

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Deber profesional de obtener el asentimiento del niño para participar como sujeto de investigación

Obtaining informed consent from children to participate in a research study: our professional obligation

Eduardo Emilio Carsi Bocanegra

Resumen

Por largo tiempo se ha incluido a niños en investigaciones biomédicas. En un principio, sin considerar sus propios derechos como seres humanos y sujetos a la conciencia del investigador, aun cuando se tratase de ensayos experimentales.

Con el paso del tiempo y desde la segunda mitad del siglo XX, se alzaron voces para promover un marco legal jurídico suficiente que brindara protección legal al menor de edad y limitara su inclusión en la investigación o, en su caso, brindarles la mayor protección con los mayores beneficios y los menores riesgos relacionados con ésta.

En nuestro país, sabemos que los investigadores y comités de ética en los hospitales solicitan, en general, el consentimiento informado del paciente para aceptar participar en una investigación. Se desconoce cuantos solicitan el asentimiento del menor.

El presente artículo pretende recalcar la necesidad de contemplar la figura del asentimiento en todo menor de edad mentalmente capaz de entender y, en su caso, aceptar participar en una investigación.

Palabras clave: menor, asentimiento, investigación.

Abstract

For a long time, many children have been included in biomedical investigations without first being mindful of their rights as human beings and depending only on the ethics of the investigator, although many were experimental studies. Over time and from the second half of the 20th century, many considerations have been made to promote legal protection for the child, attempting to conduct investigational studies with the maximum benefits and minimum risks to the minor.

In Mexico, investigators and ethics committees of hospitals require informed consent to participate in a research study. However, we do not know how many investigators actually request assent for participation from minors.

This article focuses on the need to ask mentally capable minors to assent to participate in an investigational study.

Key words: minor, assent, research study.

www.medicgraphic.org.mx

Pediatra Neonatólogo; Vocal del Comité de Ética; Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE
México D.F., México.

Fecha de recepción: 03-09-09

Fecha de aceptación: 08-04-10

Introducción

La Real Academia Española define a la ética como una parte de la filosofía que trata de la moral; esto es, "el conjunto de normas morales que rigen la conducta humana".¹

En los hospitales "escuela", donde la docencia ocupa un lugar primordial y la investigación se desarrolla cada vez con más ahínco e interés por la adquisición de nuevos conocimientos médicos y su aplicabilidad, en aras de una mejor atención a nuestros pacientes, es indispensable el buen funcionamiento de un comité de ética, que entre sus funciones más relevantes está evaluar el cumplimiento de ciertas normas que permitan la investigación en el ser humano, salvaguardando no sólo la integridad física del paciente sino también la integridad moral.

Historia

En el siglo XVIII, algunos "experimentos médicos" tempranos involucraron a niños. Por ejemplo, tratándose de la inmunización, se les consideraba sujetos adecuados al no tener experiencia previa con la enfermedad. Edward Jenner probó la primera vacuna contra la viruela en su propio hijo y luego en 48 niños de un hospicio. Los huérfanos fueron después infectados con viruela para determinar la eficacia de la vacuna. El estadounidense Benjamín Waterhouse probó un envío inicial de la vacuna, inyectándola en sus propios hijos y luego exponiendo a tres de ellos con pacientes enfermos de viruela. En la segunda mitad del siglo XIX surgió un movimiento que, por un lado, rechazaba el uso de animales vivos para la investigación médica, pero también se oponía a la experimentación médica en hospitales de beneficencia y, especialmente, al uso de niños como sujetos de investigación. En Estados Unidos, después de varios estudios que demostraron las implicaciones negativas de algunos ensayos clínicos en población pediátrica, se formuló la "Ley Nacional de Investigación" y poco más tarde se le agregaron las regulaciones específicas sobre investigación en niños.²

El primer documento internacional sobre la ética en la investigación, el Código de Nuremberg, se promulgó en 1947 como consecuencia del juicio a los médicos que habían realizado experimentos atroces durante la segunda guerra mundial, sin el consentimiento de los sujetos, que eran prisioneros y detenidos. El Código, cuyo objetivo es proteger la integridad de la persona que se somete a un experimento, estipula las condiciones necesarias para la realización de trabajos de investigación en seres humanos, haciendo hincapié en "el consentimiento voluntario" de esa persona, así como en salvaguardar su integridad física y mental.³

En la medida de lo posible, es preferible no involucrar menores de edad en investigaciones clínicas, salvo que su participación sea indispensable para nuevas conclusiones o nuevos conocimientos de la medicina que se traduzcan en una mejor atención al paciente.

Sin embargo, al remontarnos a la década de los sesenta y revisar la fundamental Declaración de Helsinki de 1964, dictada por la entonces Asociación Médica Mundial con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud, se establece ya en sus principios básicos generales, en el punto 11, que cuando el sujeto de investigación es un menor de edad, se requiere la autorización de su pariente responsable, de acuerdo a las legislaciones nacionales; sin embargo, continúa esta declaración, "siempre que el menor esté en condiciones de dar un consentimiento, éste debe ser obtenido, adicionalmente al otorgado por el responsable legal".⁴

En 1974, en Estados Unidos, se crea la Comisión Nacional para la Protección de Humanos Sujetos a las Investigaciones Biomédicas y de Conducta, y con ella, dos años más tarde, surge lo que se denominó como el Reporte Belmont, el que, de acuerdo a sus consideraciones, se basó en tres principios éticos fundamentales: a) el respeto por las personas, b) la beneficencia y c) la justicia.⁵

La declaración de Helsinki ha sido formulada hace más de cuatro décadas pero, ¿se cumple

cabalmente con este requisito en toda investigación clínica que se realiza en un menor de edad en nuestro país?, ¿a qué se le llama "estar en condiciones de dar su consentimiento"?, ¿es lo mismo solicitar un consentimiento a un menor de edad de 7, 9, o 15 años?, ¿todo investigador adapta la información verbal y escrita a la edad y el nivel sociocultural del sujeto potencialmente a investigar? No conozco publicaciones en nuestro país que hayan investigado y respondido a estas preguntas. Ante ello, el objetivo de este artículo es retomar este tema en momentos en que la ética, la protección al paciente, en especial si es menor de edad, y la seguridad son temas fundamentales dentro del ámbito hospitalario.

En nuestro país, la Ley General de Salud, emitida en 1984, no hace referencia específica al menor de edad por desgracia; únicamente y de manera indirecta, en la fracción IV del artículo 100, establece que: "se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél..."⁶

De manera limitada, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud hace referencia a la investigación en menores de edad. En el capítulo III, artículo 37 establece que: "cuando la capacidad mental y el estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, deberá obtenerse, además, su aceptación para ser sujeto de investigación, después de explicarle lo que se pretende hacer..."⁷

Asentimiento

Según la Real Academia Española, el consentimiento se define como: "acción de consentir, es decir, la manifestación de voluntad expresa o tácita por la cual un sujeto se vincula jurídicamente" y el consentimiento informado en medicina como: "aquella manifestación de aceptación que ha de prestar el enfermo o, de ser imposible, sus allegados, antes de iniciar un tratamiento médico

o quirúrgico, una vez que se le ha detallado razones y riesgos para y por ello". El asentimiento, a su vez, se identifica por un lado como sinónimo de consentimiento y por otro a la letra dice que "deriva de asentir, es decir, admitir como cierto o conveniente lo que otra persona ha afirmado o propuesto antes".¹ De aquí podemos derivar significado del consentimiento informado para la investigación médica.

David Wendler, bioeticista clínico del Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre en Estados Unidos, habla del significado de la palabra asentimiento; lo refiere como un proceso en el cual se les da a los niños la información básica sobre un estudio de investigación y se les pide participar en la toma de decisiones.⁸

Pero ¿qué es información básica? Personalmente, considero que la subjetividad de este enunciado debiera implicar el hecho de poder explicarle al niño de manera suficiente, clara, adaptada a su edad mental y su nivel sociocultural, los datos mínimos que le permitan identificar el grado de intervención que requeriremos que nos autorice realizar en su propio cuerpo, y hacerle saber cuando buscamos que el resultado final le sea directa y probablemente beneficioso, y cuando el potencial beneficio servirá de manera altruista para otros menores de edad.

Existirán diferencias para solicitar la colaboración de un menor de edad. No será lo mismo solicitarle que participe contestando un cuestionario, o permitiendo una fotografía de alguna parte de su cuerpo, por ejemplo, que pidiéndole colaborar en procedimientos invasivos que generan una molestia física entendible.

Ferrero y Moreno establecen en su artículo que, en relación a las consideraciones éticas, se debe tener en cuenta que los pacientes pediátricos constituyen una población vulnerable, por tener su autonomía limitada.⁹ Esto obliga a extremar más aún la valoración de riesgos y beneficios, antes de incluirlos en tópicos de educación médica y de investigación, entendiendo no sólo la responsabi-

lidad del consentimiento que tienen los padres del niño sino también, a partir de ciertas edades, el asentimiento para participar.

En pocas palabras, se trata de solicitarle al menor que acepte (asentimiento) participar en un estudio de investigación, a la vez que los padres o el representante legal autorizan (consentimiento) su participación.

Con todos estos antecedentes, más la reciente bibliografía que enfatiza la importancia del asentimiento, queda claro, entonces, que en toda investigación clínica que se realice en nuestro país y que involucre a niños, el investigador debe dedicarle el tiempo necesario no sólo a los familiares responsables o al responsable legal del menor, SINO AL MENOR MISMO, para invitarle a participar en alguna investigación médica, explicándole, a su nivel de entendimiento, las acciones que deban tomarse.

Debe ser muy importante respetar su voluntad, en especial si no está de acuerdo, aun cuando los padres hayan inicialmente autorizado la participación de su hija o hijo. En la cita bibliográfica de Wendler se hace alusión a lo que alguna vez comentara Renee Jenkins, pediatra Presidente de la Academia Americana de Pediatría en el bienio 2007–2008: “No se puede [siempre] sencillamente preguntar a los padres de un niño si desean participar. Se debe ser capaz de explicarlo a un nivel que el niño pueda entender, y obtener su asentimiento para participar en un proyecto”.⁸

Existiría, dirían los expertos, una salvedad para esto último: cuando del resultado de la investigación esté realmente en juego la salud del niño y la necesidad de participación pueda ser fundamental para obtener su mejoría o curación, en cuyo caso puede ser que el niño no quisiera participar pero será indispensable que lo haga para preservar su bienestar.

Viada y cols., en los estudios en niños, establecen que, en principio, debe existir una posición de negativa ante cualquier intervención que implique un riesgo previsible para la salud o la posibilidad

de trastornos psicológicos, molestias físicas o dolores no razonables.¹⁰ Debe tenerse en cuenta que el uso de cualquier intervención invasiva o la exposición a cualquier otra manipulación cruenta tendría que aceptarse sólo si la o las razones estuviesen plenamente justificadas y no hubiese otra alternativa viable.

También es evidente que mucho de la investigación clínica, ya sea para fines diagnósticos o más aún terapéuticos, donde es indispensable establecer la eficacia y seguridad de un fármaco, y partiendo de la base que la farmacocinesia y farmacodinamia no es igual entre adultos y menores, como tampoco entre los diferentes grupos etarios dentro de la Pediatría, es necesario precisar la importancia de realizar investigación clínica en menores de edad.

De tal suerte, no se trata de negar una necesidad, sino de concientizar al investigador médico en Pediatría que es fundamental hacer equipo en la investigación con los pacientes menores de edad e invitarlos a participar, brindándoles seguridad, cariño, comprensión; es decir, fortaleciendo la relación médico paciente y haciendo así de la investigación un acto ético a la vez que necesario.

Acto seguido viene la necesidad de responder la pregunta ¿cuándo se debe considerar que se tiene la edad suficiente para formar parte de la decisión de participar libremente o no en una investigación clínica? El mismo Wendler establece que habrá niños que pueden participar en edades tan tempranas como los seis o siete años.⁸ Por tanto, en ciertos estudios, se les debe pedir el asentimiento y que “firmen” una hoja donde aceptan participar en el estudio. Esta hoja debe tener una explicación breve para no perder la atención del niño, en un lenguaje razonable, fácil de comprender, con dibujos de ser necesario, revisada también por sus padres o representante legal y que haya pasado por el proceso de análisis y aprobación por el comité de ética del hospital.

Galende recalca la importancia de que la información que se proporcione a los niños y a sus padres y/o tutores, sea acorde a su nivel de entendimiento y en lenguaje fácilmente comprensible.¹¹ Se entiende para el investigador un doble esfuerzo, pues será necesario explicar, entre otras cosas, los objetivos del estudio, los posibles riesgos e incomodidades, los beneficios esperados, la voluntariedad de su participación, las alternativas disponibles en caso de no querer participar, la libertad para retirarse a lo largo del estudio tanto a los padres como a los niños, en diferentes términos.

Nuño y cols. establecen perfectamente los tres puntos cardinales del reporte Belmont como valores esenciales en la investigación médica y puntualizan el principio de respeto a la persona, garantizando su derecho a decidir libremente sobre su participación o no en la investigación. Dan puntual énfasis a ciertos grupos vulnerables, entre los que mencionan a los niños; el principio de beneficencia y no maleficencia, promoviendo el bien y evitando cualquier daño y, finalmente, el principio de justicia de retribución, donde debe efectuarse una ponderación entre riesgos y beneficios, siempre procurando que sean mucho mayores estos últimos.¹²

Grodin estableció, a fines de la década de los 80, cuáles bases habrían de tomarse en cuenta para permitir la participación de menores en investigación clínica.¹³ Fundamentados en este documento, muchas publicaciones, regulaciones sanitarias y acciones de los más altos niveles a nivel mundial, han retomado los conceptos para hacer leyes que protejan a los niños en este tema y que pueden resumirse en:

- Estudios de riesgo mínimo con posibilidad de beneficio directo.
- Estudios con riesgo mayor al mínimo, sin beneficio directo, aunque brindan la oportunidad de adquirir o reforzar conocimientos.
- Estudios con algo más que riesgo mínimo y sin beneficios directos y

- Estudios que, por lo demás, no recibirían aprobación y que es fundamental que sean evaluados por un comité de ética (Tabla 1).^{2,11,14,15}

Me parece excelente el artículo de Sammons a propósito de las nuevas regulaciones de la Unión Europea (UE). Sammons nos ofrece los criterios generales recientemente reformulados: en general, los niños sanos no deben ser sujetos de investigación como "voluntarios sanos", salvo que se requieran para situaciones como, por ejemplo, la necesidad de probar la seguridad y eficacia de un nuevo medicamento, y que evidentemente ya haya sido estudiado en todas sus primeras fases de investigación y en voluntarios sanos adultos; los menores de edad deben tener el mismo trato que el adulto, resaltando la garantía de confidencialidad, pues es fundamental, en especial para el adolescente, mantener su anonimato. Resalta asimismo que una buena comunicación hace factible que el menor de edad se vea más interesado, incluso que sus padres, a participar en estudios aún de cierto riesgo, enfatizando lo fundamental que resulta la manera de presentar la información.¹⁶

Vale la pena revisar el escrito de Iván Martínez Duncker, médico cirujano y doctor en ciencias de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos

Tabla 1. Riesgos de intervención en investigación

Categoría de riesgo	Ejemplos de procedimiento
Riesgo mínimo	<ul style="list-style-type: none"> • Elaboración de historia clínica y exploración física • Ultrasonido • Venopunción simple
Riesgo menor	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiples venopunciones • Sonda nasogástrica • Tomografía computada • Endoscopía • Sedación
Riesgo mayor	<ul style="list-style-type: none"> • Anestesia • Cirugía

Adaptado de: Sammons H. Ethical issues of clinical trials in children.¹⁶

en nuestro país.¹⁷ Resalta el derecho de autodeterminación, dignidad y respeto del niño como parte de la Declaración de los Derechos del Niño de la Organización de las Naciones Unidas. Establece los puntos cardinales a considerar en relación con los riesgos de la investigación y se pregunta ¿a qué se le llama riesgo mínimo? Y responde: "Cuando la probabilidad y magnitud del daño o incomodidad anticipadas en la investigación no son mayores que aquéllas que se encuentran en la vida diaria o durante la realización de un examen físico o psicológico de rutina". En cambio, en el riesgo mayor que el mínimo se establece que la investigación debe tener muchas probabilidades de entender, prevenir o mejorar un problema específico, donde pueda existir en cualquier momento una estrecha supervisión de jefes inmediatos, directivos del hospital y el propio comité de ética, observando en todo momento la capacidad de salvaguardar la integridad física y/o emocional del sujeto menor en investigación y, a la vez, asegurándole a él y a sus padres la debida atención médica en caso de presentarse complicaciones de cualquier índole.

Evidentemente, las investigaciones con riesgo mayor en menores de edad deberán ser muy limitadas y muy bien valoradas por los comités de ética, anteponiendo que los investigadores ya han previamente sopesado los riesgos y beneficios de lo que se pretenda investigar.

Wendler, en un cuestionario realizado a niños de 7 a 14 años de edad y, por separado, otro a sus padres, preguntó si aceptarían participar en dos tipos de estudios, ambos sin beneficio propio, uno de ellos enfocado a ayudar a terceras personas, con riesgo mínimo para el investigado (71% de asentimiento por parte de los niños vs 72% de consentimiento de los padres) y otro de igual manera con un riesgo menor para el niño sujeto de investigación (aceptación en el 43% y 24%, respectivamente). Aunque hubo una menor aceptación para este último, notó una mejor postura de comprensión y colaboración en los menores de edad.¹⁸

A diferencia de éste, Brody encuentra en su estudio que sólo en el 60% de los casos hubo concordancia entre los padres y sus hijos para participar o no en protocolos de riesgo mayor al mínimo; en el 40% de los casos discordantes se encontró, sin embargo, que eran los padres quienes tendían a rechazar el ingreso a la investigación.¹⁹ De esto se desprende la importancia de establecer una buena comunicación, sencilla y perfectamente explicativa, tanto con el niño potencialmente participante como con sus padres.

A niños pequeños, respuestas anticipadas a eventuales preguntas como: ¿qué me van a hacer? ¿me dolerá? ¿debo hacerlo?, pueden ayudar a facilitar la comprensión y a hacerlos partícipes de la decisión.²⁰ También es muy importante comunicarles que, si el pequeño decide no participar, no existirá ningún malestar por parte de los investigadores o sus padres.

Burke, por ejemplo, reporta que con ejemplos sencillos y un lenguaje apropiado a la edad, niños de tan corta edad como 6 años mostraron un entendimiento razonable de los procedimientos, aunque resalta que a mayor edad del niño, la lógica de entendimiento es mayor. En su estudio sobre un procedimiento quirúrgico, cuando la pregunta era si se sabía qué significaba la palabra investigación, supieron describirla el 24% de niños entre los 6 y 9 años, el 45% de niños de 10 a 12 años, el 65% de adolescentes de 13 o más años y el 72% de adultos; cuando la pregunta fue respecto a los objetivos, el entendimiento fue de 73, 87, 93 y 90%, respectivamente. A la pregunta de qué es lo que se iba a hacer, el entendimiento, en el mismo orden, fue de 62, 65, 71 y 76%. Finalmente, a preguntas relacionadas con las molestias, 78, 90, 96 y 92% respondieron de manera efectiva.²¹

Ondrusek y cols., en Toronto, invitaron a participar en un estudio nutricional a 18 niños con edades desde los 5 y hasta los 18 años. Los autores concluyeron que por debajo de los 9 años, existen serias dudas de la capacidad de comprensión del niño. A la pregunta de ¿por qué entonces

decidiste decir sí a la participación?, cuando se encontró que no querían en realidad ingresar, hubo respuestas como "por diversión", "no sé", "por dinero" –ya que se les dio una compensación económica por participar en el cuestionario– y algunos, "por ayudar a terceros". Pudieron haber existido algunos sesgos: a niños menores sólo se les leyó el documento, o se les dio una información muy básica, sin abarcar mayores explicaciones. Algunos llenaron un cuestionario corto mientras que otros, uno largo.²²

Los resultados del trabajo de Wolthers, en Dinamarca, con 1282 niños sanos de entre 6 y 18 años invitados a participar en un protocolo de investigación hipotético, fueron diferentes. El 61% aceptarían participar; 98% de ellos se sintieron motivados a participar por ayudar a niños enfermos, 82% consideraron que participando ganarían en experiencias personales; de los que no hubiesen aceptado, 46% rechazaron participar al proponerse una muestra sanguínea, 26% si era urinaria y 33% si se trataba de un examen físico por parte del médico. En ambos grupos, los que aceptaron y los que rechazaron participar, hubo un buen entendimiento de la información escrita (86 y 85%, respectivamente), en algunas cuestiones con ayuda de los padres y, en ese mismo orden, 97 y 98% entendieron la explicación verbal.²³

Douglas destaca, en su artículo, que más que establecer edades mínimas para solicitar el asentimiento, hay que evaluar la madurez mental, el grado de inteligencia y la posición cultural. Pero cuando se trata de investigaciones que no van a representar especialmente algún beneficio al menor de edad involucrado, dice, debe hacerse el mayor esfuerzo por obtener el asentimiento, incluso en niños menores de 7 años.²⁴

Ulph, de la Universidad de Manchester, encuentra en su estudio que un factor fundamental para hacerse entender en la solicitud de participación en la investigación, fue la comunicación escrita, utilizando dibujos y gráficas de fácil comprensión para sujetos de entre 7 y 11 años de edad.²⁵

Unguru y cols. llegan a conclusiones similares y resaltan que debe buscarse el asentimiento del menor de edad a edades tan tempranas como sea posible. Como ellos señalan, bajo estas circunstancias el papel del médico es único, no sólo por su conocimiento científico y su valor ético sino, además, por poder convertirse en un coopartícipe educador, ya que en la medida en que estimula el asentimiento, colabora con los padres en encausar una mayor madurez en el menor.²⁶

Desconozco en nuestro medio alguna investigación que resalte la edad o el nivel sociocultural ideal para solicitar el asentimiento del menor, pero considero que, como médicos investigadores, es nuestra responsabilidad hacer nuestro mejor esfuerzo para integrar al menor de edad en la toma de decisiones, cuando se trate de la aceptación de su participación en algún proyecto de investigación.

En función de nuestra ética profesional y los valores morales propios, los médicos estamos obligados a sopesar los riesgos y beneficios derivados de una investigación en niños, anteponiendo en todo momento la seguridad e integridad del menor, evitando incluirlo en la investigación cuando sea posible.

Los comités de ética de cada hospital deben hacer valer la norma jurídica de nuestro país y, ante el vacío legal, profundizar en la evaluación de los protocolos de investigación que involucren a menores, valorar los riesgos–beneficios de la investigación y, después de analizar el proyecto de investigación, las hojas de consentimiento informado para ella y en su caso, la de asentimiento del niño, aprobar o rechazar el protocolo desde el punto de vista ético.

Se debe recordar que, en toda investigación que implique la realización de procedimientos invasivos, procedimientos no invasivos pero que puedan provocar un determinado riesgo, o aquéllos que puedan repercutir en la moral o la psique del individuo menor, deberá obtenerse el consentimiento informado por parte de uno o de los dos padres o

el representante legal, con todas las especificaciones que en materia de consentimiento informado exigen nuestras leyes de salud.

De la misma manera, debemos asegurarnos de que todo menor de edad, cuando mentalmente sea capaz, otorgue su asentimiento para participar en la investigación, a excepción de aquéllos casos en que, aún cuando el menor pudiera no querer participar, se demuestre que se pueden obtener beneficios directos al sujeto investigado del resultado de la investigación.

No está del todo definida la edad ideal a partir de la cual se puede solicitar el asentimiento; hay evidencias que sugieren que un niño de 7 años puede ser capaz de entender lo suficiente para

participar en la toma de decisiones, de tal suerte que debe hacerse el máximo esfuerzo para involucrarlos.

Sería ideal que un cuerpo pediátrico colegiado retomara lo asentado en el presente artículo y se pusiera a consideración de la dependencia gubernamental federal respectiva, la incorporación explícita de la figura de asentimiento, buscando precisar la edad que se considere pertinente para terminar con el vacío legal que existe en nuestro país.

Autor de correspondencia: Dr. Eduardo Emilio
Carsi Bocanegra

Correo electrónico: carsipediatra@hotmail.com

Referencias

1. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Disponible en: <http://www.rae.es/rae.html>
2. Gordon B. Investigación que involucre a menores. Disponible en: http://www.irbtraining.org/CITI_Spanish/09_Research_Involving_Minors.html
3. Código de Nuremberg. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/prevemi/codigo_nuremberg.pdf
4. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>
5. Reporte Belmont. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>
6. Ley General de Salud. Disponible en: <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>
7. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
8. Wendler D. Asentimiento infantil en investigación clínica médica. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/children-and-clinical-studies/terms_assent.php?language=es
9. Ferrero F, Moreno L. La ética en la enseñanza de la pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:193-194.
10. Viada C, Ballagás C, Blanco Y. Ética en la investigación con poblaciones especiales. *Rev Cubana Invest Biomed* 2001;20:140-149.
11. Galende I. La investigación clínica en menores: aspectos éticos y legales. *Pediatr Integral* 2007;11:884-892.
12. Nuño B, Becerra J, Villaseñor M, Hidalgo A. Consideraciones éticas para la investigación médica con adolescentes. *Rev Med IMSS* 1996;34:189-193.
13. Grodin MA, Alpert JJ. Children as participants in medical research. *Pediatr Clin North Am* 1988;35:1389-1401.
14. Guías operativas para comités de ética que evalúan investigaciones biomédicas. OMS. Disponible en: <http://apps.who.int/tdr/svc/publications/training-guideline-publications/operational-guidelines-ethics-biomedical-research>
15. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). Organización Mundial de Salud. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Disponible en: <http://www.bioetica.ops-oms.org/>
16. Sammons H. Ethical issues of clinical trials in children: a European perspective. *Arch Dis Child* 2009;94:474-477.
17. Martínez DL. Asentimiento Pediátrico en Investigación: Protegiendo y Construyendo una Entidad Moral en Desarrollo. Disponible en: <http://morelos.gob.mx/10salud/files/asentimiento2.pdf>
18. Wendler D, Jenkins T. Children's and their parents' views on facing research risks for the benefit of others. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:9-14.
19. Brody J, Annett R, Scherer D, Perryman M, Cofrin K. Comparisons of adolescent and parent willingness to participate in minimal and above minimal risk pediatric asthma research protocols. *J Adolesc Health* 2005;37:229-235.
20. Ungar D, Joffe S, Kodish E. Children are not small adults: documentation of assent for research involving children. *J Pediatr* 2006;149(1 Suppl):S31-S33.
21. Burke T, Abramovitch R, Zlotkin S. Children's understanding of the risks and benefits associated with research. *J Med Ethics* 2005;31:715-720.
22. Ondrussek N, Abramovitch R, Pencharz P, Koren G. Empirical examination of the ability of children to consent to clinical research. *J Med Ethics* 1998;24:158-165.
23. Wolthers OD. A questionnaire on factors influencing children's assent and dissent to nontherapeutic research. *J Med Ethics* 2006;32:292-297.

24. Diekema D. Conducting ethical research in pediatrics: a brief historical overview and review of pediatric regulations. *J Pediatr* 2006;149(1 Suppl):S3-S11.
25. Ulph F, Townsend E, Glazebrook C. How should risk be communicated to children: a cross-sectional study comparing different formats of probability information. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6947/9/26>
26. Unguru Y, Copes M, Kamani N. Rethinking pediatric assent: from requirement to ideal. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:211-222.