

Los Nuevos Cobayos , Ensayos Clínicos En Niños En El Perú

Rosa Ysabel Alvarado Merino Ms en Neurociencias Médica Pediatra del Policlínico Castilla de EsSalud

Introducción

A través de la historia se han descrito atrocidades acerca del trato que hacia la infancia ha tenido la sociedad (De Mouse 1984) la actividad médica no se ha excluido de participación en estos e incluso el discurso médico a avalado la relación del ejercicio del poder del campo del Adulto sobre el campo de la Infancia, un ejemplo de ello es la eugenesia. Utilizar a la Infancia como unidad de análisis en las relaciones de los investigadores médicos y la infancia nos permitirá objetivar la vulnerabilidad de los derechos de los niños en sociedades donde no existen los mecanismos sociales de protección.. Cuando se revisa la literatura relacionada al progreso y alcances de la ciencia y técnica médica, se encuentra que se ha limitado la aplicación de determinada terapéutica en niños por los efectos adversos demostrados, al buscar la fuente de dicha investigación uno encuentra que dicho estudio fue realizado en niños del Perú, Gambia u otro país en situación de pobreza, pero no se trata de un hecho aislado sino frecuente en las citas de diferentes “papers”, sólo por citar uno y esto me pasó hace poco cuando leía las especificaciones que el equivalente a la FDA hace en Australia sobre la vacuna del cólera , entre otras cosas dice no aplicar a menores de 1 año se basa en el estudio multicéntrico realizado en Perú, Nueva Guinea entre otros países. Tiene entonces uno la sensación de que no somos concientes de que hay un problema de vulnerabilidad de los derechos de los niños en la aplicación de ensayos clínicos en niños en el Perú y que se hace necesario colocar sobre la mesa de discusión estos hechos.

La característica de la persona es en la condición de ser sujeto de derechos y obligaciones, siendo muchos o pocos, y aún siendo uno solo. Como tal desde su concepción, la persona humana cuenta con derechos humanos como el derecho *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 2 a la vida, a la libertad, a la salud y otros los mismos que se encuentran reconocidos en la Constitución Política del Perú y en las normas internacionales sobre derechos humanos. En tal sentido por su calidad de persona, el niño ostenta estos derechos básicos. Es además necesario dadas las condiciones de esta etapa de la persona conceptualizar sus derechos como específicos, que implica mejorar, esforzar las normas a favor de la infancia frente a las normas otorgadas a los seres humanos en general.

En el mundo, las consideraciones éticas son parte integral de toda investigación en salud. La investigación que implicaba a niños se ha desalentado históricamente sobre los argumentos éticos, y fue anulada por el código de Nuremberg (1949). Actualmente se habla de la necesidad de realizar investigaciones en pediatría se considera que la carencia de las mismas es peligrosa pero a su vez estas son peligrosas en si mismas, hay además la obligación de adherir pautas éticas para proteger la seguridad, los derechos humanos y la integridad cultural de los niños, sus familias y sus comunidades.

El 20 de Noviembre de 1959 , la Asamblea General de las Naciones Unidas adoptó la declaración Universal de los Derechos del Niño, considerado el instrumento internacional , e importante de carácter universal de promoción y protección a los derechos del niño antes de la adopción de la convención sobre los derechos del niño., se considera diez los principios que según Theodor Cvan Bowen “.. consituye un código para preservar el bienestar de los niños sin excepciones de ningún género y sin ninguna discriminación..” . (Valencia J. 1999). Treinta años después se reafirma el hecho de proporcionar a los niños cuidado y asistencia especiales adoptandoseadoptándose la Convención sobre los Derechos del Niño, compuesta de una serie de normas y obligaciones aceptadas por todos que no son negociables. La ratificación o adhesión por un Estado a este tratado le impone no solo obligaciones jurídicas y ya no solo éticas (Alejandro Asrtucio 1989) Estipula los derechos humanos básicos que deben disfrutar los niños en todas partes, sin discriminación alguna: el derecho a la supervivencia; al desarrollo pleno; a la protección contra las influencias peligrosas, contra el *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 3 maltrato y la explotación; y a la plena participación en la vida familiar, cultural y social. Todos los derechos descritos en la Convención se ajustan a la dignidad humana y el desarrollo armonioso de todos los niños y las niñas. La Convención protege los derechos de la niñez al estipular pautas en materia de atención de la salud, la educación y la prestación de servicios jurídicos, civiles y sociales. Estas pautas son puntos de referencia que sirven para medir el progreso. Los Estados Partes de la Convención están obligados a establecer y poner en práctica todas las medidas y políticas de conformidad con el interés superior del niño y de la niña. La Convención sobre los Derechos del Niño es el primer instrumento internacional jurídicamente vinculante que incorpora toda la gama completa de derechos humanos: derechos civiles y políticos así como derechos económicos, sociales y culturales. Son cuatro principios rectores de la Convención sobre los Derechos del Niño, el interés superior del niño, la no discriminación e igualdad, la supervivencia y el desarrollo, la participación

El principio del interés superior del niño contenido en el artículo 3, se señala que en todas las medidas concernientes a los niños que tomen las instituciones publicas o privadas, de bienestar social, postribunales, las autoridades administrativas o los órganos legislativos, una consideración primordial a que se atenderá será el interés superior del niños” (AGNAU ,1989) El principio del interés superior del niño no se limita a las actividades públicas, sino que debe ser también la pauta de las instituciones privadas cuando realizan actividades relativas a los niños.

El principio de la no discriminación y de la igualdad contenido en el artículo 2 en donde se señala que los estados partes tomarán todas las medidas apropiadas para garantizar que el niño se vea protegido contra toda forma de discriminación o castigo por causa de la condición, las actividades ,las opiniones expresadas o las creencias de sus padres, o sus tutores o de sus familiares. (AGNAU ,1989)

El principio de supervivencia desarrollo contenido en el artículo 6 señala que : Los estados partes reconocen que todo niño tienen derecho intrínseco a la vida., y *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 4 los

Estados Partes garantizaran en la máxima medida posible la supervivencia y el desarrollo del niño” (AGNAU ,1989) El principio de "la supervivencia y el desarrollo" no se limita de ninguna manera a una perspectiva física; el lugar de ello, hace hincapié en la necesidad de garantizar el desarrollo pleno y armónico del niño, incluidos los planos espiritual, moral y social, en los cuales la educación desempeña una función esencial. Con respecto a esto, los Estados Partes asumen mayores obligaciones: asegurar que el niño tenga la posibilidad de desarrollar su talento y sus aptitudes hasta máximo de sus posibilidades, que los niños reciban preparación para disfrutar de una vida responsable en una sociedad libre y que se sientan solidarios con el mundo en el que viven. Para ello es necesario que se tomen medidas en los planos nacional e internacional.

El principio de la participación contenido en el artículo 12, concretamente, revela esta dimensión especial. La participación es uno de los principios rectores de la Convención, así como uno de los retos principales que presenta el tratado. El principio afirma que el niño es una persona en todo el sentido de la palabra que tiene el derecho a expresar sus opiniones en aquellos asuntos que le afecten, e indica que estas opiniones deben ser escuchadas y tenidas debidamente en cuenta en función de la edad y madurez del niño. Este artículo reconoce las posibilidades que tienen los niños de enriquecer el proceso de toma de decisiones, compartir su perspectiva y participar como ciudadanos y promotores del cambio.

La Convención contempla una nueva relación entre los adultos y los niños. Los padres y las madres, los maestros, las personas encargadas de la atención aquí incluimos a los médicos y otras personas que se relacionan con los niños a no se considerarlos como meros proveedores, protectores o defensores, sino también como negociadores y animadores. Se espera por tanto que los adultos organicen espacios y promuevan procesos concebidos para habilitar a los niños y posibilitar que expresen sus opiniones, sean consultados y puedan influir en las decisiones.

La Convención sobre los Derechos del Niño implicó el cambio de antiguos paradigmas en materia de niños y una apertura a formular nuevos modos de *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 5 intervención. El niño pasó de ser concebido como sujeto pasivo ante la tutela del Estado a ser visualizado como sujeto activo titular de derechos, a tener personería jurídica, y tener el marco para generar su protagonismo.

El estado Peruano firmó la convención de los derechos del niño en 1990, siendo ratificado por el congreso mediante resolución legislativa n| 25278. E ese mismo año eEntrando en vigencia en septiembre de 1990, tres años después el código de menores era reemplazado por Código del Niño y del Adolescente, en él el principio del interés superior del niño funciona como un mecanismo orientador de las medidas que adopten las autoridades publicas y la sociedad.

Además en 1978 el Perú ratificó la Convención Americana sobre Derechos Humanos, que establece en su artículo 19 que “Todo niño tiene derecho a las medidas de protección que en su condición de menor requieren por parte de su familia, de la sociedad y del Estado”.

Como entender la situación de los ensayos clínicos en niños bajo la nueva imagen mental que la convención de los derechos de los niños nos presenta. Un ensayo clínico es un tipo de estudio clínico en el que se investiga una pregunta importante en medicina para aumentar el conocimiento, se inicia cuando surge una hipótesis a partir de estudios observacionales, descriptivos o retrospectivos o de estudios preclínicos. En la mayor de ensayos clínicos se evalúan las nuevas terapéuticas con un protocolo de investigación estrictamente controlado. Un ensayo clínico medicamentoso es toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada algunos de los siguientes fines:

- Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos en el organismo humano.
- Establecer la eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Frecuentemente se descubren en investigaciones preclínicas posibilidades terapéuticas que no tienen ningún beneficio en un ensayo clínico. Muchas veces se realizan actividades médicas cuya utilidad no ha sido demostrada mediante un ensayo clínico, sin embargo llevarlo a la práctica es difícil, sobre todo por el costo económico y de tiempo.

Las fases de un ensayo clínico son cuatro, se dan en forma son cuatro , las cuales son consecutivas, en ocasiones se pero que se pueden superponer. Estas fases se diferencian por unos objetivos distintos:

- La fase I incluye los primeros estudios que se realizan en seres humanos, que pretenden demostrar la seguridad del compuesto y orientar hacia la pauta de administración más adecuada para estudios posteriores. Podríamos decir que se trata de estudios de farmacología humana. Se corresponde fundamentalmente a estudios de farmacología clínica y toxicidad. Suelen realizarse en unidades de farmacología clínica utilizando alrededor de 100 sujetos por ensayo (voluntarios sanos)
- La fase II tiene como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis-respuesta; son estudios terapéuticos exploratorios. Se realizan con un número limitado de pacientes para estudiar una actividad biológica específica, el control o profilaxis de un entidad nosológica. Uno de los principales objetivos de este tipo de ensayos es determinar el rango de dosificación apropiado. • Los ensayos clínicos de fase III evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en las condiciones de uso habituales y con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles para la indicación estudiada. Se trata de estudios terapéuticos de confirmación.
- La fase IV se realiza después de la comercialización del fármaco para estudiar condiciones de uso distintas de las autorizadas, como nuevas indicaciones, y la efectividad y seguridad en la

utilización clínica diaria.

Se puede decir entonces que un ensayo clínico es por tanto un estudio experimental, analítico, prospectivo, controlado con placebo (si es posible ciego, doble ciego, o triple ciego, lo que significa que hay pacientes que no reciben el tratamiento) y aleatorizado y con tamaños muestrales suficientes. Los ensayos clínicos pueden tener una duración desde días a años, sobre una muestra seleccionada de una población a la que se quiere extrapolar los resultados de la intervención.

La mayoría de los ensayos clínicos requieren gran número de participantes y algunas veces es necesario organizar ensayos clínicos multicéntricos, es decir, que participen varios centros de investigación u hospitales. A menudo los centros forman parte de un gran ensayo clínico que se está realizando en diferentes países, llamándose ensayo clínico internacional.

La investigación clínica es esencial para el progreso de los cuidados de la salud. Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados se han convertido en la herramienta fundamental para la valoración de la eficacia y de la seguridad de los nuevos tratamientos y constituyen el soporte primordial de la medicina basada en la evidencia. Su realización exige el respeto de las normas que rigen la investigación en seres humanos, emanadas del Código de Nuremberg¹ y recogidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, de junio de 1964 y en sus sucesivas actualizaciones².

En su tratado famoso de ética de investigación clínica, Henrio K Beecher escribió en 1966 que "un experimento es ético o no en su inicio" (Becher 1966). Esto implica que las metas de la investigación, no solo la metodología del estudio, tienen un componente ético. Los principios fundamentales de la ética médica han quedado definidos como: Autonomía y respeto por la dignidad humana, beneficencia, No maleficencia, Justicia, Solidaridad y espíritu comunitario.

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 8 Ningún ensayo o investigación clínica está libre de error ni es inmune a la manipulación o a la falsificación. Numerosos ejemplos salpican negativamente la historia de la investigación. Para garantizar la calidad de la investigación clínica y proteger la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes, la Food and Drug Administration (FDA) americana estableció, en 1977, unas Normas de buena práctica clínica (BPC) para promotores, monitores, investigadores y comités éticos de investigación clínica (CEIC) además de Estados Unidos de Norteamérica, y Canadá, en Europa las normas de buena práctica se adoptaron en 1990.

La mayor discusión en las investigaciones en pediatría es en el impacto de la investigación sobre el niño individual y en los desafíos metodológicos de la investigación pediátrica, dados la vulnerabilidad de niños como participantes, la dificultad en establecer un equilibrio aceptable de riesgos y de ventajas, y los obstáculos encontrados en realizar un proceso informado válido del consentimiento. Las discusiones que son extensas se han basado en la realización de las

investigaciones en general pero los ajustes a la metodología dirigida a la población pediátrica se han discutido poco, estas discusiones se han realizado de acuerdo a las normas éticas, pero se han obviado los principios de la Convención. Inclusive en la declaración de Helsinki revisada los principios de dicha convención no son considerados.. Definir el equilibrio aceptable de riesgos y de ventajas: El grado a el cual un niño se va ha beneficiar de una intervención experimental particular depende del riesgo de la morbilidad y morbosidad o de la mortalidad resultando de la enfermedad a la cual se apunta la intervención. Las pautas patrocinadas por la Sociedad Pediátrica Canadiense indican que el hecho de exportar la investigación a otros países para evitar colocar a "sus propios niños" en el riesgo descuida la responsabilidad social de proteger y de beneficiar a todos los niños . No considero que el tener la incidencia más alta de resultados adversos de enfermedades infecciosas y de deficiencias alimenticias en regiones empobrecidas, se justifiquen las intervenciones en si mismas por el enunciado de *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría.

Grecia 2007 Página 9 la posibilidad de ventajas relativamente mayores para los participantes en estos ajustes (eg, administración de suplemento del cinc para reducir la incidencia de neumonía) si es que no se considera que los niños de las zonas empobrecidas tienen iguales derechos de a los niños de la zonas no pobres, y ello significa que se debe anteponer el principio de la convención de los derechos de los niños de la no discriminación , al plantear un ensayo clínico en dicha población. Tampoco creo que sea aceptable medir el riesgo alto en función al riesgo ventaja, siendo poco ético, además, localizar a niños con mayores riesgos para justificar la investigación del alto-riesgo . Establecer un proceso informado válido de consent/assent: Un proceso del consentimiento informado válido es necesario en casi todos los ajustes de la investigación, y el asentimiento de menores de edad debe acompañar consentimiento de un guarda legal en lo posible , pero esto esta limitado por la asimetría de la información y el ejercicio del poder que tanto el medico como adulto y como medico ejerce sobre el niño y el poder del médico que se ejerce en los padres o tutores, además existe la posibilidad de condicionar una respuesta en el niño de acuerde a como se maneje la información con el niño (Jaffe, Ph 1996). Lo intrincado del consentimiento del poder requeridas en la investigación pediátrica son compuestas por el desafío de obtener consentimiento informado válido en un contexto no-Occidental .

Los autores de un estudio del proceso informado del consentimiento para un ensayo placebo-controlado de la vacuna Hemophilus influenzae B en niños en Gambia concluyeron que el modelo occidental para obtener consentimiento del poder era válido a pesar de las diferencias culturales . Sin embargo, solo el 10% de los padres de niños que participaban estaban enterados del concepto de un placebo, considernando que el 93% de padres decidieron ingresar al ensayo para recibir la vacuna activa (.....). El "Consent/assent" informado en países en vías de desarrollo corre el riesgo de ser manipulado por la vulnerabilidad o la desesperación que puede conducir a padres o a niños a desatender los riesgos de intervenciones experimentales al decidir ingresar al estudio, esto se ha observado claramente en las investigaciones realizadas en pacientes con HIV en poblaciones *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 10 empobrecidas. Un estudio que se aprovecha para el

reclutamiento de los estándares pobreza es poco ético. Por lo tanto, los investigadores y los comités examinadores institucionales deben asegurarse de que cada estudio sea científico y ético válido en su diseño, tales que ni la aceptación ni el rechazo de la participación exige riesgo o la desventaja indebido.(.....) El impacto de la investigación sobre cuidado pediátrico dentro de la comunidad una de las maneras más importantes de las cuales la metodología ética de la investigación promueve equidad de la salud está ejemplificando el principio de la justicia distributiva. Incluso si existen las prioridades éticas, no es suficiente para conducir la investigación pediátrica dentro de un país en vías de desarrollo; el diseño de cada estudio debe ser tal que los resultados pueden ser factibles de ser utilizados para mejorar salud de niño dentro de esa misma región.

Una aplicación importante la discusión es si los estudios placebo-controlados en niños son éticos si existe ya un tratamiento eficaz probado en adultos. En países en vías de desarrollo, este dilema se puede confundir por la cuestión de si los ensayos placebo-controlados son éticos si un tratamiento eficaz probado existe en países desarrollados, pero no están normalmente disponibles en la región donde se está conduciendo el estudio un ejemplo nuevamente son los estudios realizados en pacientes con HIV- realizados en Africa .y Asia, donde los ensayos uniformes que compararon dos regímenes activos de la droga eran poco éticos porque no hicieron ninguna provisión de asegurarse de que los resultados, eran científicamente válidos, y si podrían ser aplicados donde el estudio fue conducido. En la historia de la investigación clínica hasta la actualidad se ha hecho caso omiso de las injusticias en salud, así como desatendido las características culturales y políticas únicas de los países en vías de desarrollo, la traducción de la investigación en la acción han ocurrido raramente con éxito en los países de pobres recursos .

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 11 Otro aspecto de la investigación en pediatría en relación a ensayos clínicos esta considerado en la Declaración de Helsinki es la declaración más conocida de la AMM. Fue adoptada en 1964 y ha sido enmendada cinco veces, la última en el año 2000. En el año 2002 se le agregó una nota de clarificación al párrafo 29. y en el 2004 otra al párrafo 30. La actual versión (2004) es la única oficial, todas las versiones anteriores han sido reemplazadas y no deben ser utilizadas o citadas, excepto para fines históricos. (AMM-Unidad de Etica) en sus acápites del 1 al 9 en la pauta 5 se dan las pautas para investigaciones en niños . “Antes de emprender una investigación en la que participarán niños, el investigador debe asegurar lo siguiente:

- no se hará participan a niños en una investigación que podría perfectamente realizarse en adultos;
- el propósito de la investigación es obtener conocimientos pertinentes a las necesidades de salud de los niños;
- uno de los padres o tutor legal de cada niño ha otorgado su consentimiento en calidad de apoderado;

- el consentimiento de cada niño se ha obtenido en la medida de su capacidad;
- la negativa del niño a participar en actividades de investigación debe siempre respetarse a menos que, según el protocolo de la investigación, el niño reciba terapia para la cual no hay una alternativa aceptable desde el punto de vista médico;
- el riesgo que representan las intervenciones cuyo objetivo no es beneficiar al niño es bajo y proporcional a la importancia de los conocimientos que se obtendrán, y
- es probable que las intervenciones cuyo objetivo es proporcionar un beneficio terapéutico sean al menos tan ventajosos para el niño como cualquier *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 12 otra alternativa que exista. “ (52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000) Sin embargo el contenido en si mismo genera controversias, que seria motivo de un análisis específico ya que considera al niño incompetente y no toma en consideración los principios elementales de los derechos de los niños como es el interés superior del niño y considerar la ciudadanía del niño.

Es así que al realizar un ensayo clínico deberían recibir fármacos cuya eficacia y seguridad estén debidamente probados. Los niños no son pequeños adultos y no es aceptable extrapolar sus resultados a la edad pediátrica. Todo fármaco susceptible de ser utilizado en la infancia y adolescencia debe ser investigado adecuadamente previamente. El exquisito respeto de los derechos del niño garantiza su protección individual y el de las comunidades que participan en la investigación. El consentimiento informado casi siempre es obtenido de los padres o representantes legales. Cuando los niños están en condiciones de comprender la información, y siempre entre los 12 y los 17 años, se deberá proporcionar una hoja de información comprensible y obtener su asentimiento, previamente a su inclusión en el estudio . Garantizar la correcta inclusión de los pacientes libremente, sin inducción ni coacción sobre los padres, tutores o el propio niño, es un principio ético esencial en la investigación. No deben nunca incluirse en la investigación otras poblaciones más vulnerables, como los niños discapacitados físicos o psíquicos, a menos que no exista otra forma de progresar en una enfermedad concreta y el beneficio esperado sea importante para el paciente y la sociedad. No debe olvidarse que la Declaración de Helsinki establece que el interés del sujeto debe siempre prevalecer sobre el de la ciencia o de la sociedad.

Los comités de ética, en la investigación pediátrica tienen la misión de proteger la salud, la integridad y la dignidad de los niños, deben evaluar estos protocolos con sumo cuidado y, si fuera necesario, buscar asesoramiento en expertos con *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 13

conocimiento profundo de los aspectos clínicos, psicosociales y éticos pediátricos. No debe realizarse investigación en menores sin una estimación previa de sus riesgos potenciales, de la gravedad y prevalencia de la enfermedad en la edad pediátrica, de la disponibilidad de terapias alternativas, de la originalidad del fármaco, de su potencial terapéutico y de su exclusiva indicación o formulación pediátrica. Los criterios de evaluación de eficacia y seguridad deben definirse para los diferentes intervalos de edad pediátrica (recién nacido pretérmino, recién nacido a término, desde 28 días hasta 23 meses, de 2 a 11 años y adolescentes de 12 a 18 años), de los que, sin duda, el primer grupo es el de mayor riesgo y en el que los protocolos deben ser revisados meticulosamente.

En la conducción del estudio siempre se tratará de minimizar riesgos. Su realización correrá a cargo de profesionales competentes en el tratamiento de estos pacientes y de sus procedimientos, en una unidad clínica con medios adecuados para la edad pediátrica y, a ser posible, en el mismo centro donde reciben su atención clínica habitual. Se utilizarán medidas encaminadas a disminuir molestias, como la administración de anestesia tópica para catéteres venosos, que deben quedar insertados para evitar veno-punciones reiteradas, el hacer coincidir las extracciones de sangre u otros procedimientos del estudio con las de la práctica habitual, etc

En el Perú existen normas dadas por el ministerio de salud en el Reglamento de Ensayos Clínicos (MINSa 2007) que el artículo catorce hace especificaciones para los ensayos clínicos en grupos vulnerables y en el Artículo 35 sujetos en investigación menor de edad, que da algunas pautas para los ensayos clínicos en niños lo restringe a la potestad de consentimiento informado, utilizando términos y creo yo una imagen mental del niño anterior a la de la convención de los derechos de los niños.

Desde el reconocimiento universal de los derechos de los pacientes la relación tradicional médico-enfermo ha cambiado espectacularmente. El paternalismo gobernante del acto médico, donde la opinión del paciente era despreciada o en el *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 14

mejor de los casos ignorada, ha dado paso al respeto por la autonomía y a la responsabilidad compartida a la hora de tomar decisiones clínicas. El concepto de la obligada obtención del consentimiento informado de los pacientes competentes, aunque mayoritaria, no ha sido universalmente aceptada y ha desatado una viva polémica. Algunos autores consideran que un consentimiento informado demasiado detallado podría ser innecesariamente cruel en circunstancias especiales (pacientes terminales, en situación crítica o con cáncer, sida, etc.). Otros ven en el mismo un obstáculo para el avance de la investigación y se

abrazan al dogma del progreso científico a cualquier precio. Cuando la dignidad y la autonomía humana están en juego, este precio es demasiado elevado. Las metas de la investigación, si bien importantes, nunca deben atropellar la salud, el bienestar y los derechos de los participantes. Para una sociedad de alto nivel científico es exigible un respeto similar por la bioética.

Simultáneamente a la inclusión de la protección de los niños en las investigaciones puede crearse un aparente dilema en los investigadores pediátricos. Existe evidencia que no es universal que los investigadores en el área pediátrica enfatizan la importancia de las consideraciones éticas, el 40 % de las investigaciones pediátricas publicadas en 5 de los mayores journals americanos en 1999 (Bauchner , 2001 323) no documentaron consideraciones éticas, las mas bajas tasas documentadas fue en publicaciones de cirugía pediátrica.(kopelman 2001, 25) la realidad es que “la protección” e “inclusión” pueden ser mutuamente incluidas cuando se encuentra en el contexto de las normas éticas aprobadas de la investigación de la salud global del niño.

“Immunogenicity, safety and protective efficacy of one dose of the rhesus rotavirus vaccine and serotype 1 and 2 human-rhesus rotavirus reassortants in children from Lima, Peru” (Lanata 1996) Adverse effects of high-dose vitamin A supplements in children hospitalized with pneumonia (Stephensen 1998) son algunos de los títulos de ensayos clínicos publicados realizados en niños en el Perú, ¿que *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 15

consideraciones se tuvieron para elegir a los niños peruanos como sujetos de investigación?, ¿se tomaron todas las consideraciones éticas al realizar la investigación?, ¿se tuvo como precepto el “primero no hacer daño” o el “lo mejor para el paciente” que es la base del actuar médico? , ¿se puede utilizar a un niño como sujeto de investigación en un ensayo clínico? ¿se consideraron los principios de la convención de los derechos del niño al plantear y realizar dichos ensayos clínicos? ¿se ha vulnerado sus derechos ciudadanos, estas y otras preguntas no resueltas me llevaron a realizar esta discusión.

Metodología

Para contestar estas preguntas he realizado el análisis de dos investigaciones realizadas en el Perú , una de las cuales se ejecuto en el 2005 , se utilizaron como instrumentos para el análisis, los principios de a convención sobre el derecho de los niños, el código de los derechos de los niños , el código de Nuremberg y el la Declaración de Helsinki además se comparara los datos de las investigaciones con las aplicaciones realizadas en el mismo tiempo a nivel internacional y lo aceptado por a Food Drug Administration de USA y la Comisión Europea de

Medicamentos

Caso 1: Un estudio randomizado de 2 periodos, multicéntrico, doble ciego de grupo paralelo que compara los efectos de 2 dosis de Montelukast en gránulos y del placebo en el tratamiento de los síntomas respiratorios asociados con la bronquiolitis inducida por el virus sincitial respiratorio en niños entre 3 y 24 meses de edad (protocolo 272-05) aplicado en el 2005 .

Caso 2: Adverse effects of high-dose vitamin A supplements in children hospitalized with pneumonia (Stephenson 1998)

Análisis

Caso 1

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 16

El análisis del contenido del formulario de consentimiento informado en el ensayo clínico :Un estudio randomizado de 2 periodos, multicéntrico, doble ciego de grupo paralelo que compara los efectos de 2 dosis de Montelukast en gránulos y del placebo en el tratamiento de los síntomas respiratorios asociados con la bronquiolitis inducida por el virus sincitial respiratorio en niños entre 3 y 24 meses de edad (protocolo 272-05) que se aplicó en el año 2005 , podemos realizarlo desde múltiples facetas , si consideramos los Principios de ética en relación a la “ Autonomía y respeto por la dignidad humana”. Los pacientes han sido reclutados no se respeta la dignidad humana, son objetos de una investigación sin ser considerados sujetos persona, su capacidad de decisión no puede ser medida ya que los elementos con los que cuenta un lactante para hacerse entender están limitados a la imagen mental que el padre y el profesional médico tiene de él.

En relación al principio de “ Beneficencia” . No habiéndose demostrado un beneficio tal y como comenta Szeffler;

“The study highlights the prolonged duration of morbidity associated with RSV bronchiolitis. The major symptom, however, was cough. It would have been useful to compare the symptom scores for the two treatment arms over the course of illness. It does not appear that montelukast had a significant effect on the early course of the disease, although there was a pattern for less supplementary steroid therapy. In addition, the time for a recurrent exacerbation was delayed and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus less frequent, although not statistically different.” (Szeffler, 290, 2003)

Y los estudios basados en evidencia, no se puede decir por lo tanto que se cumple el principio de beneficencia.

En relación al principio de “No maleficencia”. Se trata de evaluar la seguridad del fármaco dicho en otras palabras de evaluar los efectos adversos que representan en estos niños de 3 a 24 meses que están en etapa de mayor desarrollo postnatal de su sistema nervioso, estamos hablando de plasticidad neuronal, en este *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 17

estudio no se describe que van a medir dichos efectos, el seguimiento es de 24 semanas, dichos efectos no se objetivarían necesariamente en esta etapa.

En relación al principio de Justicia, observamos que hay inequidad en el reconocimiento del daño . en el formulario de consentimiento informado se menciona:

“si su hijo(a) se enferma o sufre una lesión como consecuencia directa del medicamento del estudio, el patrocinador , Merck & Co, INC. Pagará los costos razonables del tratamiento médico, en la media que éstos no estén cubiertos por su seguro médico u hospitalario o por terceras partes o algún programa del gobierno que proporcione cobertura. No se dispone de otra forma de compensación “

La empresa farmacéutica se exonera de las responsabilidades, además existen varios aspectos a analizar, ¿quien determina si la lesión es consecuencia o no del estudio?, ¿que es un costo razonable? El Estado peruano el seguro que es pagado por el esfuerzo de los padres en el caso del seguro social o seguro de terceros se tiene que hacer responsable del tratamiento de las complicaciones que el ingreso al estudio devienen, se trata pues de una inequidad en el reconocimiento de las responsabilidades.

En la declaración de Helsinki El consentimiento informado se encuentra tocado en su esencia al existir asimetría en la información. Además no prevalece el interés del sujeto sobre el de la sociedad. Ya que los ensayos realizados con Montelukast un inhibidor de leucotrienos, no han sido hasta el momento concluyentes en relación a los beneficios en la disminución de los síntomas , además de no describir los efectos adversos en grupos vulnerables como en niños menores de 1 año, al realizar este estudio para medir la seguridad del medicamento en niños de hasta 3 meses de edad se pone en riesgo la supervivencia del niño, también su desarrollo ya que los efectos adversos descritos no contempla los aspectos relacionados a la cognición ni salud mental.

Como medir los efectos en un niño de 3 meses , en el protocolo de consentimiento informado se le da a los padres una lista de efectos adversos, incluye entre otros mareos , dolor de cabeza no se le explica al padre como va comunicarle el niño que tiene estos síntomas, se medirá por el llanto del niño, y este llanto del niño será por dolor de cabeza, dolor estomacal ó puede ser expresión de irritabilidad por efecto adverso en el sistema nervioso, esto último tiene importancia ya que se ha utilizado el medicamento en síntomas de migraña en otras poblaciones

Cuando usamos lo enunciados del código de Nuremberg para el análisis del estudio de Montelukast , nuevamente caemos en lo absolutamente esencial del consentimiento voluntario de sujeto humano. Se han realizado adaptaciones de esta pauta mencionada en el código de Nuremberg, para la población pediátrica, en primer lugar un niño de 3 meses puede expresar su consentimiento como una libre elección, el padre que acepta el ingreso de su hijo al estudio de Montelukast tiene a un niño en riesgo hospitalizado , su decisión esta sujeta a la necesidad imperiosa de intentar resolver rápidamente el bienestar de su hijo, además existe la asimetría en la información si bien el protocolo de consentimiento informado describe los procedimientos a los que estará sometido el niño, pero no dice los efectos que dicho paso desencadenarán ejemplo “ si una persona está recibiendo tratamiento con oxígeno, sus síntomas respiratorios podrán empeorar al retirarle el oxígeno por 10 minutos antes de hacer la medición de oximetría de pulso” (formato de consentimiento informado de ensayo clínico con montelukast) se restringe sólo el empeoramiento a los síntomas respiratorios, el malestar, los otros efectos no se mencionan. Se menciona “podrían presentarse efectos adversos que aún se desconocen sobre Montelukast”, no se realiza un alcance de lo que ya se ha descrito en adultos o niños mayores, entonces para el protocolo de Montelukast el consentimiento informado dirigido a los padres no al niño esta omitiendo información, y dirigiendo la respuesta de los padres hacia la aceptación.

Esto significa que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar consentimiento; su situación debe ser tal que pueda ser capaz de ejercer una
*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 19

elección libre, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de constreñimiento o coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos implicados que le capaciten para hacer una decisión razonable e ilustrada. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines de experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente

originarse de su participación en el experimento.

El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que inicie, dirija o esté implicado en el experimento. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente.

Se menciona en el código de Nuremberg que el experimento debe ser tal que dé resultados provechosos para el beneficio de la sociedad, no sea obtenible por otros métodos o medios y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria. En relación a los estudios de montelukast los beneficios no están definidos ni claros , puede ser obtenible los resultados mejorando el estudio animal de experimentación y sobre todo ampliando el conocimiento de la fisiopatología de la bronquiolitis debida a VSR, tal y como se especifica en el siguiente enunciado ,“El experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que los resultados previos justificarán la realización del experimento. ” (Código de Nuremberg) nuevamente en relación a Montelukast los estudios realizados ya en humanos pone en duda la eficacia del producto En el caso Montelukast los procedimientos van a causar incomodidad, dolor,puede producir hematomas, vahídos, infecciones, el niño es sometido a múltiples venupunturas generando estrés , cuyo efecto deletéreo en el desarrollo del niño ya se ha demostrado contrariamente al enunciado , “El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño” (Código de Nuremberg)

Se menciona en el código de Nuremberg que “ Deben realizarse preparaciones propias y proveerse de facilidades adecuadas para proteger al sujeto de experimentación contra posibilidades, incluso remotas, de daño, incapacitación o muerte”, como comento en párrafos anteriores este aspecto no se ha considerado se agrega el hecho de que el protocolo se limita la responsabilidad económica y se obvia la responsabilidad social que los investigadores tienen sobre los efectos adversos de la realización del experimento.

Cunado la cláusula nueve del protocolo de estudio sobre la libertad del sujeto humano de interrumpir su participación en el estudio si ha alcanzado un estado físico o mental en que la continuación del experimento le parezca imposible, me pregunto ¿ puede un niño de 3 a 24 meses tener la libertad de interrumpir el experimento, porque se siente mentalmente incapaz de continuar el experimento, por el stress? el padre o el experimentador han considerado el hecho de que le aterra llegar a la puerta del consultorio como parte de su forma de decir “stop”.

En la cláusula 10 del protocolo de estudio acerca de la actitud del experimentador durante el curso del experimento el científico responsable tiene que estar preparado para terminarlo en cualquier fase, si tiene una razón para creer con toda probabilidad, en el ejercicio de la buena fe, que se requiere de él una destreza mayor y un juicio cuidadoso de modo que una continuación del *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 21

experimento traerá probablemente como resultado daño, discapacidad o muerte del sujeto de , este aspecto no se ha analizado pero otros investigadores han encontrado que existe la presión sobre el médico de recolectar un número de pacientes, de continuar la experimentación con la finalidad de cumplir con los objetivos del experimento. En tal sentido Macklin menciona “ .la necesidad de reclutar rápidamente el número suficiente de pacientes para el estudio puede comprometer la objetividad del médico-investigador al valorar a los pacientes de acuerdo con los criterios de objetividad especificados en el protocolo de investigación..” (Ruth Macklein , pag 144 , 2002)

Caso 2 “Adverse Effects of High-dose Vitamin A Supplements in Children Hospitalized With Pneumonia” (Stephensen 1998)
(<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/5/e3>)

Realizado en niños hospitalizados por neumonía en edades entre 3 meses y 10 años realizado entre 1994 y 1995. El objetivo del estudio fue “ To test the hypothesis that high-dose vitamin A supplements will enhance recovery of children hospitalized for the treatment of community acquired pneumonia.” (stephensen 1998) el estudio fue un ensayo clínico randomizado a doble ciego de suplemento con altas dosis de vitamina A (retinol), se realizó la firma del consentimiento informado al momento de la admisión. Las conclusiones a las que se llega en el estudio eran esperables : “This study indicates that high-dose vitamin A supplements cause modest adverse effects in children recovering from pneumonia and should not be used therapeutically in such patients unless there is clinical evidence of vitamin A deficiency or concurrent measles infection”, el resultado del estudio era esperable “ es decir el uso de altas dosis de vitamina A en niños con neumonía, no solo, no hizo mas rápida la recuperación de los pacientes sino que produjo efectos adversos esperables cuando se usan dosis altas de cualquier fármaco.

Al realizar el análisis de objetivo de este estudio podemos citar a Henrio K Beecher quien escribió en 1966 que "un experimento es ético o no en su inicio" (Becher 1966), el uso de “altas dosis” que se les administró “Children 1 year of age received 200 000 IU on admission and 100 000 IU the next day.” Siendo la dosis recomendada para niños para menores de 3 años de 375 U, y entre 500 U y 700 U para los

niños entre los 4 y 10 años. Una dosis alta coloca en riesgo de enfermar al paciente por lo tanto no cumple con el principio de ética de la no maleficencia, usar el precepto de “podría mejorar” los autores se justificarían diciendo que se respeta la beneficencia y que un balance de los riesgos/ beneficios podría justificar la aplicación del estudio, pero se habla de un futuro incierto para la recuperación de niños hospitalizados, el sujeto de investigación niños hospitalizados por neumonía , para que un niño se hospitalice por neumonía significa que su vida esta en riesgo por la entidad nosológica y al administrar una alta dosis de un producto en este caso vitamina A en este contexto el riesgo de morir se incrementa , recordemos que entre 1994 y 1995 todavía la neumonía era una de las principales causa de muerte en niños menores de 5 años en el Perú (Minsa informe estadístico), al colocar al niño en mayor riesgo, no se considera su derecho a la supervivencia , ni su derecho a la vida , donde se encuentra el interés superior del niño en este caso el objetivo mismo del estudio va en contra del interés superior del niño.

Al no realizarse un seguimiento posterior de los efectos adversos que en el desarrollo del niño se pueden observar, sólo tomando a los niños involucrados de la edad de 3 meses los efectos teratogénicos no han sido considerados en el estudio y por lo tanto no se realizó un seguimiento de los pacientes a largo plazo, podemos tomar esta omisión como un acto contrario “ al respeto del desarrollo del niño” considerado como principio de la convención sobre los derechos del niño. Desde el inicio el estudio no fue ético, ni se tomó en consideración al sujeto persona humana niño con derechos intrínsecos de derecho a la vida ,con derechos *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 23
específicos basados en la convención que ya había sido aprobada y aceptada en el Perú unos años antes.

Al utilizar un grupo vulnerable niños hospitalizados por neumonía por las características de la población que accede al hospital donde se realizó el estudio en situación de pobreza, no se respeta el derecho a la no discriminación. Si bien se firmó el consentimiento informado las circunstancias que rodean la situación misma de peligro inminente del niño coloca sobre el tapete la manipulación ejercida para dicha firma.

Pero además tenemos que preguntarnos cual es la “ representación del niño en la mente del médico” como ser social, donde están interpuestos a mi parecer dos componentes la “representación social del niño visto desde el grupo social de adultos y la representación del niño como paciente sobre el cual el médico ejerce su poder .

Conclusiones

Puedo concluir que, existe una falta constante del derecho a la vida de los niño(a)s en los diferentes estudios de investigación realizados en el Perú. No se trata solo de la falta del consentimiento informado al realizar las investigaciones, sino la de utilizar al niño como un cobayo de laboratorio. Los dos estudios motivo de análisis realizados en niños en el Perú no consideran los principios de la convención de derechos de los niños como elemento de juicio previo par la ejecución y desarrollo de la investigación , entre los cuales :el interés superior del niño, la no discriminación, el derecho a la supervivencia y desarrollo, principios que por tener un carácter vinculante deberían ser considerados. Ninguno de los dos estudios se preocupa por la salud mental de los niños no sólo por el hecho de ser sometido al estudio sino también que se realiza un seguimiento a largo plazo sobre los efectos que sobre el desarrollo de estos niños se ha producido producto del uso del fármaco. Además la exclusión de dichos principios es la expresión de *Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 24

la imagen mental que el país y los que realizan dichas investigaciones tienen del niño. La visión del investigador sobre el niño la asume como una visión de objeto de, de sujeto de, pero no el sujeto persona con derechos sino del sujeto de investigación . Pero también es expresión del ejercicio del poder que considero se establece en dos formas de expresión del poder: el poder del médico (como campo) y el poder del adulto (como campo) sobre el niño (campo de la infancia). En la red simbólica que establece el sentido social, la infancia se convierte en un objeto cuyo ser es un ser percibido. La dominación del adulto tiene el efecto de colocar a la infancia en un estado permanente de inseguridad corporal o, mejor dicho, de dependencia simbólica.

Creo que es importante que se el estado debe llamar la atención a los comités de ética para que se tome en consideración los principios de la convención sobre los derechos del niño al realizar el análisis del diseño de las investigaciones clínicas que se realizan en niños, además de debe conducir estudios acerca del proceso del consentimiento informado en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Bibliografía

Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR. Alpha-Tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of base-line characteristics and study compliance. J Natl Cancer Inst. 1996;88(21):1560-1570

Antoon AY, Donovan DK. Burn Injuries. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders

Company; 2000:287-294.

Abbasi K. Progress is slow in narrowing the health research divide. *BMJ* 2001;323:886.

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 25

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995;95:286-94.

Amdur RJ, Biddle C. Institutional Review Board Approval and Publication of Human Research Results. *JAMA* 1997;277:909-14.

Bauchner H, Sharfstein J. Failure to report ethical approval in child health research: Review of published papers. *BMJ* 2001;323:318-9

Beecher, HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966;274:1354-60.

Bhandari N, Bahl, R, Taneja S, et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: Randomised controlled trial in an urban slum. *BMJ* 2002;324:1358-62.

Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 1999;353:1625.

Bousvaros A, Zurakowski D, Duggan C. Vitamins A and E serum levels in children and young adults with inflammatory bowel disease: effect of disease activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26:129-135

Campbell H, Surry SAM, Royle EM. A review of randomized controlled trials published in *Archives of Disease in Childhood* from 1982-96. *Arch Dis Child* 1998;79:192-7.

Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995;95:314-7.

Child health and nutrition research initiative.

(Version current at January 21, 2003).

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 26

Consent Panel Task Force of the National Council on Bioethics in Human Research (NCBHR). Report on Research Involving Children. Ottawa: National Council on Bioethics in Human Research, 1992.

Clinical Practice for trials on medicinal products in the European Community. *Pharmacol Toxicol* 1990;67:361-72. [Medline]

ICH Topic E 11. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ ICH/2711/99). The European Agency for the Evaluation of

Medicinal Products. London, 27 July 2000. Disponible en: mail@emea.europa.eu.

De Abajo FJ. Ensayos clínicos en niños: aspectos éticos. *Rev Esp Pediatr* 2000;56:27-38.

Fatal Imbalance: The Crisis in Research and Development for Drugs for Neglected Diseases. MSF Access to Essential Medicines Campaign and the Drugs for Neglected Diseases Working Group. Médecins Sans Frontières October 9, 2001. (Version current at January 21, 2003).

Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. Royal College of Pediatrics, Child Health: Ethics Advisory Committee. Arch Dis Child 2000;82:177-82.

Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective study of the intakes of vitamins C, E, and A and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 1993;329:234-240.

Hussey GD, Klein M. A randomized, controlled trial of vitamin A in children with severe measles. N Engl J Med. 1990;323(3):160-164.

Ijsselmuiden CB, Faden R. Research and informed consent in Africa – Another look. N Engl J Med 1992;326:830-3.

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 27

International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: World Health Organization and the Council for International Organizations of Medical Sciences, 1993.

International Committee of Medical Journal Editors. Protection of patients' rights to privacy. BMJ 1995;311:1272.

Rennie D, Yank V. Disclosure to the reader of institutional review board approval and informed consent. JAMA 1997;277: 922-3.

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001. Accessed on February 14, 2002 at <http://www4.nas.edu/IOM/IOMHome.nsf>

Instituto Nacional de Salud. MINSA. Resolución Ministerial "Reglamento De Ensayos Clínicos" 2007

Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg trial. A reappraisal. JAMA 1996;276:1662-6.

Kopelman LM. Children as research subjects: A dilemma. J Med Phil 2000;25:745-64.

Lanata CF, Black RE, Flores J, Lazo F, Butron B, Linares A, Huapaya A, Ventura G, Gil A, Kapikian AZ. Immunogenicity, safety and protective efficacy of one dose of the rhesus rotavirus vaccine and serotype 1 and 2 human-rhesus rotavirus reassortants in children from Lima, Peru. Vaccine. 1996 Feb;14(3):237-43.

Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. N Engl J Med 1997;337:853-6.

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 28

Lynoe N, Hyder Z. Obtaining informed consent in Bangladesh.

N Engl J Med 2001;344:460-1.

Adityanjee. Informed consent: Issues involved for developing countries. Med Sci Law 1986;26:305-7.

Leach A, Hilton S, Greenwood BM, et al. An evaluation of the informed consent procedure used during a trial of a Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine undertaken in The Gambia, West Africa. Soc Sci Med 1999;48:139-48.

Masera G, Baez F, Biondi A, et al. North-South twinning in paediatric haematooncology: The La Mascota programme, Nicaragua. Lancet 1998;352:1923-6.

Memorandum opinion of the US District Court for the District of Columbia in "Assn. of American Physicians and Surgeons v. U.S. Food and Drug Administration".

October, 2002. (Version current at January 31, 2003).

Macklin, Ruth. Obligaciones profesionales: cuando los médicos se convierten en Investigadores. En Responsabilidad y Libertad . Mexico 2002

<http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/indicadoresNac/download/estadodesalud321.htm>

Nicoll A, Carter E, Golden B, Robson J, Southall D, Williams T. Developing sustainable international partnerships in child health and paediatric care. Arch Dis Child 2001;84:315-9.

Neufeld V, MacLeod S, Tugwell P, Zakus D, Zarowsky C. The rich-poor gap in global health research: Challenges for Canada. CMAJ 2001;164:1158-9.

Pecoul B, Chiurac P, Trouiller P, Pinel J. Access to essential drugs in poor countries. A lost battle? JAMA 1999;281:361-7.

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría. Grecia 2007 Página 29

Perinatal HIV Intervention Research in Developing Countries Workshop Participants. Science, ethics, and the future of research into maternal-fetal transmission of HIV-1. Lancet 1999;353:832-5.

Roggin KK, Chwals WJ, Tracy T. Institutional review board approval for prospective experimental studies on infants and children.

J Ped Surg 2001;36:205-8.

Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients; Final Rule (63 FR 66632) December 2, 1998. (Version current at January 21, 2003).

Roggin KK, Chwals WJ, Tracy T. Institutional review board approval for prospective experimental studies on infants and children.

J Ped Surg 2001;36:205-8.

Ross LF, Newburger JW, Sanders SP. Ethical issues in pediatric trials. Am Heart J 2001;142:233-6.

Sauer PJJ. Research in children. A report of the Ethics Working Group of the

CESP. Eur J Pediatr 2002;161:1-5.

Stephensen CB, Franchi LM, Hernandez H, Campos M, Gilman RH, Alvarez JO
Stephensen CB, Franchi LM, Hernandez H, Campos M, Gilman RH, Alvarez JO

Adverse effects of high-dose vitamin A supplements in children hospitalized with pneumonia. Pediatrics. 1998 May;101(5):E3

Smyth RL, Weindling AM. Research in children: Ethical and scientific aspects.

Lancet 1999;354(Suppl 2):21

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría.

Grecia 2007 Página 30

The 1997 Food and Drug Administration (FDA) Modernization Act. US Public Law 105-115. (Version current at January 21, 2003).

Taylor C. Clinical trials and international health research. Am J Pub Health 1979;69:981-3.-4.

The perils of paediatric research. Lancet 1999;353:685.

Strauss RP, Sengupta S, Quinn S, et al. The role of community advisory boards: Involving communities in the informed consent process. Am J Public Health 2001;91:1938-43.

International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies. CIOMS, 1991. (Version current at January 21, 2003).

Piot P. Ethics of placebo-controlled trials of zidovudine in the prevention of perinatal transmission of HIV in the Third World.

N Engl J Med 1998;338:836-41.

Stanley J. Szeffler, M.D. y Erick Simoes Montelukast for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Significant Effect Or Provocative Findings? American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine VOL 167 2003,290

The Nuremberg Code. Trials of War Criminals Before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Washington: US Government Printing Office, 1949;2:181-2.

World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (Version current at January 21, 2003).

Wegman, ME. Foreign aid, international organizations, and the world's children. Pediatrics 1999;103:646-54.

*Trabajo de Investigación presentado como Poster en el 25 Congreso Mundial de Pediatría.

Grecia 2007 Página 31

UNAIDS. AIDS Epidemic Update – December, 2001.

(Version current at January 21, 2003).

10/90 Report on Health Research 2000. Geneva: Global Forum for Health Research, 2000. (Version current at January 21, 2003).

Working Group of Women and Child Health. Improving child health: The role of research. *BMJ* 2002;324:1444-7.

World Medical Assembly. Declaration of Helsinki. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964, and amended in Tokyo in 1975, in Venice in 1993, in Hong Kong in 1989, in South Africa in 1996, and in Edinburgh, Scotland in October, 2000. Disponible en: www.wits.ac.za/bioethics/helsinki.htm.

Food and Drug Administration: Clinical investigations Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors. *Fed Reg*, 42 (Sept 27, 1977):49612-49630.

CPMP Working Party of Efficacy of Medicinal Products. EEC Note for guidance: Good Special article: American Pediatric Society/Society for Pediatric Research code of responsible conduct of research. *Pediatr Res* 1999;45:613-4.

Your baby is in a trial. Editorial. *Lancet* 1995;345:805-6.