en alguna institución, organización, o empresa que pudiese beneficiarse financieramente con su publicación?
5. ¿Pueden los resultados de su publicación afectar directa o indirectamente su patrimonio?
6. ¿Tiene usted algún otro potencial conflicto de interés que debiese ser conocido por el Editor?

miento de las atrocidades cometidas por médicos nazis, se inicia la historia moderna de la protección a los seres humanos participantes en investigación. Estas brutalidades incluyeron por ejemplo el estudio con gemelos en que se exponía a uno de ellos a un determinado patógeno y el otro gemelo (no infectado) era usado como "control"; ambos eran posteriormente sacrificados y autopsiados para ver las diferencias causadas por el patógeno. De las deliberaciones y argumentos por las que fueron enjuiciados los médicos nazis, por el tratamiento inhumano y antiético dado a prisioneros de los campos de concentración, se desprende el código de Núremberg el cual establece que:

- a. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano participante en investigación. La persona implicada debe tener capacidad legal para consentir; debe ser capaz de elegir libremente participar, sin intervención de fuerza, fraude, engaño, coacción o coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de la investigación para tomar una decisión razonable.
- b. La investigación debe tener resultados beneficiosos para la sociedad, los cuales no pueden ser obtenidos por otros métodos o medios.
- c. Las investigaciones en humanos deben basarse en estudios previos en animales y conocimiento de la historia natural de la enfermedad o problema en estudio. Es decir, resultados previos justificarán la realización de la investigación.
- d. Se debe evitar todo sufrimiento físico y mental innecesario y evitar todo daño.
- e. Se prohíbe investigaciones donde *a priori* se prevé muerte o daño que lleve a incapacidad.
- f. Los riesgos de la investigación deben ser minimizados y no deben superar la magnitud del problema investigado.
- g. El sujeto participante debe protegerse al máximo contra todo riesgo.
- h. La investigación debe ser realizada únicamente por personas científicamente calificadas. Debe exigirse a través de todas las etapas de la investigación el mayor grado de experiencia y cuidado en aquellos que realizan la investigación.
- i. El participante puede abandonar el estudio cuando estime conveniente.
- j. El investigador debe estar conciente y preparado para interrumpir el estudio si se pone en riesgo la salud o integridad del participante.

De este código se destaca que la investigación debe ser beneficiosa para la sociedad, por tanto sería poco ético poner en peligro el bienestar de los participantes para llevar a cabo investigaciones

innecesarias o irrelevantes. Es importante además el llamado que se hace a realizar investigación por personas científicamente calificadas, ya que estudios mal diseñados, en los cuales no se tiene el adecuado poder estadístico para responder la pregunta de investigación, son antiéticos desde su origen, al someter a los participantes a un riesgo que no obtendrá un resultado útil para la sociedad<sup>9-13</sup>.

2. Declaración de Helsinki (1964): promulgada por la Asociación Médica Mundial, fue desarrollada para resolver ciertas imprecisiones del código de Nuremberg. Va dirigida a médicos que realizan investigación con sus pacientes, señalando la importancia de una relación riesgo/beneficio favorable y la revisión independiente en la investigación. Distingue además entre investigación terapéutica e investigación no terapéutica<sup>14</sup>. Algunos aspectos destacados de la declaración son:

- a. En investigación, el bienestar de los sujetos participantes debe prevalecer sobre el interés de la ciencia y la sociedad.
- b. Se articulan ciertos estándares éticos: respeto por la persona, protección de la salud y los derechos de los participantes en investigación.
- c. Señala que ciertas poblaciones son vulnerables (ejemplo: discapacidad mental) y requieren protección especial.
- d. Los procedimientos experimentales deben estar detallados en un protocolo, que debe ser sometido a revisión por un comité de ética. Se debe incluir el propósito del estudio y la pregunta que el investigador intenta resolver.
- e. Se debe determinar los riesgos y beneficios para los participantes antes de comenzar con la investigación.
- f. El consentimiento informado debe documentarse.
- g. Si el investigador es además el médico tratante, la obtención del consentimiento informado debe realizarse por un médico no relacionado a la investigación para evitar presiones indebidas.

3. Informe Belmont (1979): elaborado por la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y Conductual (EE. UU.) y destinado a establecer principios generales que puedan ser utilizados para generar normas y reglamentos específicos en respuesta a los escándalos de Tuskegee y Willowbrook<sup>15</sup>. El Informe articula 3 principios éticos fundamentales:

- a. *Respeto a la persona*: se refiere a la capacidad de la persona para dirigir sus actos; se debe respetar la autonomía y contar con consentimiento informado.

- b. *Beneficencia*: se requiere un adecuado balance entre minimizar los riesgos, con un buen diseño de la investigación, y maximizar los beneficios que pudieran corresponder a los participantes en la investigación.
- c. *Justicia*: en la distribución de cargas y beneficios, y en la selección de los sujetos que participarán en la investigación.
4. La propuesta de Ezekiel Emanuel: frente a la ausencia de un marco ético de aplicación universal que oriente a los investigadores sobre cómo determinar si los protocolos de investigación clínicos son éticos, Emanuel, basado en la filosofía que sustenta los principales códigos y declaraciones referentes a investigación en seres humanos, propone en su artículo *What Makes Clinical Research Ethical?* siete requerimientos que proporcionan un marco sistemático y coherente para definir si una determinada investigación clínica es ética (Tabla 2)<sup>5</sup>:
- a. *Valor*: para ser ética, la investigación clínica debe ser valiosa, es decir, los resultados que se obtengan deberían mejorar la salud y bienestar o aumentar el conocimiento. Para que se justifique la participación de seres humanos en investigación clínica, los resultados obtenidos deben constituir un aporte al conocimiento de la sociedad, lo cual requiere además que los resultados sean compartidos (publicados). La necesidad de valor en la investigación se basa en 2 razones fundamentales: el uso responsable de los recursos y evitar la explotación de los sujetos participantes.
- b. *Validez Científica*: para ser ética, la investigación clínica debe ser rigurosa en la metodología, de modo de lograr obtener datos válidos y confiables. Por muy interesante y válida que sea una pregunta, si la investigación se realiza de manera descuidada y con un mal diseño, los resultados obtenidos no serán válidos. La investigación en seres humanos que carece de rigor científico es *ipso facto* antiética al exponer a los sujetos a riesgos o molestias sin ningún propósito. La metodología usada en la investigación debe estar validada, debe existir un objetivo claro, tener suficiente poder para demostrar la hipótesis y contar con un plan de análisis de los datos verosímil, ya que de esta manera se generará conocimiento científico válido.
- c. *Justa y equitativa selección de los participantes*: implica que los objetivos científicos de la investigación sean la base para determinar qué grupos e individuos serán reclutados para participar de la investigación, lo que debe explicitarse en criterios de inclusión y exclusión.
- Los participantes no deben ser seleccionados en base a su vulnerabilidad, privilegios u otros factores no relacionados al propósito de la investigación. Además, la justa selección de sujetos implica que, en la medida de lo posible, los grupos y personas que asuman el riesgo y la carga de la investigación deben estar en condiciones de disfrutar de sus beneficios.
- d. *Favorable relación riesgo/beneficio*: la investigación clínica incluye el uso de fármacos, dispositivos y procedimientos sobre los cuales se tiene un conocimiento limitado, por lo tanto, la investigación implica cierto grado de incertidumbre en relación a los riesgos y beneficios. Por lo anterior, debiesen cumplirse los siguientes 3 requisitos: los riesgos potenciales para los participantes deben minimizarse, los beneficios potenciales deben incrementarse, los beneficios potenciales para los participantes y para la sociedad deben ser proporcionales o mayores a los riesgos. En general, mientras más frecuentes o severos sean los potenciales riesgos, mayores debiesen ser los potenciales beneficios.
- e. *Revisión independiente*: el diseño de la investigación, la selección de los participantes, la relación riesgo/beneficio debe someterse a consideración por revisores independientes a la investigación. Los investigadores tienen múltiples intereses como: interés por conducir investigación de calidad, desarrollar los protocolos de manera expedita y en los plazos estipulados, obtener fondos para la investigación, avanzar en la carrera académica. Estos diversos intereses pueden generar conflictos que pueden distorsionar la objetividad del investigador. La revisión independiente de la investigación busca minimizar el potencial impacto de los conflictos de intereses.
- f. *Consentimiento informado*: busca cumplir con la necesidad de respeto por la persona y por la autonomía de sus decisiones. El consentimiento informado busca asegurar que los participantes decidan libremente participar o no en la investigación y que permanezcan en la investigación si consideran que se ajusta a sus valores, intereses y preferencias. Se debe informar el propósito de la investigación, los procedimientos que se realizarán, potenciales riesgos y beneficios, alternativas existentes. Un detallado artículo de esta revista se refiere extensamente a los aspectos éticos y legales del consentimiento informado.
- g. *Respeto por los participantes y potenciales participantes en la investigación*: los requerimientos éticos para la investigación clínica no terminan cuando el participante firma el consen-

**Tabla 2.** Resumen de la propuesta de Ezekiel Emanuel (5)

<b>Requisitos</b>	<b>Explicación</b>	<b>Justificación de valores éticos</b>	<b>Conocimientos necesarios para evaluar</b>
1. Valor social o científico	Evaluar un tratamiento, una intervención o una teoría que mejorará la salud y el bienestar o el conocimiento	Escasez de recursos y evitar la explotación	Conocimiento científico. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales
2. Validez científica	Postular una hipótesis clara, utilizar principios y métodos científicos aceptados, que incluyen las técnicas estadísticas, para producir datos confiables y válidos	Escasez de recursos y evitar la explotación	Conocimientos científicos y estadísticos
3. Selección equitativa de los sujetos	Que la selección de sujetos/participantes se haga cuidando de que no se seleccione a personas/poblaciones estigmatizadas o vulnerables para las investigaciones riesgosas, mientras que a las más favorecidas se les ofrezca participar en investigaciones de potencial más beneficioso	Justicia distributiva	Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Conocimiento de la cultura y los valores de las comunidades afectadas
4. Razón riesgo/beneficio favorable	Minimizar los riesgos y daños potenciales, maximizando los beneficios potenciales con el fin de que los riesgos a los sujetos/participantes sean proporcionales a los beneficios al sujeto/participante y a la sociedad	No-maleficencia. Beneficencia	Conocimiento científico. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales
5. Evaluación independiente	Evaluación del diseño del ensayo, la población sujeto propuesta y la razón riesgo/beneficio por individuos ajenos a la investigación	Minimizar potenciales conflictos de interés. Cumplir con el compromiso a rendir cuenta pública	Independencia intelectual, económica y de todo tipo de los investigadores
6. Consentimiento informado	Informar a los sujetos potenciales acerca del propósito de la investigación, sus riesgos y beneficios potenciales y las alternativas, de forma que las personas comprendan esta información y puedan tomar decisiones en forma voluntaria acerca de su participación en la investigación	Respeto a la autonomía de los sujetos	Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales
7. Respeto por los sujetos inscritos	Respeto a los sujetos demostrado mediante: - La posibilidad de permitirles salirse de la investigación. - La protección de su privacidad a través de la confidencialidad. - La provisión de información acerca de riesgos o beneficios descubiertos en el curso de la investigación. - La provisión de información acerca de los resultados de la investigación clínica. - La vigilancia continua de su bienestar.	Respeto a la autonomía de los sujetos. Beneficencia	Conocimiento científico. Conocimientos éticos y legales. Comprensión a nivel ciudadano de los valores sociales

miento informado. Los participantes deben ser tratados con respeto a lo largo de la investigación, lo cual incluye: permitirles retirarse de la investigación cuando estimen conveniente (sin sanción); proteger la privacidad del participante con un adecuado manejo confidencial de la información obtenida; informar a los participantes en relación a nuevos riesgos o beneficios descubiertos a lo largo de la investigación; informar a los participantes los resultados obtenidos con la investigación; mantener el bienestar de los participantes monitorizando cuidadosamente la aparición de reacciones adversas o alteraciones clínicas, las cuales deben ser tratadas apropiadamente y evaluar el retiro del participante de la investigación.

## CONCLUSIÓN

La investigación clínica es un elemento indispensable en el avance del conocimiento médico y anestesiológico. Las normativas éticas que regulan esta actividad surgen como respuesta a eventos, como los de la Alemania nazi, Willowbrook y Tuskegee, en que se han vulnerado los derechos de los participantes en la investigación. Las regulaciones éticas a la investigación no deben ser vistas como un obstáculo o impedimento al avance del conocimiento, sino como un elemento fundamental del desarrollo de la ciencia, que busca proteger a las personas involucradas, así como resguardar la validez científica del estudio y la independencia de los investigadores.

## REFERENCIAS

- Lolas F. Ética de la publicación médica: legalidad y legitimidad. *Acta Bioethica* 2000; VI: 285-291.
- Salas S. Aspectos éticos de la investigación biomédica: desafíos actuales de la investigación en países en vías de desarrollo. *Ars Médica*, 2006; 13: 11-24.
- Hanson M, Callaghan D. The goals of medicine. The forgotten issues in health care reform. Washington DC: Georgetown University Press, 1999, pp 1-6.
- Institute of Medicine (US) Committee on Ethical Considerations for Revisions to DHHS Regulations for Protection of Prisoners Involved in Research. 2007. National Academies Press (US). (L. Gostin, C. Vanchieri, & A. Pope, Edits.) Recuperado el 17 de noviembre de 2013, de Code of Federal Regulations Title 45: Public Welfare Part 46: Protection of Human Subjects: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19891/>
- Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-2711.
- Beecher H. Ethics and clinical research. *N. Engl J Med* 1966; 274: 1354-1360.
- Martell M. La investigación clínica: "una herramienta necesaria". *Arch Pediatr Urug* 2006; 77: 87-88.
- Greenfield M. Of plagues, blights, and bloodletting: historical highlights of the randomized controlled trial. *SoCRA Source* 2004; feb: 15-18.
- Perlman D. Ethics in clinical research a history of human subject protection and practical implementation of ethical standards. *SoCRA Source* 2004; may: 37-41.
- Fischbach R. Conflicts of interest and threats to the conduct of clinical research. *SoCRA Source* 2003; aug: 16-19.
- Editorial Board Anesthesia & Analgesia. Guide for authors. 2007. Recuperado el 10 de diciembre de 2014: <http://www.editorialmanager.com/aa/accounts/ifauth.htm>
- Lolas F, Quezada A, Rodríguez E. Investigación en salud. Dimensión ética. Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética (CIEB): Universidad de Chile, 2006, pp 15-17.
- The Nuremberg Code. *JAMA* 1996; 276: 1691.
- World Medical Association. Declaration of Helsinki. *JAMA* 1997; 277: 925-926.
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Washington, DC: US Government Printing Office; 1979. Recuperado el 10 de diciembre de 2014: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>

Correspondencia a:  
Dr. Patricio Vega G.  
[patriciovega@gmail.com](mailto:patriciovega@gmail.com)