

Consideraciones y principios éticos previos al desarrollo de la investigación biomédica y en gastroenterología

Basic ethical considerations and principles in the development of Biomedical research and Gastroenterology

Ana María Granada Copete, MD,¹ David B. Páramo Hernández, MD.²

¹ Médica Internista, Especialista en Bioética, Presidente Comité de Ética en la Investigación Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia

² Gastroenterólogo, Miembro del Comité de Ética en la Investigación, Hospital Santa Clara Universidad El Bosque, Clínica Universidad de La Sabana, Bogotá Colombia

Publicación promovida por el Comité de Investigación de la Asociación Colombiana de Gastroenterología

Fecha recibido: 20-03-12
Fecha aceptado: 23-10-12

Incluye en tu elección actual, como objeto también de tu querer, la futura integridad del hombre

Hans Jonas

Resumen

Este artículo pretende una mirada general de la ética en la investigación haciendo énfasis en los principios o fundamentos filosóficos para la investigación y destacando la importancia del reconocimiento de ella en los procesos de la investigación clínica, para ser tenidos en cuenta por quienes hacen investigación en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, atendiendo a la normatividad legal de nuestro país y especialmente resaltando la importancia y validez de los sujetos participantes de la investigación.

Palabras clave

Principios éticos, investigación clínica, investigación en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.

Abstract

This article attempts an overview of ethics in research. It emphasizes principles and philosophical foundations of research and stresses the importance of recognizing them in the process of clinical research so that they will be taken into account by those who do research in gastroenterology and digestive endoscopy. The article is based on the legal regulations of Colombia and especially highlights the importance and validity of the subjects who participate in research.

Key words

Ethical principles, clinical research, research in Gastroenterology and Digestive Endoscopy.

INTRODUCCIÓN

El presente artículo pretende sensibilizar a quienes realizan investigación en gastroenterología y endoscopia digestiva, sobre la enorme importancia y responsabilidad de la observancia de las normas y principios éticos que rigen la investigación en humanos. La producción científica y la investigación clínica, cada vez más crecientes en áreas como la gastroenterología y la endoscopia digestiva, han dado apor-

tes innegables a la ciencia médica y a la humanidad, pero también han planteado a veces el olvido, el descuido o al menos la inadvertencia, de las normas y principios fundamentales de la ética en la investigación en humanos (1).

Tanto mayor puede ser el riesgo cuando para el proceder científico e investigativo simultáneamente se investiga y atiende pacientes y particularmente se ensayan medicamentos, o nuevas técnicas o procedimientos endoscópicos.

Nos ha parecido conveniente compartir y refrescar los conocimientos sobre los principios éticos que debemos tener en cuenta siempre que realicemos investigación, presentándolos aquí de una manera sucinta, destacando sobre todo aquellos que nos parecen primordiales y atienden justamente al hecho fundamental que nuestro objetivo mayor siempre debe ser la salud de nuestros pacientes, colocando así la “primacía de la persona humana” como centro de la investigación (2).

PROPÓSITOS O PERTINENCIA DE LA ÉTICA MÉDICA EN LA INVESTIGACIÓN

Dentro del ejercicio de la medicina, desde el siglo XV a.C., hemos estado regidos por el juramento hipocrático, que por muchos años ha dado soporte a un ideal moral del médico, y hace énfasis en la atención del curar y cuidar de las relaciones con los discípulos y familiares de los pacientes; para este momento se cuestionan las intervenciones médicas como el acto quirúrgico incluyendo la posibilidad de aborto. En el siglo XX se inician modificaciones actualizadas para dar orientación al propósito del ser médico dentro de un mundo social actual, y surge el juramento propuesto por la Asociación Médica Mundial, donde el médico una vez es admitido como miembro de la profesión se compromete a (3):

- Prometo solemnemente consagrar mi vida al servicio de la humanidad.
- Otorgar a mis maestros el respeto y gratitud que merecen.
- Ejercer mi profesión a conciencia y dignamente.
- Velar ante todo por la salud de mi paciente.
- Guardar y respetar los secretos confiados a mí, incluso después del fallecimiento del paciente.
- Mantener incólume, por todos los medios a mi alcance, el honor y las nobles tradiciones de la profesión médica.
- Considerar como hermanos y hermanas a mis colegas.
- No permitiré que consideraciones de afiliación política, clase social, credo, edad, enfermedad o incapacidad, nacionalidad, origen étnico, raza, sexo o tendencia sexual se interpongan entre mis deberes y mi paciente.
- Velar con el máximo respeto por la vida humana desde su comienzo, incluso bajo amenaza, y no emplear mis conocimientos médicos para contravenir las leyes humanas.
- Hago estas promesas solemne y libremente, bajo mi palabra de honor.

Esta promesa de cumplir con el deber ético y moral se amplía bajo el reconocimiento del Principio de responsabilidad de Hans Jonas. Este pensamiento de Jonas surge en la vigilancia de sabernos en un alto desarrollo tecnocientífico, con capacidad de intervenir diferentes momentos de

la vida e influir sobre el entorno, modificando la vida sobre el planeta. Inicialmente se reconocía la ética en el trato directo del hombre y consigo mismo; por lo tanto era una ética antropocéntrica. El Principio de responsabilidad nos hace reflexionar y comprometernos con la vulnerabilidad de la naturaleza sometida a la intervención del hombre (4). En este concepto se integra la ética de una manera global. Este tema ha sido ampliado por la Bioética global de Potter, donde los médicos eticistas consideran el significado original de la bioética y extiendan sus pensamientos y actividades a las cuestiones de salud pública a nivel mundial. Los médicos estamos obligados a considerar no solo las decisiones clínicas cotidianas sino también las consecuencias a largo plazo de las acciones que se recomendaron o dejaron de considerar (5). Esto es fundamental en la investigación, porque para realizarla debemos reconocer como principio que sea beneficiosa, para los sujetos reclutados en una investigación como para la sociedad a largo plazo y al igual que permita definir propuestas terapéuticas o diagnósticas.

En Colombia, como marco legal tenemos la Ley 23 de 1981, por la cual se dictan normas en materia de ética médica. En el Capítulo I Declaración de Principios; Artículo 1, se hace referencia a la investigación y en la cual “el médico se ajustará a los principios metodológicos y éticos que salvaguardan los intereses de la ciencia y los derechos de la persona, protegiéndola del sufrimiento y manteniendo incólume su integridad”. Precizando el marco legal para la investigación, en Colombia tenemos la ley 8430 de 1983 que permite la constitución de los Comités de Investigación y de Ética en investigación, a través de los cuales se aplican las recomendaciones de la Organización Mundial de la salud OMS para el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas (BPC).

Las BPC son unas normas internacionales de calidad ética y científica referidas a la investigación con seres humanos, para así diseñar, implementar y reportar ensayos clínicos, de forma que exista una garantía pública respecto a la validez de los datos y de los derechos. La integridad y confidencialidad de los sujetos participantes ha sido protegida. Asimismo, señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un experimento clínico (6).

PRINCIPIOS ÉTICOS GENERALES EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN HUMANOS

Desde la antigüedad el hombre ha realizado investigaciones partiendo de observaciones clínicas, como lo describió Thomas Sydeham (1624-1689) en lo relacionado a las enfermedades epidémicas en Londres reconociendo así el comportamiento de las enfermedades dadas por posibles factores propios del individuo o influencias externas de

diferente orden. Se ha evolucionado dentro de la investigación médica en diferentes metodologías, evaluaciones epidemiológicas que le dan peso a la investigación y con esto tenemos respuestas en la precisión etiológica, diagnóstica y terapéutica con el apoyo del desarrollo tecnocientífico, especialmente en el siglo XX, cuando encontramos la medicalización de la medicina. Acá se ve cómo el impacto de la capacidad de intervención y de modificar el curso de la enfermedad, intervenir los extremos de la vida, reemplazar funciones de órganos, requiere evaluar su efectividad y valorar el peso de estos procedimientos justamente a través de la validez de la investigación que respete su rigor metodológico.

Dentro de lo histórico es bien conocido el impacto de la Segunda Guerra Mundial (1939-1945) y el cuestionamiento ético que se desarrolló posterior a conocer lo realizado en los campos de concentración, que da origen al Código de Núremberg 1947, en el cual se inician las reglamentaciones para incluir y dar el reconocimiento al sujeto reclutado en investigación. Otros de los hechos que reafirman estos interrogantes éticos fue la investigación apoyada por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, como fue el estudio de Tuskegee 1932-1972, donde se vulneraron todos los derechos de un individuo para obtener salud, se tomó población negra, recluida, con diagnóstico de sífilis para hacer la observación del comportamiento de la enfermedad sin ofrecer tratamiento ya conocido, se vulneró la voluntad de participar, se privó a los participantes de conocer la implicación de la enfermedad en relación a sus parejas y sus hijos y se ocultó la posibilidad de tratamiento. La investigación duró 40 años, hasta que se reconoce la atrocidad de hechos en cabeza de médicos y las consecuencias en salud para los reclutados en la investigación y sus familias. El gobierno americano, reconociendo las graves consecuencias de la investigación, indemniza y pide disculpas a la población afroamericana en el gobierno del presidente Bill Clinton. Estas y otras situaciones dan origen a la Declaración de Helsinki 1964 y el informe Belmont 1979, cada uno recoge los principios de la investigación. Estos, se desarrollan en el siglo XX donde hay mayor promulgación de los derechos y deberes de la humanidad en cuanto se refiere a la defensa de la vida y preservación de la dignidad humana.

La Declaración de Helsinki, Finlandia, en 1964, de la Asociación Médica Mundial (7), promulga los derechos y principios de la investigación y se han realizado numerosas revisiones, la última de ellas realizada en el 2008, en la cual, se hace énfasis en los principios de la investigación, el reconocimiento de la protección y los beneficios para el sujeto de investigación, examina mejor la condición de enfermedad con alto interés en salud pública, da recomendaciones sobre en qué casos modificar las fases de la investigación,

se discute sobre el placebo y reconoce el impacto del desarrollo tecnocientífico. Por lo cual no son solo los principios fundamentales de la investigación los que se revisan para el desarrollo del ejercicio de esta, sino que busca el reconocimiento de la validez científica, se amplía el concepto de autonomía validando la dignidad humana, y el consentimiento informado como documento que da fe del acto médico en reconocimiento de su interlocutor válido, como es el sujeto en investigación.

La comunidad médica en ejercicio de la investigación reconoce la validez científica cuando se cumple con el rigor científico, la objetividad, probidad, independencia, veracidad y publicidad; estos, dentro de un contexto donde se visualicen la pertinencia y el valor de la investigación en beneficio de la comunidad, cumpliendo los principios bioéticos de la investigación.

El informe Belmont pretende dar la oportunidad de conocer el marco ético para la realización de la investigación, tanto para los científicos y el sujeto invitado a participar en la investigación, como para los evaluadores y seguidores de la investigación ya sean científicos o ciudadanos. Se fundamenta especialmente en 3 principios que están dados en un contexto general, en condiciones particulares que requerirán de profundización y en evaluaciones individuales; ejercicio que se realiza dentro del comité de ética en investigación. También pretende reconocer las diferencias entre la práctica asistencial y la investigación. Los principios son:

1. El respeto a las personas: se refiere al reconocimiento de la autonomía del individuo, implica una autonomía con responsabilidad, con capacidad de disertación. E igualmente reconocer en aquellas personas que tienen su autonomía vulnerada o disminuida, para dar su protección. El reconocer este principio permite que el sujeto entre voluntariamente a la investigación y obliga gran respeto y responsabilidad por parte del investigador.
2. Beneficencia: hace referencia a la capacidad de maximizar el beneficio y minimizar el riesgo. Esto debe tenerse en cuenta tanto a corto como a largo plazo. El investigador debe evaluar la pertinencia de la investigación donde el beneficio supere el riesgo y debe guardar distancia entre el acto asistencial y el reclutamiento del sujeto en investigación.
3. Justicia: en lo relacionado a la investigación hace énfasis en la oportunidad de la participación en una investigación pero debe equilibrar quién es el sujeto reclutado en la investigación, qué beneficio recibe y cuál es la carga sobre su participación. Igualmente determinar las poblaciones que pueden ser vinculadas a una investigación y que estén libres de ser vulneradas en su voluntad, ej.: las personas con pérdida de la libertad, las mujeres embarazadas, los niños. El objetivo de la investigación

permitirá aclarar cuál es el beneficio para desarrollar la investigación. Y para conocer cuál es el beneficio y la carga de la investigación es importante reconocer:

- A cada persona una participación igual.
- A cada persona de acuerdo con su necesidad individual.
- A cada persona de acuerdo a su esfuerzo individual.
- A cada persona de acuerdo a su contribución social.
- A cada persona de acuerdo a sus méritos.

Estos principios se evalúan dentro del protocolo de la investigación, teniendo en cuenta las características poblacionales en quienes se realizará la investigación, reconociendo los aspectos éticos y el marco legal del país donde se llevará a cabo la investigación (8).

ALGUNAS CONSIDERACIONES PARTICULARES EN EL CASO DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Es llamativo el aumento de estudios clínicos controlados que involucran procedimientos endoscópicos y cuya valoración de resultados también implica hallazgos endoscópicos y además es notable la rapidez con que nuevas técnicas endoscópicas se usan en la práctica clínica rutinaria. Esto requiere desde luego la participación de sujetos sanos o pacientes en dichos estudios y está claro que dicha actividad investigativa bajo ninguna circunstancia está exenta de la observancia de las normas éticas y legales, para cada circunstancia y país (1, 9, 10).

De otra parte, la dificultad en la elaboración de guías o consensos e incluso legislaciones específicas al respecto se encuentra con problemas de diferentes órdenes. En primera instancia las experiencias iniciales de nuevas técnicas endoscópicas o terapéuticas son obtenidas del sentido común o de la experiencia personal o de algunos grupos y pocos de medicina basada en la evidencia y pueden variar considerablemente de país a país según el grado de desarrollo del mismo. Además, las nuevas tecnologías generalmente están más adelantadas que la estructura legal que las pudiera regular y en cada país existe una variabilidad importante de las mismas. Todo lo anterior hace que los intentos por adoptar estándares universales éticos, legales y económicos hayan resultado débiles (1).

Tiene particular interés y recomendamos la lectura de la publicación (1) hecha por la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal del Workshop sobre Ética en la Investigación basada en Endoscopia en el 2003, de la cual hemos recogido la mayor parte de los aspectos tratados aquí:

Diseño adecuado de los estudios: dado que generalmente los estudios basados en endoscopia digestiva involu-

cran pacientes, el concepto fundamental desde el punto de vista ético, como lo hemos mencionado atrás, en el diseño del estudio claramente debe estar centrado en primera instancia en la salud de los pacientes y no en el procedimiento en sí, insistiendo en la primacía de la persona humana (9).

Consideración del riesgo / beneficio para el individuo y para la sociedad: en los trabajos de investigación en el que está incluido un procedimiento de intervención para pacientes, es decir, sujetos con una enfermedad, puede ser borrosa la diferenciación entre la práctica y la investigación. Por lo tanto, es muy importante para el investigador estar totalmente empoderado del objetivo de la investigación para dar prioridad al beneficio que recibirá el sujeto en investigación, en este caso paciente. En la práctica se busca dar un diagnóstico o una terapia determinada para el paciente, pero también se debe ver claramente el beneficio que recibe durante el procedimiento. Si en la investigación se pretende demostrar una hipótesis y arrojar unas conclusiones, entonces se debe demostrar que la investigación tiene valor para el paciente y la sociedad, lo cual deberá ser evidente en los objetivos (como se mencionó atrás), justificación y propósitos de todo proyecto e investigación.

En el manual de ética médica de la Asociación Médica Mundial, dice:

Aunque esta participación en investigación es una experiencia valiosa para el médico, existen problemas potenciales que deben ser reconocidos y evitados. Primero, la función del médico en la relación médico-paciente es distinta de la función del investigador en la relación investigador-participante en la investigación, incluso si el médico y el investigador son la misma persona. La responsabilidad principal del médico es la salud y el bienestar del paciente, mientras que la del investigador es la generación de conocimientos, los que pueden contribuir o no a la salud y bienestar del participante en la investigación.

Por esta razón, existe un potencial de conflicto entre las dos funciones. Cuando sucede esto, la función del médico debe tener prioridad sobre la del investigador (11).

Todo protocolo de investigación debe cumplir con el rigor científico, como se ha enunciado, cumplir con la metodología epidemiológica y paralelo a ello, cumplir con las consideraciones éticas donde se evalúan los criterios de inclusión y exclusión, la población a la que va dirigida la investigación, el cronograma de la misma, el reporte de eventos adversos serios y no serios. El requerimiento del consentimiento informado, como documento que da fe de la intención de la investigación, como ya hemos especificado, debe tener una información clara, en cuanto a su contenido y el lenguaje

a utilizar, completa y veraz sobre el objetivo de la investigación, las intervenciones a que tiene lugar la misma, sus posibles riesgos y lo esperado de la misma. Además, se debe definir el quehacer de los resultados y la información que recibirá el sujeto, durante y después de la investigación, y las consecuencias o alternativas terapéuticas posteriores al estudio. El Código de Núremberg fue el primero en exigir el consentimiento informado y darle la validez al mismo; en su primer párrafo dice: “El consentimiento voluntario del ser humano es absolutamente esencial” (11).

Esta investigación será aprobada o reprobada por el Comité de Ética en Investigación (CEI) de la institución donde se lleve a cabo la investigación, si no cuenta la institución con Comité de Ética en Investigación, debe solicitar la revisión a otra institución que esté en capacidad de ofrecer esta solicitud. El CEI debe cumplir con la certificación de buenas prácticas clínicas, certificado en nuestro país dado por el IMVIMA (14-16); el CEI evaluará la investigación, al investigador, al patrocinador, a la institución donde se llevará a cabo la investigación, los diferentes pasos de la investigación y su objetivo primordial es la protección de los sujetos reclutados en la investigación. Se evaluarán los informes de seguimiento y revisará con sumo celo el reporte de eventos adversos.

Dentro de las responsabilidades del investigador y el patrocinador del estudio de investigación se debe reconocer la confidencialidad de los datos tomados para la investigación; por consiguiente, desde los mismos datos demográficos, cualquier dato que pueda generar identificación del sujeto debe ser enmascarado; por lo tanto se usan códigos de ingreso a la investigación con la finalidad de evitar el riesgo de identificación o asociación. La aleatorización de un sujeto dependerá del propio diseño de la investigación y deberá quedar formalmente establecida dentro del mismo. Los datos con los cuales se alimenta la investigación guardarán permanentemente el sigilo de la confidencialidad y deberá mantenerse bajo custodia la información por lo menos 5 años, posterior al cierre de la investigación. Se presentan discusiones más profundas en cuanto a la toma de biopsias y muestras endoscópicas dado en ocasiones su riesgo de complicaciones como también el cuidado de muestras o el requerimiento de bancos para el almacenamiento de muestras biológicas, ejemplo biopsias, material genético etc., que varía según recomendaciones internacionales o propias de cada país (1).

Los trabajos de investigación que requieran la inclusión de voluntarios sanos van a depender del diseño del estudio; sin embargo, su utilización se limitará a procedimientos endoscópicos no terapéuticos y siempre deberán tomarse todas las precauciones para evitar cualquier per-

juicio. Aun así, las indicaciones para voluntarios sanos en estudios de endoscopia no terapéutica siguen siendo muy limitadas. Con respecto a qué personas pueden servir como voluntarios sanos el consenso de la ESGE recomienda no utilizar a estudiantes de medicina o miembros del equipo de trabajo dada su relación de dependencia, y estos podrían reclutarse mediante aviso público y si se requiere pagar, dicho estipendio no deberá ser excesivo (1, 22). El consentimiento informado, como ya lo dijimos, será independiente de él de los pacientes y ampliamente explicado en particular sobre los riesgos, y con todo, los investigadores deberán hacer una adecuada valoración del riesgo beneficio y hacer todo para preservar su salud y privacidad de los voluntarios sanos. Si se incluyen pacientes como controles obviamente se mantendrán todas las normas éticas y legales mencionadas (1, 22) y desde luego en ellos la misión primordial es tratar la enfermedad y no hacer daño (1, 22).

Estudios de investigación para implementación de nuevas técnicas endoscópicas terapéuticas, (técnicas de disección submucosa, cirugía endoscópica antirreflujo o bariátrica, miotomías endoscópicas) como ya se mencionó tienen consideraciones éticas que deben ser resueltas, en primera instancia los pacientes incluidos deben estar totalmente informados sobre los beneficios, los riesgos y las alternativas que tienen (1, 23). Se deberá tener en cuenta en países en desarrollo como el nuestro, dado los altos costos de estas técnicas, las limitaciones en los recursos financieros para dar prioridad a los problemas de salud más prevalentes. Estas técnicas deben ser evaluadas en el contexto de experimentos clínicos controlados y aleatorizados, en centros especializados y por profesionales con programas de entrenamiento certificados y altos estándares de seguridad para los pacientes (1, 23).

Dentro de la investigación clínica son inherentes los conflictos de interés especialmente en aquellas investigaciones patrocinadas por la industria farmacéutica. Estos conflictos de interés surgen en todos los esfuerzos de investigación clínica, como resultado de la tensión entre las responsabilidades de los profesionales para su investigación y para sus pacientes y por los incentivos académicos y financieros, los cuales alcanzan a través del ejercicio de la investigación patrocinada por la industria farmacéutica (12). Todo conflicto de interés debe ser declarado por los investigadores, tanto a los sujetos de la investigación como en las publicaciones de resultados de la misma.

Los conflictos de interés también se encuentran en las empresas patrocinadoras por su interés comercial en los productos que están investigando: medicamentos, nuevas tecnologías, procedimientos, instrumentos o equipos endoscópicos o vacunas, etc. Para los sujetos de investiga-

ción también se han dado conflictos de interés en la oportunidad que tienen al recibir remuneración o incentivos por la participación, la oportunidad de obtener una mejor salud y acceder a estudios de laboratorio o intervención costosos. El impacto de los conflictos de interés frente a los investigadores también podría darse en relación a las fases de investigación, como es el caso en estudios fase III o IV, que ya tienen adelantos en la investigación y disminuye el impacto científico (13).

Los conflictos de interés, de acuerdo a la proveniencia de los fondos de financiación afectan todos los niveles del proceso investigativo, como por ejemplo investigadores que realizan metanálisis de productos farmacéuticos y procedimientos, como también durante el proceso de publicación pues afecta a los editores y miembros de los comités editoriales de las revistas científicas, e incluso en los expertos que generan la elaboración de guías y consenso clínicos (13, 17-21).

La legislación colombiana, en su resolución 3823, por la cual se crea la Comisión Asesora de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Salud y se dictan normas para regular las actividades de desarrollo científico en el sector salud, en el Capítulo II, artículo 6:

Los proyectos de investigación en medicamentos serán evaluados por el instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, quien remitirá informe trimestral a la Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico, en el formato diseñado para el efecto. Igualmente, enviará copia de los resultados de dichos estudios, una vez éstos hayan concluido.

La Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, donde se dan los lineamientos legales para la implementación de la investigación en Colombia, se reconocen los diferentes factores que pueden estar involucrados en la investigación. Se reconoce el pago de la investigación al investigador teniendo en cuenta que esto no genere conflicto de interés. Igualmente reglamenta sobre el uso de medicamentos en las diferentes fases de la investigación y los dispositivos o equipos médicos para los mismos. Se establecen las normas para la protección de los sujetos en investigación, las consideraciones frente a la población vulnerable y hace énfasis en el consentimiento informado.

CONCLUSIÓN

Se ha pretendido generar una información que estimule el conocimiento y los procesos éticos a tener en cuenta en la investigación, sobre todo en nuestro medio académico

y asistencial para los profesionales de las distintas áreas de la gastroenterología, resaltando los principios y fundamentos que reconocen el valor de toda persona humana que puede ser sujeto de investigación, pero ante todo es nuestro paciente.

REFERENCIAS

1. Malfertheiner P, Mantzaris GJ, Farhing M, Niv Y, Escourrou J, Treiber G, Di Mario F, Reymond MA. Recommendations of the ESGE workshop on Ethics in Gastrointestinal Endoscopy-Based Research. First European Symposium on Ethics in Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Kos, Greece, June 2003. *Endoscopy*. 2003; 35(9): 775-7.
2. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. CIOMS, Ginebra 2002.
3. <http://unav.es/cdb/ammlondres1.html>
4. Jonas H. El Principio de responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica. Barcelona. Editorial Herder; 1995. p. 32.
5. van Rensselaer Potter. Cuaderno del Programa Regional de Bioética. 1999 Conferencia: Bioética puente, Bioética global y Bioética profunda.
6. GCP for Trials on Medicinal Product in the European Community. July 1990.
7. Mazzati Di Ruggeiro, María de los Ángeles, Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en el juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2011; 6(1): 125.
8. <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>.
9. White BD. Current ethical and legal issues in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995; 5(2): 421-32.
10. Reymond MA, Steinert R, Escourrou J, Fourtanier G. Ethical, legal and economic issues raised by the use of human tissue in postgenomic research. *Dig Dis* 2002; 20(3-4): 257-65.
11. Manual de ética médica de la Asociación Médica Mundial. 2ª edición. 2009.
12. Sollicito S, Hoffman S, Mehlman M, Lederman RJ, Youngner SJ, Lederman MM. Intrinsic conflicts of interest in clinical research: a need for disclosure. *Kennedy Inst Ethics J* 2003; 13(2): 83-91.
13. Greco D, Diniz NM. Conflicts of interest in research involving human being. *J Int Bioethique* 2008; 19(1-2): 143-54, 202-3.
14. Resolución 2378 del 2008. Ministerio de la Protección Social. Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos.

15. George Lowenstein. The Unintended Consequences of Conflict of Interest Disclosure. *JAMA* 2012; 307(7): 669-670.
16. La Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.
17. Scott LD. Conflicts of interest in clinical practice and research. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1075-8.
18. Roseman M, Milete K, Bero LA, Coyne C, Lexchin J, Turner EH, Thombs BD. Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. *JAMA* 2011; 305(10): 1008-17.
19. Qureshi J, Sud A, Vakil N. Funding source and conflict of interest disclosures by authors and editors in gastroenterology specialty journals revisited. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35(6): 690-5.
20. Bhargava N, Qureshi J, Vakil N. Funding source and conflict of interest disclosures by authors and editors in gastroenterology specialty journals. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(6): 1146-50.
21. Jones DJ, Barkun AN, Lu Y, Enns R, Sinclair P, Martel M, Gralnek I, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. Conflicts of interest ethics: silencing expertise in the development of international clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012; 156(11): 809-16.
22. Treiber G, Malfertheiner P. Endoscopy- based research in healthy volunteers. *Dig Dis* 2002; 20: 266-270.
23. Devière J, Hochberger J, Neuhaus H, Ponchon T, Eugenidis N, Neumann C, Ladas S. Recommendations of the ESGE workshop on Ethical, Clinical, and Economic Dilemmas Arising from the Implementation of New Techniques. First European Symposium on Ethics in Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Kos, Greece, June 2003. *Endoscopy* 2003; 35(9): 768-71.