



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

ISSN: 2448-9190

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Miranda-Novales, María Guadalupe; Villasis-Keever, Miguel Ángel
El protocolo de investigación VIII. La ética de la investigación en seres humanos
Revista alergia México, vol. 66, núm. 1, 2019, Enero-Marzo, pp. 115-122
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v66i1.594

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486759560012>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEM
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Research protocol VIII. The ethics of research on human subjects

El protocolo de investigación VIII. La ética de la investigación en seres humanos

María Guadalupe Miranda-Novales,¹ Miguel Ángel Villasís-Keever¹

Abstract

Research on human subjects cannot occur if it does not comply with these ethical principles: autonomy, beneficence and justice. The historical antecedents that emphasized the need to have documents to guide the researchers' behavior point to regrettable events for humanity. Even though the first recommendations were published more than 50 years ago in the Declaration of Helsinki, it is possible to find examples of investigations that have been conducted without complying with the aforementioned ethical principles. Approval by an ethics committee is required by law for all the research projects that involve human subjects. At present, virtually all scientific journals require the proof of approval and they assess whether the risks which participants were subjected to in the studies were necessary, and they also assess whether the benefits that were obtained from the research justify its conduction. Meeting the criteria that are required in order to conduct a study in an ethical manner should not be seen as an imposition; but as a moral commitment that has been established between the researcher and the participants of the study.

Keywords: Ethics in research; Informed consent; Ethical principles

Este artículo debe citarse como: Miranda-Novales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación VIII. La ética de la investigación en seres humanos. Rev Alerg Mex. 2019;66(1):115-122

ORCID

María Guadalupe Miranda-Novales, 0000-0003-3262-2608; Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Miranda-Novales.
guadalumiranda@outlook.es

Recibido: 2019-01-03
Aceptado: 2019-02-18
DOI: 10.29262/ram.v66i1.594



Resumen

La investigación en seres humanos no puede llevarse a cabo sin cumplir con los principios éticos de autonomía, beneficencia y justicia. Los antecedentes históricos que destacaron la necesidad de contar con documentos para guiar la conducta de los investigadores señalan hechos lamentables para la humanidad. Aun cuando desde hace más de 50 años se publicaron las primeras recomendaciones en la Declaración de Helsinki, se pueden encontrar ejemplos de investigaciones que se han llevado a cabo sin respetar dichos principios. La aprobación por un comité de ética es un requisito de ley para todas las investigaciones en seres humanos. En la actualidad, prácticamente todas las revistas científicas solicitan el comprobante de la aprobación y evalúan si los riesgos a los que se sometieron los participantes de los estudios eran necesarios y los beneficios obtenidos de la investigación justificaron su realización. Cumplir con los requisitos que se solicitan para conducir éticamente un estudio no debe considerarse como una imposición, sino como un compromiso moral que se establece entre el investigador y los participantes del estudio.

Palabras clave: Ética en investigación; Consentimiento informado; Principios éticos

Antecedentes

Desafortunadamente, la mayoría de los códigos, declaraciones, principios y reglamentos que rigen la investigación en los seres humanos surgieron como consecuencia de hechos lamentables que atentaron contra la integridad de miles de individuos. Antes del siglo XX no hay documentos escritos sobre los derechos de los sujetos participantes en las investigaciones.

De hecho, existen ejemplos de experimentos llevados a cabo poniendo en riesgo a los sujetos involucrados, pero que constituyeron un gran avance científico. Edward Jenner, a finales del siglo XVIII, formuló la hipótesis de que la exposición a la viruela de las vacas protegía a los humanos de la infección con el virus de la viruela humana. Dicha hipótesis sentó las bases para el desarrollo de las vacunas; para comprobarlo, Jenner expuso a sujetos sanos, incluido un menor de ocho años, al virus de la viruela de las vacas y posteriormente al virus de la viruela humana. Su descubrimiento salvó miles de vidas y permitió la erradicación de la viruela en 1979. Actualmente una investigación similar tendría que llevarse a cabo bajo estándares más estrictos.

Los hechos históricos que dieron lugar a la redacción de los primeros documentos que guían la investigación en seres humanos se describen a continuación.

El Código de Nuremberg¹

Al finalizar la Segunda Guerra Mundial se expusieron los experimentos que se llevaron a cabo en los campos de concentración. En diciembre de 1946 se llevó a cabo un juicio en contra de los alemanes que realizaron experimentos en los prisioneros sin su consentimiento. Los sujetos de experimentación sufrieron daño permanente o la muerte. El Código de Nuremberg se publicó en 1948, señalando que “el consentimiento voluntario del sujeto es absolutamente esencial” y que debe ser claro que los sujetos que están participando en una investigación tendrán beneficios, los cuales deberán sobrepasar a los riesgos. Este código fue el primer documento internacional que fundamentó las bases para la participación voluntaria y el consentimiento informado, en el contexto de estudios de investigación.

La Declaración de Helsinki

En 1964, la Asociación Médica Mundial estableció las primeras recomendaciones para la realización de la investigación que involucra seres humanos. Dicha Declaración rige la ética a nivel internacional y se ha revisado periódicamente: en 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008 y 2013.²

El documento está dirigido principalmente a médicos, pero la Asociación Médica Mundial espera que cualquier profesional que realice investigación con seres humanos adopte los principios señalados

en la declaración. Se destacan dos frases que se refieren al quehacer del médico: “el médico debe actuar en el mejor interés del paciente cuando brinde la atención médica” y “es deber del médico promover y salvaguardar la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluyendo aquellos que se incluyen en la investigación médica. El conocimiento del médico y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento de este deber”. En la Declaración, además, se menciona que todos los protocolos de investigación deben ser evaluados por un comité independiente antes de iniciarse y que deben ser llevados a cabo por personal calificado, tanto en el área médica como en el área de investigación.

El estudio Tuskegee

En 1932, el Departamento de Salud Pública de los Estados Unidos inició el Estudio Tuskegee³ sobre sífilis. Se incluyeron 600 hombres afroamericanos de bajos recursos, 400 se infectaron con sífilis y se les dio seguimiento durante 40 años para estudiar el comportamiento de la enfermedad. En 1950 estuvo disponible la cura con penicilina, sin embargo, no se les ofreció a los participantes, incluso en algunos casos se demostró que cuando algunos participantes fueron con otros médicos y se les diagnosticó sífilis, los investigadores del estudio impidieron que se les diera el tratamiento. Al hacerse público, se formó una Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y del Comportamiento, que estuvo encargada de establecer los lineamientos para la conducción de los estudios de investigación de acuerdo con los principios éticos básicos. Esta Comisión redactó el Reporte Belmont.

El Reporte Belmont

Este reporte se publicó en 1979.⁴ Es la base para muchos lineamientos internacionales que se elaboraron posteriormente, los cuales en la actualidad son utilizados como guía para llevar a cabo la investigación en seres humanos y para resolver conflictos.

Los principios éticos que aparecen en este documento y todos los posteriores son los siguientes:

- *Respeto por las personas (autonomía)*. Este principio reconoce la capacidad de las personas para la toma de decisiones. Se aplica directamente en el consentimiento informado, es im-

portante diferenciarlo del consentimiento que se solicita como parte de la atención médica. El sujeto debe recibir información sobre los objetivos del estudio, comprender los procedimientos que van a efectuarse y dar libremente su consentimiento. Las personas que no tengan la capacidad de consentir o tengan disminuida su autonomía para hacerlo requieren protección especial.

- *Beneficencia (no maleficencia)*. El principio de beneficencia se enfoca a proteger al sujeto de los riesgos, los cuales deben ser identificados plenamente. En todas las investigaciones los beneficios deben superar los riesgos y el daño a los sujetos. Este principio también debe asegurar que el estudio de investigación sea pertinente y relevante desde el punto de vista científico y los investigadores sean competentes para llevarlo a cabo.
- *Justicia*. Este principio se refiere a la igualdad y equidad. Todos los sujetos deben tener la misma oportunidad de ser seleccionados para un estudio, independientemente de su sexo, raza, religión, nivel educativo o económico. De igual forma, cuando se tengan los resultados, los beneficios deben ser distribuidos equitativamente. Cuando se realiza investigación en países con recursos limitados, este principio cobra la mayor relevancia.

La Regla de los Comunes

Para la revisión de los protocolos, la mayoría de las instituciones de Estados Unidos se apoya en la Regla de los Comunes (Política Federal para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación, 45 CRF parte 46).⁵ Se publicó en 1991 y otros países la utilizan. Incluye los requerimientos que deben cumplir las instituciones que realizan investigación, con requisitos tanto para los investigadores, como para el funcionamiento de los comités institucionales de revisión. Se enfatiza la protección adicional para los sujetos vulnerables (embarazadas, prisioneros y niños). Este documento se revisa periódicamente e introduce cambios que se implementan en fechas establecidas.

Guías de Buenas Prácticas Clínicas

De mención especial son las Guías de Buenas Prácticas Clínicas.⁶ Aunque el documento se originó en Estados Unidos (Food and Drugs Administration), con el objeto de facilitar la aceptación de datos surgidos

de los ensayos clínicos, fue realizado en diferentes países. Se llevó a cabo una reunión para armonizar las normas de buenas prácticas en investigación clínica. En el marco de la Conferencia Internacional de Armonización surgieron las Guías de Buenas Prácticas Clínicas, que definen una serie de pautas a través de las cuales los estudios clínicos puedan ser diseñados, implementados, finalizados, auditados, analizados e informados para asegurar su confiabilidad. El Documento de las Américas tiene como objetivo proponer guías en buenas prácticas clínicas que puedan servir de base tanto para las agencias regulatorias, como para los investigadores, comités de ética, universidades y empresas.⁷

Otros documentos internacionales que han servido de referencia para el funcionamiento de los comités de ética son los siguientes:

- World Health Organization. Product Research and Development Team. (2000).⁸ Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.⁸
- Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS, 2002).⁹
- Comités de Ética en Investigación, conceptos básicos para la construcción de infraestructura. (Research Ethics Committees: Basic Concepts for Capacity-Building), World Health Organization, 2009.¹⁰

La mayoría de estos documentos tienen actualizaciones periódicas, están disponibles en varios idiomas y se utilizan en más de 100 países.

Normativa nacional

En México, el documento que rige la investigación en seres humanos es el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que entró en vigor en 1984¹⁰ y ha tenido varias reformas, la última en 2014.¹¹ La Comisión Nacional de Bioética se creó en 2005, en diciembre de 2011 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Decreto de Reforma a la Ley General de Salud, por lo que se adicionó el artículo 41 bis y se reformó el 98 de la citada ley, así se obliga a todos los estableci-

mientos de salud del sector público, privado y social a contar con comités hospitalarios de bioética y comités de ética en investigación, bajo los lineamientos de la Comisión Nacional de Bioética.¹² La Comisión Nacional de Bioética ha establecido los requisitos de funcionamiento para los comités y su registro.¹³

Aspectos éticos en los protocolos de investigación

Todos los protocolos deben incluir una sección donde se mencionen los aspectos éticos del estudio. En esta sección del protocolo se debe anotar la clasificación del riesgo del estudio de acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Existen tres categorías de riesgo, con las siguientes características:

- *Investigación sin riesgo:* incluye estudios que emplean técnicas de investigación documental, retrospectivos y también aquellos en los que se realizan encuestas o cuestionarios en los que no se identifica a los sujetos o se traten aspectos sensitivos de la conducta. No hay intervención alguna.
- *Investigación con riesgo mínimo:* son estudios prospectivos que emplean procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto e investigación con medicamentos de uso común.
- *Investigación con riesgo mayor que el mínimo:* son todos los estudios que incluyen una o más intervenciones, técnicas invasoras o procedimientos mayores, además de estudios en los que se plantea el empleo de métodos aleatorios para la asignación de esquemas terapéuticos, así como aquellos que tengan control con placebos.

En dicho Reglamento se describen con mayor detalle y algunos ejemplos de cada uno. El investigador, después de identificar los riesgos de su estudio, hará un balance riesgo-beneficio, e indicará las medidas de protección y seguridad que implementará para los sujetos para reducir los riesgos, sobre todo cuando la investigación se lleve a cabo en población vulnerable (menores de edad, embarazadas, población subordinada, sujetos con discapacidad).

También se debe incluir cómo se protegerá la confidencialidad de la información, los datos de la identidad de los participantes y quienes tendrán acceso a los mismos.

Evaluación de protocolos por comités de ética en investigación

Cuando se realiza la evaluación del protocolo por el comité, habitualmente se toman en cuenta los siguientes requisitos:

- Para ser ética, la investigación en seres humanos debe tener valor científico o social y debe ser llevada a cabo por profesionales de la salud con experiencia y capacitados en el área de la investigación.
- Atender el principio de justicia: selección equitativa de los potenciales participantes.
- Cumplir con el principio de beneficencia (no maleficencia): cuando los riesgos estén presentes y sean necesarios para llevar a cabo la investigación, el investigador tendrá que asegurar que estos riesgos estén identificados y de presentarse se atenderán inmediatamente. Deben ser claros los posibles beneficios, ya sea para los mismos participantes o para la sociedad. En el balance riesgo-beneficio, el beneficio siempre excederá a los riesgos.
- Establecer el principio de respeto por las personas (autonomía) mediante solicitud de la carta de consentimiento informado. Más allá de ser un requerimiento legal, el investigador debe considerar que este consentimiento es un proceso a través del cual el participante recibe toda la información necesaria sobre la investigación y puede tomar la mejor decisión (ya sea participar o no, o bien, dar la autorización para que su hijo o hija o familiar participe en el estudio). En este documento, además, se le indica al sujeto que puede retirarse del estudio en cualquier momento y que, de contar con un tratamiento alternativo, se le ofrecerá sin importar que eso lo lleve a abandonar el estudio. El documento, firmado ante dos testigos, constituye un compromiso entre el participante y el investigador.
- Debe de señalarse cómo se va a proteger la privacidad de los participantes de la investigación y toda la información que se obtenga.

Carta de consentimiento informado

Se debe recordar que los comités de ética son los encargados de evaluar y autorizar los proyectos de investigación de acuerdo con la Ley. Si bien el consentimiento informado no se requiere en todos los casos, solamente el Comité, podrá por razones justificadas, autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse por escrito para investigación con riesgo mínimo, y de tratarse de una investigación sin riesgo, podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado.

Para elaborarla se debe emplear lenguaje sencillo, sin términos técnico-médicos, tomando en cuenta que debe ser comprendida por una persona que apenas haya terminado la educación primaria. Cada carta es diferente, de acuerdo con las actividades de cada protocolo, por lo que su extensión es variable, es decir, no existe un “formato” para *rellenar*, sino que debe elaborarse ex profeso incluyendo los apartados señalados en el cuadro 1.

La carta debe tener en el encabezado el nombre y logos de la institución o instituciones participantes.

La carta de consentimiento informado debe firmarse por el sujeto de investigación o su representante legal y dos testigos; se entregará una copia de la misma al participante.

Investigación en poblaciones vulnerables

Cuando el sujeto se encuentre en una situación en la cual está disminuida su autonomía, se clasifica como población vulnerable. Dentro de estas situaciones se incluyen los menores de edad, mujeres embarazadas, personas con discapacidad, adultos mayores, inmigrantes, analfabetas, estudiantes o pertenecer a minorías étnicas o raciales, no tener hogar, o reclusos. Estas personas deberán recibir protección especial cuando participan en estudios de investigación. En todos estos casos los riesgos deberán minimizarse.

Investigación en menores de edad

Cuando se realiza investigación en menores de edad se debe contar con la información de estudios similares que se hayan efectuado en adultos y con animales de experimentación que semejen condiciones de inmadurez. La investigación con riesgos solamente se justifica cuando existe un beneficio directo para el menor y los resultados serán relevantes para su grupo de población.

Cuadro 1. Apartados requeridos en la carta de consentimiento informado	
Apartado	Descripción
Título del estudio y número de registro	Anotar el título tal como fue autorizado por el Comité de Ética, así como su número de registro
Lugar donde se realiza el estudio	Indicar la institución o sitio donde se lleva a cabo, si son varios centros incluir todos
Propósito del estudio	En palabras simples, no copiar el objetivo que aparece en el protocolo
Procedimientos	Se anotan todos los procedimientos que se llevarán a cabo como parte de la investigación y no los procedimientos de rutina. Debe señalarse cómo se asignará al paciente a los diferentes tratamientos (en su caso), el número de consultas o evaluaciones, el número de exámenes de laboratorio a realizar (incluyendo el volumen de sangre que se extraerá), los estudios de gabinete y los datos que serán obtenidos, ya sea del expediente del participante o en forma directa. Debe indicar el tiempo que durará la participación del sujeto en el estudio y el tiempo en total de la investigación.
Riesgos y molestias	Todos los riesgos y las molestias deben anotarse, por mínimos que sean, los riesgos esperados, comunes y poco comunes, así como la vigilancia y atención que tendrá el participante en caso de presentarlos. En caso de que debido a un efecto adverso grave el paciente tenga que abandonar el estudio, deberá señalarse cómo va a continuar su tratamiento.
Beneficios	Siempre se esperan los mejores resultados en un estudio, sin embargo, los beneficios se anotarán con moderación, de manera que no se induzca al sujeto a querer participar en el estudio para obtenerlos, sobre todo porque no pueden garantizarse. También puede indicarse que los beneficios no serán directos, pero que, con los resultados se obtendrá información relevante para sujetos con la misma enfermedad que podrán mejorar su atención.
Participación o retiro	Todo sujeto de investigación tiene la libertad de abandonar el estudio en el momento que lo decide, sin que tenga que explicar el motivo de su decisión. Es necesario identificar lo que implica abandonar el estudio, por ejemplo, si se trata de la aplicación de un cuestionario que el sujeto ya ha respondido, entonces significaría que esa información obtenida deberá eliminarse. Este punto parece sencillo en los estudios que implican seguimiento, pero es diferente para los estudios transversales o en los que se han colectado muestras biológicas. También deberá anotarse que aun cuando el sujeto decida abandonar el estudio, sus derechos para la atención médica y relación con la institución de salud no se afectan.
Alternativas de tratamiento	El investigador debe comprometerse a que en caso de surgir una alternativa de tratamiento para los participantes del estudio, debe de ofrecerla, aun cuando eso implique que pueden abandonar el estudio.
Privacidad y confidencialidad	Se deberá asegurar que toda la información que se obtenga será resguardada y se mantendrá la confidencialidad. En caso de publicarse no se identificará a los sujetos de forma alguna.
Garantía de información	El investigador se compromete a que la información individual recopilada durante el estudio estará disponible para el participante que así lo solicite, y al finalizar el estudio se podrán compartir los resultados de la investigación.
Datos adicionales	Cuando sea pertinente, la carta debe señalar que los estudios efectuados a los participantes y los tratamientos administrados no tendrán costo para el participante, y que al finalizar el estudio, la compañía farmacéutica podrá otorgar un periodo adicional de tratamiento en caso de que se haya escrito un convenio que así lo establezca.
Personal de contacto para dudas y aclaraciones del estudio	Se debe anotar el o los nombres de los investigadores que estarán disponibles en caso de dudas y aclaraciones, su teléfono para localizarlos, horarios y ubicación. También debe anotarse el contacto del comité de ética de la institución para que el participante pueda formular otras preguntas en relación con la investigación y el protocolo autorizado.

Además, para niños que tengan la capacidad de comprensión y su estado físico y mental sea adecuado, se solicitará carta de asentimiento informado (en México, se considera a partir de los ocho años).

En la carta de asentimiento se describirá en forma simple el objetivo y características del estudio y en forma detallada en qué consistirá la participación del menor. El niño escribirá su nombre al final de la carta. No se deben incluir firmas. En los artículos 34 al 39 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se detallan los requisitos para la investigación en menores de edad.

La carta de consentimiento informado deberá ser firmada por ambos padres del menor y dos testigos.

Investigación en mujeres embarazadas y fetos
La investigación en mujeres embarazadas es importante para comprender, tratar, prevenir o identificar condiciones que solo se pueden presentar en esta población. Cuando se propone investigación en mujeres embarazadas, durante el trabajo de parto, puerperio y lactancia, en nacimientos vivos o muertos, en la utilización de embriones, óbitos o fetos y para la fertilización asistida, se requiere obtener la carta de consentimiento informado de la mujer y de su cónyuge o concubinario, previa información de los riesgos posibles para el embrión, feto o recién nacido en su caso. El consentimiento del cónyuge o concubinario solo podrá dispensarse en caso de incapacidad o imposibilidad fehaciente o manifiesta para propor-

cionarlo, porque el concubinario no se haga cargo de la mujer, o bien, cuando exista riesgo inminente para la salud o la vida de la mujer, embrión, feto o recién nacido (Reglamento de Investigación, artículo 43).

Investigación en grupos subordinados.

Estrictamente los grupos de subordinados (estudiantes, trabajadores de laboratorios y hospitales, empleados, integrantes de las fuerzas armadas, internos en reclusorios o centros de readaptación social y otros grupos especiales de la población) no son población en situación vulnerable, sin embargo, el otorgamiento del consentimiento para participar en un estudio podría estar influido por sus autoridades.

En estos casos se deberá contar con una carta de la autoridad en la que se haga constar que no habrá coacción alguna o represalias y que, además, se asegurará la confidencialidad de la información o resultados obtenidos del estudio. Por ejemplo, no parece apropiado que una investigación en grupos de médicos residentes o internos de pregrado sea llevada a cabo por sus profesores. Cuando esto no se cumple, se pueden ver afectadas las relaciones sociales dentro de la comunidad escolar o del hospital.

Cumplir con los aspectos éticos de la investigación es tan importante como cualquier otro apartado del protocolo. Se debe recordar el propósito de los requisitos y el acto fundamental de ofrecer un beneficio a los participantes. Corresponde principalmente a los autores de los protocolos garantizar el apego a los principios éticos.

Referencias

1. National Institute of Health [sitio web]. El Código de Nuremberg.; 2019. Disponible en: <https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>
2. World Medical Association [sitio web]. Declaración de Helsinki. Francia: World Medical Association; 2019.
3. Kampmeier RH. The Tuskegee study of untreated syphilis. South Med J. 1972 ;65(10):1247-1251.
4. Department of Health, Education, and Welfare. Belmont Report. EE. UU.: Department of Health, Education, and Welfare; 1979. Disponible en: https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf
5. Department of Health & Human Services. La Regla de los Comunes. EE. UU.: Department of Health & Human Services; 2019.
6. Operational Guidelines for Ethics Committees that Review Biomedical Research. Suiza: World Health Organization; 2000. Disponible en: <https://www.who.int/tdr/publications/documents/ethics.pdf>
7. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. EE. UU: Organización Panamericana de la Salud/Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud/Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

8. World Health Organization. Product Research and Development Team. Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000 <http://www.who.int/iris/handle/10665/66641>
9. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas/Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas internacionales. Suiza: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas/Organización Mundial de la Salud; 2002. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/PAUTAS_ETICAS_INTERNACIONALES.pdf
10. World Health Organization. Research ethics committees: basic concepts for capacity-building. Suiza: World Health Organization; 2009.
11. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 1983. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlegsmis.html>
12. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México: Diario Oficial de la Federación; 2014. Disponible en: <https://archivos.juridicas.unam.mx/www/bjv/libros/5/2292/63.pdf>
13. Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación. México: Secretaría de Salud/Comisión Nacional de Biotécnica; 2010. Disponible en: <http://www.ccinshae.salud.gob.mx/descargas/Investigacion/guiacei.pdf>