

Pautas Éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas: avances y temáticas no resueltas en la actualización 2016

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Ethical Guidelines: advancements and unsolved topics in 2016 upgrade

Marjorie Borgeat Meza^{a,b,c,g}, Ximena Luengo-Charath^{d,e}, Marcelo Arancibia^{b,c,f,g}, Eva Madrid^{b,c,e,f,g}

^aEscuela de Odontología, Facultad de Odontología, Universidad de Valparaíso, Chile

^bCentro Interdisciplinario de Estudios en Salud (CIESAL), Universidad de Valparaíso, Chile

^cComité Ético-científico de Investigación en Seres Humanos, Universidad de Valparaíso, Chile

^dOficina de Bioética, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile, Santiago, Chile

^eComité Asesor de Bioética Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico, (CONICYT), Santiago, Chile

^fCentro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile

^gCentro Cochrane, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile

Resumen

A fines del año 2016 se publicó la nueva edición de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionada con la Salud con Seres Humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS, por sus siglas en inglés *Council for International Organizations of Medical Sciences*), estándares universalmente reconocidos en la investigación biomédica. En este artículo se realiza un análisis crítico de las potencialidades y falencias de las nuevas pautas del CIOMS 2016. Algunos avances alcanzados consideran la importancia asignada al valor social de la investigación y su repercusión en la toma de decisiones y la creación de políticas públicas, el desarrollo de investigación en escenarios de bajos recursos, la participación de las comunidades en el proceso investigativo, la determinación de la vulnerabilidad de los participantes de una investigación y los cambios en los procedimientos de consentimiento informado. Esta actualización es una gran herramienta para investigadores y miembros de los comités de ética científica. Asimismo, aunque constituye una adaptación a los rápidos cambios científicos, tecnológicos y sociales; permanecen aspectos no resueltos, principalmente en torno al manejo del riesgo mínimo de los participantes y de los conflictos de interés involucrados en una investigación, además del desarrollo de ésta en escenarios de bajos recursos. No obstante, se hace un positivo progreso en cuanto al contexto y las necesidades de las poblaciones en las que se

*Autor corresponsal eva.madrid@uv.cl

Citación Borgeat Meza M, Luengo-Charath X, Arancibia M, Madrid E. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Ethical Guidelines: advancements and unsolved topics in 2016 upgrade. *Medwave*. Mar-Abr;18(2):e7208

Doi 10.5867/medwave.2018.02.7208

Fecha de envío 11/2/2018

Fecha de aceptación 22/3/2018

Fecha de publicación 25/4/2018

Origen No solicitado

Tipo de revisión Con revisión por tres pares revisores externos, a doble ciego

desarrollarán las investigaciones y la participación comunitaria en las distintas fases del proyecto, accediendo a sus potenciales beneficios. El impacto de las pautas del CIOMS 2016, deberá evaluarse en el tiempo, en particular en escenarios de inequidades socio-sanitarias y de intereses comerciales de la industria en la investigación biomédica.

Introducción

Recientemente se ha conocido la edición revisada de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionada con la Salud con Seres Humanos (*International Ethical Guidelines for Health-Related research Involving Humans*) del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS, por sus siglas en inglés)¹, estándares de referencia ética universalmente utilizados en el mundo de la investigación biomédica. En esta nueva edición, se integran el llamado “Libro Verde” (*The CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*, 2002)² con el “Libro Azul” (*The CIOMS International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies*, 2009)³. Muchos tópicos se repetían en ambos documentos, ya que las pautas del CIOMS de 2009 habían sido desarrolladas para ser un documento independiente y no complementario a las de 2002. Debido a que cualquier futura revisión de una de éstas impactaría necesariamente en la otra, se decidió fusionarlas en un documento común¹.

Las nuevas pautas fueron motivadas por cinco acontecimientos:

1. La creciente importancia de la investigación traslacional.
2. La urgencia de clarificar lo que se considera “investigación justa” en escenarios de bajos recursos.
3. La necesidad de involucrar a las comunidades en el desarrollo de estudios en salud.
4. El asumir que la exclusión *per se* de grupos potencialmente vulnerables ha generado brechas de conocimiento y falta de evidencia, las que han afectado a estos mismos grupos.
5. La posibilidad de contar con grandes volúmenes de registros electrónicos, los llamados *big data*, y el aumento de las investigaciones que los utilizan.

El objetivo de este artículo es realizar una reflexión crítica sobre las pautas del CIOMS 2016, sobre la base de la evidencia disponible, y de la experiencia de los autores en el desarrollo de proyectos de investigación y como miembros de comités ético-científicos. Su énfasis está en los avances y en las temáticas que se perciben como no resueltas en esta actualización.

Avances contemplados en las guías del CIOMS 2016

Los avances destacables surgen de un nuevo escenario en la investigación en salud y apuntan a cinco propósitos principales³⁻⁵.

1. El valor social de la investigación

Los investigadores y sus patrocinadores deben garantizar que la investigación cuente con el valor social necesario. La individualización e inclusión explícita del valor social de la investigación es un paso importante, pero aún poco desarrollado⁶.

Wertheimer sostiene que la evaluación del valor social solo es objetiva y ejecutable en estudios con financiamiento público⁷.

Sin embargo, Wendler y Rid argumentan que el valor social debería estar implicado transversalmente en la investigación clínica⁸. En tanto, Nayak y Shah reconocen que investigador y patrocinador son responsables en parte de un impacto positivo sobre los niveles de pobreza global⁹. Desde esta perspectiva cabe preguntarse qué investigaciones en salud deberían llevarse a cabo, considerando que el valor social es un aspecto que deben tener presente tanto los investigadores como los miembros de los comités ético-científicos al momento de evaluar los proyectos de investigación. Las pautas del CIOMS otorgan al valor social la misma relevancia que a otros requisitos éticos (por ejemplo: validez científica, aplicación de consentimiento informado, selección justa de sujetos). También entregan orientaciones respecto de este valor, al momento de evaluar el riesgo-beneficio de investigaciones sin beneficios potenciales para los participantes.

Pese a que no se establece un “umbral mínimo de valor social”, los investigadores y patrocinadores deberían considerar cuatro aspectos basales:

1. El conocimiento e información que se pretende obtener con la investigación.
2. La capacidad del estudio de responder a problemas de salud significativos para la población investigada.
3. La contribución del estudio en la creación y evaluación de intervenciones, políticas públicas o prácticas que promuevan la salud individual y/o pública.
4. La divulgación de sus resultados.

Respecto de la capacidad del estudio de responder a problemas de salud significativos para la población en la que se realizará, así como su contribución en la creación y evaluación de intervenciones, políticas públicas o recomendaciones clínicas, no siempre se cuenta con algún documento o directriz gubernamental. Tampoco se dispone de una agenda que identifique los problemas que deben ser abordados de forma prioritaria en la investigación en salud. Por lo tanto, es importante destacar que pese a que la definición y el establecimiento de prioridades deben contribuir como soporte para una estrategia de investigación en salud en cada país¹⁰, no todas se verán traducidas necesariamente como prioridades de investigación sanitaria. No obstante, es posible que a partir del delineamiento de las prioridades en salud se genere un debate acerca del vínculo que debe existir entre salud e investigación¹⁰. También hay que tener en cuenta que es factible que algunas condiciones de salud no queden incorporadas en esta agenda de prioridades, por tratarse de enfermedades potencialmente huérfanas¹¹.

Cuando se analizan los objetivos a los que da cuenta la investigación realizada, se revelan diferencias entre los intereses de los investigadores y quienes determinan la agenda de investigación en salud. La primera diferencia radica en la consideración de cuáles deberían ser los tópicos a tratar por la investigación, pues los investigadores seleccionan temáticas dentro de sus líneas de desarrollo y competencias y no necesariamente en concordancia con aquellas áreas que la sociedad reconoce como en falencia, generando una brecha entre lo “interesante” y lo “relevante”. Otra discrepancia guarda relación con las limitaciones relacionadas con el tiempo para ejecutar la investigación, pues, generalmente, quienes tienen a su cargo la agenda de investigación, optan por planes de acción a corto plazo, mayoritariamente por su factibilidad de implementación a nivel político y financiero, o por consideración a que los resultados puedan beneficiar prontamente a la población.

Respecto de la difusión de los resultados, es importante considerar que generalmente los investigadores buscan publicar sus estudios en revistas científicas reconocidas. En su mayoría éstas se dirigen a comunidades de científicos y no corresponden a aquellas orientadas hacia las políticas sanitarias y de interés para los tomadores de decisiones¹².

Por otra parte, pueden diferenciarse dos tipos de investigaciones en salud: unas sobre servicios de salud (*health services research*) y otras dirigidas a beneficios en salud (*applied health benefits research*). Las primeras suelen obedecer a un orden académico y no responden a una política de investigación establecida, mientras que las segundas usualmente dan cuenta de las agendas de investigación. Sin embargo, los lineamientos de estas últimas muchas veces son establecidos por organizaciones privadas y son desarrolladas por empresas o instituciones cuyos intereses no son plenamente claros¹².

2. Escenarios de bajos recursos

Las nuevas pautas explicitan cuatro conceptos fundamentales, los dos primeros ya incluidos en el documento de 2002 y los dos últimos introducidos en esta nueva versión:

1. Llama a asegurar que la investigación conducida en una población responda a necesidades específicas de la misma.
2. Establece que se deben hacer todos los esfuerzos posibles para garantizar la disponibilidad de cualquier producto o intervención estudiada.
3. Reconoce que los escenarios de bajos recursos no se limitan a países de bajos ingresos, sino que pueden presentarse en todas las naciones.
4. Además, agrega la recomendación de establecer capacidad investigativa local e inversiones en la infraestructura de salud local, a modo de distribuir equitativamente los costos y beneficios de la investigación¹.

Considerando estos conceptos, el reconocer que los escenarios de bajos recursos pueden existir en todas las naciones recuerda la importancia de realizar un macro y microanálisis. Dicho análisis debe efectuarse tanto sobre la vulnerabilidad y el riesgo de explotación presentes en la población, como sobre la vulnerabilidad y la explotación que la ejecución del estudio podría generar.

3. Participación de las comunidades en la investigación

La incorporación de la comunidad en etapas tempranas del desarrollo de la investigación ha tenido reportes positivos. Sin embargo, el lado negativo se relaciona con la identificación de la “negociación” como medio para lograr un compromiso con la comunidad, desarrollando una asociación colaborativa a razón de generar capacidad investigativa: ¿es la negociación el mejor modelo para la generación de asociaciones colaborativas? Dicho de otra forma, cabe preguntarse si la negociación como proceso puede dar validez moral a lo que se logre “acordar”, especialmente respecto a la justicia de las normas que se pretenden establecer y que tanto los investigadores/patrocinadores como la comunidad deberán cumplir posteriormente, entendiendo que se tornan corresponsables¹³, sobre todo cuando no es posible asegurar que los grupos de interés o *stakeholders* sean reconocidos y los delegados o *gatekeepers* sean correctamente elegidos, con la adecuada formación y experiencia en la representación y protección de los intereses de la población. En este mismo ámbito, ¿qué sucede en aquellas comunidades en las que no existe una institucionalidad lo suficientemente desarrollada capaz de velar para que este proceso de negociación sea conducido adecuadamente?¹⁴. Ante esta situación, una opción es considerar los criterios propuestos en la ética discursiva, ahora como ética aplicada, con la adecuación necesaria al contexto sociocultural y político del lugar donde se desarrolla la investigación, contemplando al diálogo como medio para llegar a un acuerdo que permita el desarrollo de asociaciones de colaboración construidas mediante el reconocimiento de los miembros de la comunidad como interlocutores válidos¹⁵.

4. Determinación de la vulnerabilidad de individuos o poblaciones

En las pautas del CIOMS de 2002 se presentaba más bien una clasificación de grupos vulnerables y ciertas indicaciones respecto del tipo de estudio y a los eventuales riesgos a los que se podrían haber visto sometidos estos grupos.

El nuevo planteamiento establecido resulta bastante valioso. Fundamenta la determinación de vulnerabilidad de forma dinámica, es decir, la centra en la interacción del individuo con un contexto determinado más que en una categorización *a priori* (estática) del sujeto o de grupos en función de sus características intrínsecas. Esta idea de vulnerabilidad va de la mano con lo propuesto por Luna y Vanderpoel¹⁶, presentándose como un concepto flexible que requiere no solo el miramiento de elementos propios de la persona (por ejemplo, estado cognitivo), sino también la consideración de múltiples variables sociales, económicas y educativas, sumado al conocimiento del escenario en el cual se desarrollará la investigación. Este nuevo enfoque sitúa como central a las diferencias individuales y al dinamismo en la concepción de la vulnerabilidad, en que cualquier individuo puede ser vulnerable en un determinado contexto o momento y no serlo en otro, eliminando la rotulación fija de determinados grupos de personas.

Es así como la evaluación de la vulnerabilidad se vuelve más exigente y plantea no solo el desafío a los miembros de los comités ético-científicos de distinguir estas variables en los “potenciales participantes”, sino que también a los investigadores a reconocer y mitigar esta condición a nivel individual en los “participantes reales”.

5. Actualización y regulación del proceso de consentimiento, incluyendo consentimientos amplios, exenciones o procedimientos de exclusión optativa

Los individuos capaces de dar su consentimiento deberían otorgarlo o denegarlo en todas las investigaciones que involucran a seres humanos, mientras que los investigadores deberían proveer toda la información en forma previa a este proceso (Guía 9)¹, a menos que un comité ético-científico haya aprobado una modificación o una exención al consentimiento (Guía 10)¹. Estas modificaciones o exenciones de consentimiento requieren justificación, y los comités deben buscar la preservación del proceso de consentimiento tanto como sea posible. Las pautas CIOMS, sin embargo, no aplican una recomendación rígida en ese sentido, sino que estiman que los investigadores y los comités deben analizar cuidadosamente si cualquier modificación del proceso preservará que los participantes entiendan los propósitos del estudio y puedan decidir de manera informada acerca de su participación.

Los comités de ética científica podrán aprobar modificaciones o exenciones del consentimiento informado en tres casos:

1. Cuando la investigación sea impracticable sin la exención (por ejemplo, muestras o datos de pacientes fallecidos).
2. Cuando tenga un importante valor social.
3. Cuando la investigación no posea más que un mínimo riesgo para los participantes.

Las guías expuestas en la Pauta 12 respecto de la recolección, almacenamiento y uso de información en investigación en salud, consideran el uso de un consentimiento informado amplio para la donación de muestras con el objetivo de ser utilizadas en investigación (biobancos) o emplear un modelo de exclusión optativa (*opt-out*) para residuos biológicos. Esto es una medida que permite agilizar la

obtención y utilización de muestras biológicas para investigación, cuyos riesgos se asocian con las características de la población donante, el tipo de muestra que se utilizará, los procedimientos y técnicas que se realizarán en la muestra, la información que se desea obtener y el manejo que se haga de ésta.

De la valoración de estos aspectos y sus potenciales riesgos dependerá el modelo de consentimiento informado a aplicar. Cabe destacar que ninguno de los modelos expuestos en las pautas del CIOMS exime de informar al donante. Probablemente, el modelo *opt-out* sea el más complejo de evaluar por los miembros de un comité, pues no necesariamente queda constancia de su aplicación. Un modelo *opt-out plus*¹⁷, donde el paciente recibe información de manera activa, puede utilizarse como un modelo intermedio.

Como se plantea en las pautas, la gobernanza de un biobanco afectará directamente el proceso de consentimiento informado y la evaluación del balance riesgo/beneficio. Por este motivo, se vuelve responsabilidad de los comités el solicitar los antecedentes suficientes al investigador respecto de la obtención y manejo de las muestras del biobanco proveedor.

Aspectos no resueltos en las nuevas guías del CIOMS 2016

1. Conflictos de intereses

Al compararse con las Pautas CIOMS de 2002, la inclusión de la Guía 24 de responsabilidad pública de la investigación que hace mención explícita a que tanto los resultados positivos como los negativos o no concluyentes de cualquier investigación deben ser publicados, constituye un avance. Se incluye también la Guía 25, dedicada a los conflictos de intereses, que establece que tanto los investigadores como las instituciones y los comités ético-científicos deben identificar y mitigar este tipo de conflictos. No obstante, ambas recomendaciones resultan débiles declaraciones a favor de la transparencia y la integridad, considerando el gran acervo de evidencia en torno a la distorsión que los conflictos de interés producen en las decisiones clínicas, con el consecuente daño hacia los pacientes¹⁸⁻²¹, sin hacerse cargo de una manera satisfactoria y concreta de esta problemática al no señalar recomendaciones explícitas.

Si bien las buenas prácticas en salud deben basarse en la mejor evidencia disponible, entre otros aspectos, es necesario considerar que las compañías farmacéuticas generan la mayor parte de la evidencia utilizada en las decisiones clínicas. Dichas compañías investigan moléculas diseñadas por ellas mismas, que posteriormente son usadas por los mismos seres humanos que han participado voluntariamente en sus ensayos y publican los resultados en revistas científicas que ellas financian publicitando esos mismos productos^{22,23}. Efectivamente, los resultados de las investigaciones producidas por la industria tienen cuatro veces más posibilidades de resultar favorables a la droga asociada al fabricante²³, reportando resultados casi siempre como superiores o iguales en eficacia y toxicidad en relación a la droga comparadora²⁴. Por otra parte, solo el 50% de los ensayos financiados por la industria son publicados²⁵. El factor más importante que incide en ello es que los datos que resultan negativos para

el fabricante, generalmente no son publicados^{26,27}. Aún más, los resultados que resultan favorables al patrocinador, tienden a ser publicados más de una vez²⁸.

Considerando todo lo expuesto, las nuevas Pautas CIOMS lamentablemente no dan cuenta satisfactoria de este problema, ya que la ética de la divulgación del conocimiento se hace tan importante como la de la generación de éste²¹. En consecuencia, es imperativo el exigir que se establezcan recomendaciones firmes respecto de la obligación ética de los investigadores financiados por la industria de publicar también los resultados desfavorables para sus auspiciadores^{26,29,30}.

Otro aspecto al que no se hace mayor referencia en la pauta número 25, dedicada a los conflictos de intereses, es la obligación ética de declarar todos los aportes en términos de beneficios (regalos, eventos, inscripción a cursos y congresos, conferencias pagadas y otros) entre proveedores de salud e industria farmacéutica. Su finalidad es garantizar la transparencia y trazabilidad de todas estas relaciones financieras. A pesar de que entre las pautas CIOMS anteriores y esta última versión ha habido iniciativas que han significado grandes avances en términos de protección de los pacientes, como la ley *Sunshine* en Estados Unidos^{31,32}, las nuevas pautas CIOMS no mencionan la importancia de este tipo de declaraciones en el contexto de investigación en salud. Este tipo de pagos, tema insuficientemente abordado en muchos países, además de elevar significativamente el costo por paciente³³, genera sesgos potenciales difíciles de evitar por parte de los comités de ética y de los participantes de los estudios²¹.

Escenarios de bajos recursos

En la Pauta 2 sobre investigación realizada en lugares de bajos recursos, llama la atención que se utilice como ejemplo la realización de estudios de fase I para el desarrollo de una vacuna contra el Ébola en una comunidad que no experimenta un brote, pero que sí presenta el mismo contexto de bajos recursos, identificando esta práctica como solidaria. Pero, ¿es la solidaridad el valor ético que justifica esta práctica? Si se tiene en cuenta que lo que convierte a la solidaridad en un valor moral es su característica de universalidad (así se extiende el comprometer a todos los seres humanos para responder, por ejemplo, al desarrollo de los pueblos menos favorecidos)³⁴, el escenario planteado se puede leer como un doble estándar respecto a la investigación internacional que se realiza en escenarios de escasos recursos, pues se continúa asignando la carga de la investigación a los grupos menos favorecidos. Incluso, desde un punto de vista técnico, no es un requisito que estudios en fase I necesiten que los participantes provengan de un contexto socioeconómico y de desarrollo similar a la población en la que se pretende aplicar los resultados de éstos³⁵.

2. Incremento sobre el riesgo mínimo

Otra situación no totalmente resuelta y que ha sido expuesta previamente en la literatura^{36,37}, corresponde a la imprecisión respecto del significado y alcance de un “incremento sobre el riesgo mínimo”, sobre todo cuando este incremento se identifica como un límite superior a la hora de permitir el uso de placebo como control (Pauta 5), para investigar en individuos que no son capaces de entregar su consentimiento (Pauta 16) y para investigar en niños, adolescentes,

mujeres y mujeres embarazadas y en periodo de lactancia (Pautas 17, 18 y 19 respectivamente). Más aún, los comités ético-científicos son señalados como responsables de estimar este aumento, sin que se entreguen mayores herramientas o directrices que colaboren en esta tarea.

Consideraciones finales

Sin duda alguna, la actualización de estándares de referencia internacional como las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Relacionada con la Salud con Seres Humanos, elaboradas por el CIOMS para la investigación biomédica, no solo resulta necesaria para adecuarse a los rápidos avances científicos, tecnológicos y sociales en esta área, sino también para adecuar la labor de los investigadores y de los miembros de los comités de ética científica en la responsabilidad de resguardar la salud, los derechos y bienestar de los participantes de una investigación.

Probablemente surjan diversos artículos dedicados al análisis de las nuevas Pautas CIOMS. No obstante, debe comprenderse que difícilmente un conjunto de pautas pueda dar respuesta a todos los problemas posibles de generarse en la planificación, evaluación, ejecución y difusión de un proyecto de investigación. Por ende, investigadores y expertos en ética de la investigación deberán estar constantemente atentos a abordar y deliberar sobre estas temáticas.

El positivo rescate que realizan las pautas respecto al contexto y necesidades de la población en la que se desarrollarán las investigaciones, sumado a la real posibilidad de participación de la comunidad involucrada en distintas fases del proyecto de investigación y con acceso a los potenciales beneficios, representan un desafío que deberá ser observado y evaluado en el tiempo. Este aspecto cobra mayor relevancia en un escenario de inequidades sociales, sanitarias e intereses comerciales.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Referencias

1. CIOMS. International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with World Health Organization (WHO). Secondary International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with World Health Organization (WHO)2016. | Link |

2. Council for International Organizations and Medical Sciences; World Health Organization. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2002 [on line]. | [Link](#) |
3. Council for International Organizations and Medical Sciences; World Health Organization. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies. [on line]. | [Link](#) |
4. van Delden JJ, van der Graaf R. Revised CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. *JAMA*. 2017 Jan 10;317(2):135-136. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Marsack KP, Braun TL, Hollier LH. Review of "Revised CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans" by van Delden JJ and van der Graaf R in *JAMA* published online ahead of print December 6, 2016, doi 10.1001/jama.2016.18977. *J Craniofac Surg*. March 2017;28(2):576. | [Link](#) |
6. Rid A, Shah SK. Substantiating the Social Value Requirement for Research: An Introduction. *Bioethics*. 2017 Feb;31(2):72-76. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Wertheimer A. The social value requirement reconsidered. *Bioethics*. 2015 Jun;29(5):301-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Wendler D, Rid A. In Defense of a Social Value Requirement for Clinical Research. *Bioethics*. 2017 Feb;31(2):77-86. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Nayak R, Shah SK. Should Social Value Obligations be Local or Global? *Bioethics*. 2017 Feb;31(2):116-127. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Montorzi G, de Haan S, IJsselmuiden C. Priority Setting for Research for Health: A management process for countries. In: (COHRED) CoHRfD ;2010. | [Link](#) |
11. Davies JE, Neidle S, Taylor DG. Developing and paying for medicines for orphan indications in oncology: utilitarian regulation vs equitable care? *Br J Cancer*. 2012 Jan 3;106(1):14-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Schur CL, Berk ML, Silver LE, Yegian JM, O'Grady MJ. Connecting the ivory tower to main street: setting research priorities for real-world impact. *Health Aff (Millwood)*. 2009 Sep-Oct;28(5):w886-99. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Cortina A. Alianza y Contrato: Política, Ética y Religión. Spain: TROTTA; 2005.
14. Kottow Lang MH. Critical analysis of the Council for International Organizations of Medical Sciences 2016 International Guidelines for health-related research involving humans. *Medwave*. 2017 May 15;17(4):e6956. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
15. Cortina A, García-Marzá D. Razón Pública y éticas aplicadas: los caminos de la razón práctica en una sociedad pluralista. 1st ed. Spain: Tecnos; 2003.
16. Luna F, Vanderpoel S. Not the usual suspects: addressing layers of vulnerability. *Bioethics*. 2013 Jul;27(6):325-32. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Rebers S, Vermeulen E, Brandenburg AP, Stoof TJ, Zupan-Kajcovski B, Bos WJ, et al. A Randomised Controlled Trial of Consent Procedures for the Use of Residual Tissues for Medical Research: Preferences of and Implications for Patients, Research and Clinical Practice. *PLoS One*. 2016 Mar 30;11(3):e0152509. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med*. 2010 Oct 19;7(10):e1000352. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Smith R, Göttsche PC, Groves T. Should journals stop publishing research funded by the drug industry? *BMJ*. 2014 Jan 14;348:g171. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Goldacre B, Carroll D, Hall E. Guidelines for collaboration with industry should be transparent. *BMJ*. 2013 Oct 9;347:f6100. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Light DW. Hidden or misreported trial results cause widespread patient harm. *BMJ*. 2013 Jul 10;347:f4393. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Mansfield PR, Lexchin J, Vitry A, Doecke CJ, Svensson S. Drug advertising in medical journals. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):879. | [PubMed](#) |
23. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003 May 31;326(7400):1167-70. | [PubMed](#) |
24. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker KL, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med*. 1994 Jan 24;154(2):157-63. | [PubMed](#) |
25. Schmucker C, Schell LK, Portalupi S, Oeller P, Cabrera L, Bassler D, et al. Extent of non-publication in cohorts of studies approved by research ethics committees or included in trial registries. *PLoS One*. 2014 Dec 23;9(12):e114023. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
26. Brown T. It's time for all trials registered and reported. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):ED000057. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
27. Ramsey S, Scoggins J. Commentary: practicing on the tip of an information iceberg? Evidence of underpublication of registered clinical trials in oncology. *Oncologist*. 2008 Sep;13(9):925-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):635-40. | [PubMed](#) |
29. Goldacre B. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? Yes. *BMJ*. 2009 Nov 27;339:b4949. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Porter RJ, Boden JM, Miskowiak K, Malhi GS. Failure to publish negative results: A systematic bias in psychiatric literature. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017 Mar;51(3):212-214. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. The Patient Protection and Affordable Care Act. US Public Law 111-148, 111th Congress, Section 6002. [on line] | [Link](#) |
32. Carpenter D, Joffe S. A unique researcher identifier for the Physician Payments Sunshine Act. *JAMA*. 2011 May 18;305(19):2007-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Perlis RH, Perlis CS. Physician Payments from Industry Are Associated with Greater Medicare Part D Prescribing Costs. *PLoS One*. 2016 May 16;11(5):e0155474. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
34. Cortina A. [Civil bioethics in pluralistic societies]. *Rev Derecho Genoma Hum*. 2000 Jan-Jun;(12):21-7. | [PubMed](#) |
35. PANDRH. Harmonized requirements for the licensing of vaccines in the Americas and Guidelines for preparation of application. In: 1 PAHOTDN, ed. Washington DC, USA: PAHO; 2010. [on line]. | [Link](#) |
36. Wendler D, Emanuel EJ. What is a "minor" increase over minimal risk? *J Pediatr*. 2005 Nov;147(5):575-8. | [PubMed](#) |
37. Wendler D. Do U.S. regulations allow more than minor increase over minimal risk pediatric research? Should they? *IRB*. 2013 Nov-Dec;35(6):1-8. | [PubMed](#) |

***Correspondencia a**
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso
Angamos 655
Viña del Mar
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.