

Los comités de bioética: aproximaciones a los comités de ética de la investigación clínica

Introducción

A comienzos del siglo pasado se oían las discusiones acaloradas entre los científicos y los humanistas sobre el estatuto de la ciencia. Para unos la ciencia es valorativamente neutra: los científicos investigan en sus laboratorios por el amor a la ciencia, al conocimiento; las consecuencias de sus investigaciones no eran problema de los científicos, sino de los políticos... Para otros, posturas como estas son inaceptables: la ciencia y los científicos tienen un compromiso social y deben ser conscientes que todo lo técnicamente posible no es éticamente correcto.

Sin embargo, la historia de la humanidad le daría la razón a estos últimos: la ciencia perdió su encanto. La Ciencia, y en especial la Física, se desencantó el 6 de agosto de 1945, cuando cayó la primera bomba nuclear en Hiroshima y unos días después en Nagasaki. Pero el desencanto no paró allí, llegó a la Medicina en 1939, cuando Hitler autoriza el comienzo del programa Aktion T. 4. Se trataba de un programa de eugenesia en niños menores de 3 años con defectos congénitos, que en 1941 se ampliará a niños menores de 17 años y en 1943 a niños sanos judíos y de otras razas. El desencanto continúa en 1961 con la catástrofe del somnífero Contergan (talidomida), medicamento que más daño ha hecho en las últimas décadas, sintetizada en 1956 por la compañía alemana Chemie Grünental. A partir de 1958 salió al mercado en 11 países occidentales, 17 de Asia y 7 de África. Fue utilizado como hipnótico suave y se vendió como sedante para las náuseas, vómito y malestares del embarazo con una buena tolerancia aún a dosis mayores a las indicadas. El primer apunte sobre el posible agente causal fue publicado el 16 de diciembre de 1961 en "The Lancet" como una carta al director, escrita por el médico australiano W.G. McBridel. En ella se sugería la relación entre el consumo de talidomida y la aparición de malformaciones congénitas.

Cinco años después de haber salido al mercado dejó entre 4.000 y 12.000 niños con malformaciones en todo el mundo, de los que aproximadamente el 15% había fallecido en 1957, ya fuera por efecto del fármaco o en algunos casos por infanticidio a manos de las madres angustiadas. La talidomida se retiró del mercado en el año de 1962.

Pero el asunto no paró allí. Una portada del New York Times informa al mundo entero del estudio de Sífilis de Tuskegee. Se trata de un estudio realizado en una zona muy pobre del condado de Alabama (USA) para observar la evolución natural de la sífilis. El estudio había comenzado en 1932 y se estaba realizando en 400 varones de raza negra con sífilis. Otro grupo de 200 sujetos actuaban como grupo control. Ningún individuo había sido informado, y tampoco se les había suministrado terapia alguna para combatir la enfermedad –a pesar de que desde 1941 estaba disponible la penicilina-. En el momento de publicarse la información (1972) el estudio todavía continuaba.

Debido a estos hechos lamentables la comunidad científica se levantó unánime y condenó los acontecimientos anteriores exigiendo una serie de normatividad estricta para que no volvieran a ocurrir estos sucesos. Así fue como nacieron los códigos, las declaraciones, los convenios, y demás documentos, que tienen como finalidad reglamentar la investigación clínica que utilice seres humanos. Entre los más importantes tenemos:

1948. Se promulga el Código de Nüremberg, como conclusión de los procesos judiciales contra los médicos nazis.

1964. La 18a. Asamblea Médica Mundial promulga la Declaración de Helsinki, como actualización de las normas éticas que deben guiar la experimentación con humanos. Será revisada en sucesivas Asambleas en 1975, 1983, 1989 y 2000.

1978. Se publica el Informe Belmont, fruto del trabajo realizado por la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Sciences (USA) entre 1974 y 1978.

1996. International Conference on Harmonization, publica la Guías para la Buena Práctica Clínica (FDA)

1993. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud de Colombia. Resolución #008430 de 1993.

La investigación en Colombia se rige por las “Normas científicas, técnicas y administrativas para la Investigación en salud” expedidas por el Ministerio de Salud. El título 1 “sobre disposiciones generales” reza así:

“Las instituciones que vayan a realizar investigación en humanos, deberán tener un Comité de Ética de la Investigación, encargado de resolver todos los asuntos relacionados con el tema”

Más adelante insiste:

“La investigación que se realice en seres humanos se deberá desarrollar conforme a los siguientes criterios:

g. Se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realice la investigación; el consentimiento informado de los pacientes; y de la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en investigación de la institución (las cursivas son mías)” Título III De la Investigación en seres humanos. Capítulo 1 De los aspectos éticos en seres humanos. Artículo 6. “Normas científicas, técnicas y administrativas para la Investigación en salud” Ministerio de Salud Resolución No 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993) República de Colombia.

Por otro lado, el Ministerio de Salud, en su resolución número 13437 del 1 de noviembre de 1991 resuelve: Artículo 2 “conformar en cada una de las entidades prestadoras del servicio público y privado, un Comité de Ética Hospitalaria, el cual deberá ser integrado de la siguiente manera: 1. Un representante del equipo médico y un representante del personal de enfermería, elegidos por y entre el personal de la institución. 2. Dos delegados elegidos por y entre los representantes de las organizaciones de la comunidad que formen parte de los comités de participación comunitaria del área del organismo prestador de salud.

Parágrafo: en las entidades de salud que dentro de su área de influencia presten atención a las comunidades indígenas, se deberá integrar al Comité de Ética Hospitalaria, un representante de dicha comunidad”.

En conclusión, el artículo “LOS COMITÉS DE BIOÉTICA: aproximaciones a los Comités de ética de la investigación clínica” pretende no sólo ser un ayuda a la normatividad jurídica colombiana, sino, porque en estos 30 años de florecimiento de Bioética, sus acciones están cada día encaminadas a la protección de los pacientes/sujetos de investigación. La autonomía de los pacientes en la toma de decisiones clínicas, por un lado, y el consentimiento informado de los sujetos que entran en una investigación, por otro lado, son conquistas que le debemos básicamente a la Bioética.

Planteamiento del problema

En Colombia no existe auténticos Comités de Bioética. Los pocos que existen, a nivel hospitalario, se confunden con Comités Deontológicos, o Comités que juzgan la “praxis” del personal sanitario. A nivel de investigación, si bien en Colombia no se realizan muchas investigaciones en fases preclínicas, sí nos llegan protocolos en fases III y IV, de casas farmacéuticas multinacionales para que apliquemos el producto que están probando con nuestros pacientes. Por lo tanto, se hace necesario implementar y formar investigadores que sean conscientes de su labor como investigadores y que además, sean sensibles a los problemas bioéticos que crea su práctica: se está investigando con seres humanos, que tienen dignidad y nunca precio, y por lo tanto, tiene los mismos derechos que los mismos investigadores. Por cuestiones de pertinencia únicamente me referiré a la implementación de los Comités de ética de la investigación clínica.

Marco teórico

Para la Doctora Adela Cortina, la proliferación de comités de ética es uno de los rasgos expresivos de que la moral cívica y la ética aplicada viene haciendo gala desde un par de décadas. En cada uno de los ámbitos –empresarial, financiero, político, informativo, de la salud- nacen comités de ética con tareas diversas, como puede ser el “descubrimiento” de los principios éticos de una determinada profesión, la redacción de códigos éticos, el asesoramiento de acciones de los profesionales cuando plantean algún problema moral, la formación ética de quienes trabajan en un campo determinado, etc.

El mundo de estos comités es enormemente variado y complejo, ya que difieren entre sí, no sólo por el ámbito profesional en el que surgen, sino sobre todo por la intención de sus creadores. Hay que tener en cuenta, que éstos comités rara vez nacen con el objetivo de juzgar y castigar, más propio de los comités deontológicos o del derecho que del mundo moral. Y es precisamente, uno de los rasgos de los comités de bioética el que no pretenden juzgar y sancionar conductas, sino supervisar, asesorar ante una consulta, educar moralmente y crear una cultura profesional.

En el caso de la bioética clínica, sus comités son grupos multidisciplinarios, creados fundamentalmente para enfrentar los dilemas éticos que hoy en día plantea el avance de la tecnología aplicado a las ciencias médicas.

Recapitulando podemos decir que la Bioética ha impulsado la creación de dos tipos de comités: los comités de ética hospitalaria (CEH) y los comités de ética de la investigación clínica (CEIC). (También existe otro tipo de Comité que poco a poco va cogiendo fuerza en nuestras sociedades “Comités Nacionales de Bioética”, el problema radica en que se han convertido en cuotas políticas de los gobiernos, como se ven en algunos países de nuestra región).

Los primeros comités de ética hospitalaria (CEH) están integrados por grupos interdisciplinarios que se ocupan de las consultas, estudio, consejo y docencia frente a los dilemas éticos que surgen en la práctica de la atención médica hospitalaria. Se constituyen así en instancias o espacios de reflexión que buscan apoyar y orientar metódicamente, tanto a profesionales como a pacientes en la toma de decisiones cuando se presenta algún conflicto de valores. Por otro lado, los comités de ética de la investigación clínica (CEIC) tienen por objetivo proteger los derechos y el bienestar de los seres humanos que son sujetos de investigación. Estos comités deberían tener la autoridad para aprobar, solicitar

modificaciones e incluso rechazar cualquier tipo de protocolo que se efectúe en seres humanos, dando garantía pública de que los sujetos participantes están debidamente protegidos.

El rasgo diferencial más relevante es que los comités éticos de investigación clínica están regulados por la ley (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la Investigación en salud” Ministerio de Salud Resolución No 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993) República de Colombia.) y su objeto, como ya dijimos, consiste en velar por la ética del ensayo clínico según las normas mencionadas de la buena práctica clínica y la investigación. En cambio, los comités de ética hospitalaria no están regulados por la ley y su objeto es la ética asistencia (su carácter es únicamente de consejero).

Los comités de ética de la investigación clínica (C.E.I.C)

Inicialmente, estos Comités tienen como función el control de la calidad científica y la protección de los sujetos humanos frente a los ensayos clínicos. Hoy, lo que sería propiamente el comité de ética de los ensayos clínicos amplía su responsabilidad hacia el campo de toda la investigación, lo cual también obliga a ampliar su composición. Por ensayo clínico se entiende toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, en su administración o aplicación a los seres humanos, para cualquiera de las siguientes finalidades: a) Poner de manifiesto los efectos farmaco-dinámicos o recoger datos en relación con la absorción, distribución, metabolismo y eliminación en el organismo humano; b) establecer la eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada; c) conocer el perfil de las reacciones adversas y determinar su seguridad. Medicamentos seguros, eficaces y de calidad necesitan pasar unas pruebas rigurosamente científicas, en las que no se haya puesto innecesariamente en peligro la salud de un sujeto humano, cuya protección merece la máxima prioridad.

Aun aceptando que después de la Segunda Guerra Mundial encontramos ya la afirmación de que es imprescindible el consentimiento del paciente para participar en un proyecto de investigación clínica (Código de Núremberg, 1947), se ha de confesar: 1) que es una respuesta a una situación previa de abusos en seres humanos, prisioneros en campos de concentración, 2) que se estaba en los inicios de una protección legal de los derechos de los pacientes que se irá perfeccionando con el paso del tiempo.

En enero de 1981, el Departamento de sanidad y servicios humanos estadounidense publicó un documento sobre las normativas que debía seguirse en la investigación con fetos, mujeres gestantes, fecundación “in vitro” y prisioneros.

Estos Comités tienen que garantizar dos cosas completamente diferentes: a) la calidad científica de la investigación, su relevancia y la competencia de los investigadores; b) los aspectos propiamente éticos: 1, que se minimicen los riesgos; 2, que éstos sean razonables en función de las ventajas y la importancia de los conocimientos que razonablemente cabe esperar; 3, que la selección de sujetos sea equitativa, 4, que el consentimiento quede debidamente obtenido y documentado; 5, que exista un seguimiento y control para garantizar la seguridad de los sujetos; 6, que se proteja la confidencialidad; 7, que se garantice la existencia de un seguro de cobertura a los participantes en el ensayo, por los daños que se puedan producir al voluntario, sano o paciente, a consecuencia de la investigación.

Debido al escándalo del estudio de Tuskegee antes mencionado, en 1972 el Congreso de los Estados Unidos aprobó la National Research Act. Este acto del Congreso mandaba crear la National Commission for The Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research.

La National Commission trabajó entre 1974 y 1978, publicando varios volúmenes. Su informe final, conocido con el nombre de Belmont Report (revisado en 1981), establece claramente 3 principios: a) el principio del respeto por las personas; b) el principio de beneficencia y c) el principio de justicia. Además, el presidente Carter nombró una comisión especial conocida como President's Commission, que ha dedicado dos volúmenes al tema de la investigación, Whistleblowing in Biomedical Research (1981), e Implementing Human Research Regulations (1983).

El procedimiento operativo para conseguir la aplicación de los principios es el siguiente: En el caso del respeto a las personas se establece el consentimiento informado, con sus tres componentes: la información, la comprensión y la voluntariedad. En el caso de la beneficencia se debe establecer claramente la evaluación de la relación riesgo/beneficio. Y en cuanto a la justicia se debe hacer una estricta selección de los sujetos que entran en la investigación. En conclusión, podemos afirmar que el consentimiento informado emana del principio de autonomía; que la relación riesgo/beneficio del principio de beneficencia, y la selección de sujetos del principio de justicia.

Metodología para el análisis de un protocolo

El Comité de ética de la investigación deberá tener 3 copias de los siguientes documentos del protocolo para su evaluación:

- Protocolo del estudio en español o inglés.
- Cuadernillo del investigador
- Hoja de información al paciente y formato de consentimiento informado (versión final en español).
- Formatos especiales para el desarrollo del estudio (plan de compensación a pacientes, etc.).
- Formato de acontecimientos adversos.
- Pólizas de seguro de salud o formas de compensación por los acontecimientos adversos generados por el estudio: estas pólizas deben cobijar al paciente, al investigador y a la institución donde se realice la investigación
- Hoja de vida de los investigadores y coordinadores.
- Presupuesto del estudio.

La metodología para analizar un protocolo deberá tener en cuenta por lo menos los siguientes aspectos:

I. Análisis científico del protocolo

1. Análisis crítico de los objetivos.

- a. Objetivo del ensayo.
- b. Razones de su ejecución.
- c. Lo esencial del problema en sí mismo, y sus antecedentes en la literatura universal.

2. Análisis crítico del diseño.

- a. Tipo de ensayo, controlado, estudio piloto, y pre-feriblemente en
qué fase se ha colocado.
 - b. Método de randomización, incluyendo el proce-
dimiento y la
forma práctica de su realización.
 - c. Diseño del ensayo (p.e. grupos paralelos, diseño
cruzado) y la
técnica de ciego seleccionada (doble ciego, ciego simple).
 - d. Medidas tomada para reducir los sesgos.
- 3. Análisis crítico del procedimiento de evaluación.
 - a. Cómo va a ser evaluada la respuesta.
 - b. Métodos para el cómputo y cálculo de los efectos.
 - c. Descripción de cómo tratar y comunicar los aban-
donos y retiradas
del ensayo.
 - d. Control de calidad de los procedimientos de eva-
luación.
 - 4. Análisis crítico de la metodología.
 - a. Métodos estadísticos a emplear
 - b. Justificación estadística del tamaño de la muestra.
 - c. Nivel de significación utilizado.
 - 5. Análisis crítico del equipo investigador.
 - a. Investigador principal.
 - b. Equipo de investigación.
 - c. Servicio al que pertenecen
 - d. Instituciones en las que se realizaran.
 - 6. Análisis financiero.
 - a. Presupuesto total de la investigación
 - b. Presupuesto para el investigador principal
 - c. Honorarios para los pacientes

II. Análisis ético del protocolo

- 1. Análisis crítico del consentimiento informado.
 - a. Cómo los pacientes serán informados y cómo
será obtenido su
consentimiento.
 - b. Posibles razones para la no obtención del con-
sentimiento
informado.
 - c. Análisis y revisión de los formularios empleados.
- 2. Análisis crítico de la relación riesgo/beneficio.
 - a. Fármacos utilizados y dosis.
 - b. Tratamiento del grupo control o durante el
periodo control (placebo,
otros fármacos, etc).
 - c. Vía de administración, dosis. Periodo de trata-
miento para el
fármaco a estudio o el de referencia.
 - d. Reglas para el uso de fármacos concomitantes.
 - e. Medidas a llevar a cabo para asegurar el manejo
de los fármacos.

- f. Medidas para promover y controlar la adhesión a la prescripción (monitorización del cumplimiento).
 - g. Análisis de cómo se va a medir y registrar los efectos.
 - h. Tiempos y periodos de la recogida de los parámetros de evaluación.
 - i. Análisis de las técnicas especiales que van a emplearse (farmacocinéticas, clínicas, de laboratorio, radiológicas, etc).
 - j. Reacciones adversas: métodos de recogida.
 - k. Previsiones para hacer frente a las complicaciones.
 - l. Información sobre dónde se guarda el código del ensayo y cómo puede llegarse a él en la eventualidad de una emergencia.
 - m. Detalle sobre la comunicación de reacciones adversas y cómo se realizará la misma.
3. Análisis crítico de la selección equitativa de la muestra.
 - a. Especificación de los sujetos (p.e. pacientes voluntarios sanos), incluyendo edad, sexo, grupos étnicos, etc.
 - b. Establecimiento claro de los criterios diagnósticos.
 - c. Criterios exhaustivos para inclusión y exclusión primaria y secundaria (retiradas) de pacientes del ensayo.
 - d. Análisis de grupos especiales: fetos, niños, enfermos mentales, presos, embarazadas, etc.

El plazo estimado de revisión y emisión de un concepto por parte del Comité deberá no superar las tres semanas a partir de la entrega oficial de todos los documentos antes mencionados. Estos documentos deberán ser entregados a los miembros del Comité (permanentes o asesores) con al menos semana y media de anterioridad.

El Comité deberá elaborar un informe escrito de la decisión final remitiendo una copia al investigador principal, dejando otra copia en el respectivo archivo. Este reporte deberá mencionar por lo menos los siguientes ítems:

- La conformación del Comité,
- La aprobación del protocolo de investigación con el título completo, el consentimiento informado, el equipo de investigación y cualquier política de reclutamiento de pacientes, o cualquier incentivo para los pacientes, en caso que existan.
- El rechazo del protocolo de investigación, explicando las razones por las cuales se toma esta decisión.
- Las aprobaciones parciales del protocolo (p.e. versión preliminar del consentimiento, o enmiendas al protocolo) enfatizando la fecha y versión de los documentos.

El Comité de ética de la investigación tendrá la obligación de hacer un seguimiento de los protocolos desde su inicio hasta la recepción del informe final. Para tal efecto, las normas internacionales vigentes prevén que el investigador principal del ensayo, deberá comunicar al Comité información acerca de:

- Cualquier acontecimiento adverso grave o inesperado durante el desarrollo de la investigación en un plazo máximo de 15 días.
- Cualquier otra contingencia de importancia inmediata que suponga riesgo significativo para los pacientes, que surja durante la investigación, o modificaciones o

violaciones del protocolo, o de la interrupción del ensayo y sus causas, con un plazo máximo de 15 días.

- Informe de periodicidad semestral sobre la marcha de la investigación o cuando sea solicitado por el investigador.
- Informe final de la investigación de común acuerdo con el investigador principal, con un plazo máximo de un mes después de la finalización de la investigación.

Conclusiones

La investigación clínica es cada día más importante en el desarrollo de la Medicina. Sin embargo, la forma de investigar ha cambiado, pasamos de una vieja Medicina basada en la “intención” subjetiva, a un nuevo paradigma: la Medicina basada en la “evidencia” o pruebas objetivas.

Si el modelo clásico giraba en torno al investigador, al que hace el experimento, el nuevo modelo (el de la ética de la investigación clínica) gira en torno al paciente, al que es sujeto u objeto de experimento. Esta nueva ética clínica se centra en tres criterios opuestos al modelo clásico: el de la autonomía (consentimiento informado del paciente), el de beneficencia (relación riesgo/beneficio) y el de justicia (selección equitativa de los sujetos).

Bibliografía

- [1] Beecher HK. Research and the Individual: Human Studies. Boston: Little Brown, 1970.
- [2] Howard-Jones N. Human experimentation in historical and ethical perspectives. En: Council for International Organizations of Medical Sciences. Human Experimentation and medical ethics. Ginebra: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1982: 453-95.
- [3] Pappworth MH. Human Guinea Pigs. Boston: Beacon, 1968.
- [4] Gracia D. Investigación clínica. En: Profesión Médica: investigación y justicia sanitaria. Santa Fe de Bogotá: Buho, 1998.
- [5] Gafo J. La experimentación humana. En: Gafo J. Ética y Legislación en Enfermería. Madrid: Universita, 1994.
- [6] Gafo J. Experimentación con seres humanos, Conferencia pronunciada en la Universidad Católica del Uruguay el 15 de mayo de 1989. Transcripción de la grabación magnetofónica disponible en el Centro de Documentación de Ética de la Universidad Católica del Uruguay. Montevideo: UCUDAL, 1989.
- [7] Beaumont W. Experiments and observations on the gastric juice and the Physiology of Digestion. Plattsburg: FP Allen, 1833.
- [8] Caplan AC. Twenty years after: The Legacy of the Tuskegee Syphilis study. When Evil Intrudes Hasting Center Report 1992; 22: 6-15.
- [9] Beecher HK. Ethics and clinical Research. N Engl J Med 1966; 274: 1354-60.
- [10] Grodin MA, Glantz LH. Children as research subjects, science, ethics & law. New York: Oxford University, 1994: 23.
- [11] Kieffer GH. Experimentación humana. En: Kieffer GH. Bioética, Madrid: Alhambra, 1983: 261-89.
- [12] Franca O. et al. Ética en la investigación clínica Una propuesta para prestarle la debida atención. Trabajo bajado del internet.

- [13] Levine RJ. Experimentación Humana. Curso de Extensión Iberoamericana de Bioética. Conferencia del 29 de mayo de 1992. Washington: Kennedy Institute of Ethics, 1992.
- [14] Reich W. Artículo "Research: history". En: Encyclopedia of Bioethics. New York: Wilkins, 1995 (vol.4).
- [15] Spece RG, Shimm DS, Buchanan AE. Conflicts of Interest in Clinical Practice and research. New York: Oxford University, 1996.
- [16] Cheney D. Ethical issues in Research. Frederick: University Publishing Group, 1993.
- [17] España. Real Decreto 561/1993 del 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado 13 may 1993 (114): 14348-64.
- [18] Council for International Organizations of Medical Sciences. Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS, 1993: 12.
- [19] Asociación Mundial de Médicos/Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki.
- [20] Council for International Organizations of Medical Sciences. Proposed International Guidelines for biomedical research involving human subjects. En: Council for International Organizations of Medical Sciences. Human experimentation and medical ethics (XV CIOMS Round Table Conference). Ginebra: CIOMS, 1982.
- [21] Reich W. Perché i comitati di etica? Una valutazione dei diversi modelli. En: Spinsanti et al. I comitati di etica in ospedale. Roma: Paoline, 1988: 19.
- [22] Royal College of Physicians. Guidelines on the practice of ethics committees in medical research involving human subjects. London: Royal College of Physicians of London, 1990.
- [23] Francia. Loi du 20 decembre 1988. La protection des personnes qui se pretent à des recherches biomédicales, Journal Officiel 22 decembre 1988.
- [24] Francia. Decret n1 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n1 88-1138 du 20 decembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prètent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat, Journal Officiel 19 sep 1990: 11862-8.
- [25] España. Ley 25/1990 del 20 de diciembre, Del Medicamento. Boletín Oficial del Estado.
- [26] Brasil. Conselho Nacional de Saúde, Normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Resolución 196 del 10 de octubre de 1996 del Conselho Nacional de Saúde, 1996.
- [27] España. Consejo de Gobierno de la Autonomía de Madrid. Decreto 39/1994 del 28 de abril, por el que se regulan las competencias de la Comunidad e Madrid en materia de ensayos clínicos con medicamentos, Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid 16 may 1994 (114): 4-11.
- [28] MERCOSUR, Grupo Mercado Común, Guía de Buenas prácticas de investigación de farmacología clínica, Resolución N1 /96, Mercosul/SGT3 Acta No 4 de los Coordinadores Nacionales del SGT 3 /96, GMC, 1996.
- [29] Garzón F. Biética: manual interactivo. Bogotá:3R editores. 2000
- [30] Garzón F. Comités de Bioética: estructuración y aplicación. In: Revista Med. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Militar "Nueva Granada". Bogotá, 2001: 88-106.

[31] Informe Belmont: principios ético y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación. En: Garzón F. Bioética manual interactivo. Bogotá, 3R Editores, 2000.

[32] Tealdi J.C. Los comités de ética, seis años después. Cuadernos del programa Regional de Bioética. Santiago de Chile; O. P. S. 1995: Vol. 1, 121-134.