

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE

“DR. ANTONIO LUACES IRAOLA”

CIEGO DE AVILA.

DILEMAS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Dr. Felipe Jorge Aragón Palmero.
Profesor Asistente
Especialista de II grado en Cirugía General.**

INTRODUCCIÓN:

La medicina es un saber práctico cuyo fin es la curación de la enfermedad, el alivio del dolor y la promoción de la salud. Su primer objetivo es ofrecer a un sujeto la mejor de las terapias disponibles o mantenerlo sano. El progreso científico y técnico de la medicina se basa en la investigación, actividad humana cuyo fin es descubrir la verdad. La **investigación clínica**, según el Profesor Diego Gracia, no es más que aquella actividad encaminada a conocer el posible carácter diagnóstico o terapéutico de una intervención o un producto en los seres humanos. Entendida sólo en un sentido puramente científico-técnico, verdad equivale a verificar o rechazar una hipótesis, construida a partir de la observación de la realidad. Esto permite explicar coherentemente la realidad (teoría), predecir su comportamiento, controlarla y dominarla.

Desde tiempos inmemoriales la investigación y la experimentación en seres humanos han formado parte del desarrollo de la medicina. No obstante, por muchos siglos -más precisamente, desde Hipócrates hasta fines del siglo pasado- la investigación clínica se consideró sólo como "fortuita o casual", en la tesis clásica de que "todo acto médico realizado en seres humanos había de tener per se un carácter clínico (diagnóstico o terapéutico) y, por tanto, beneficente y sólo per accidens un carácter investigativo". De allí que únicamente era aceptado que se realizara en cadáveres, animales y condenados a muerte (seres humanos que "ya eran cadáveres y podían ser redimidos por su colaboración con la ciencia") En esta larga etapa, primó absolutamente el principio ético de la beneficencia.

Ya a mediados del siglo pasado y con mayor claridad a comienzos de este siglo, con precursores tales como Claude Bernard y, más tempranamente aún, Williams Beaumont, se fue estableciendo una forma muy diferente de ver la investigación clínica. Hasta entonces se afirmaba que nada que no fuera clínico (diagnóstico o terapéutico) podía justificarse como experimental, desde ese momento -que coincide con la crisis del conocimiento empírico y el mayor desarrollo del aprendizaje sistematizado en las ciencias de la salud- se comienza a señalar que solamente lo experimentado, lo "validado", tiene aplicación clínica. Por lo tanto "la validación o investigación en seres humanos tiene que ser posible per se y no sólo per accidents" (Diego Gracia) En este período primó el principio de la autonomía, tanto de las personas que deben aceptar la investigación como sujetos de ella, como de los investigadores, que deben tener libertad para experimentar, ya que hasta entonces se creía cerradamente en la "pureza" de las ciencias y los científicos (lo que debían atenerse a los hechos y no a las cuestiones de valor)

La historia de la investigación con seres humanos está plagada de acontecimientos violatorios de los derechos individuales. En Inglaterra, el cirujano inglés Charles Maitland inoculó viruela (1721) a seis prisioneros a cambio de una promesa de libertad.

En Alemania, hacia 1900 varios estudios se hacían inoculando enfermedades venéreas no curables en individuos inconscientes de ese hecho: se transplantaba cáncer, se exponía a sujetos a la tifoidea (a veces inyectándola), se manipulaban cerebros de mujeres con convulsiones y existieron numerosos

casos de investigaciones en recién nacidos, embarazadas, pacientes quirúrgicos, subnormales, locos y moribundos.

Durante la Segunda Guerra Mundial, en Dachau (Alemania), bajo la responsabilidad del Dr. Sigmund Rascher los nazis hicieron experimentos variados entre agosto de 1942 y mayo de 1943. Se estudiaba, por ejemplo, la resistencia del cuerpo humano al frío y se registraba la temperatura del cuerpo de los reclusos que eran introducidos en agua helada al cabo de distintos plazos de tiempo, hasta que finalmente se constataba el momento de la muerte. Debido a esto, en el famoso juicio de Nuremberg fueron juzgados 23 médicos, acusados de haber realizado inhumanas y crueles experiencias con seres humanos. De estos 23, 16 fueron declarados culpables y siete fueron condenados a muerte. En EE.UU. un cirujano de Michigan, William Beaumont, mantuvo abierta durante tres años una herida de bala en el estómago de un enfermo para observar cómo funcionaba su aparato digestivo, con la colaboración del enfermo. Beaumont creía que no podía perder la ocasión "única" que se le presentaba: "Me sentía como un humilde investigador de la verdad, un simple experimentador", decía. Y esta experimentación fue considerada por algunos como uno de los grandes éxitos de la medicina norteamericana en el siglo XIX. Un estudio sobre sífilis en el pueblo de Tuskegee (Alabama) entre 1932 y 1972, consistió en una "campaña gratuita" lanzada por el Servicio Nacional de Salud y de Asistencia, en la que se seleccionaron 400 personas de raza negra infectadas con sífilis para comparar la evolución natural de la enfermedad con 200 individuos sanos. Se les daba arsénico y bismuto, que era el tratamiento de la época, y se los estudió a lo largo de varios años. Cuando empezaron a existir los antibióticos, no se les

informó de este nuevo tratamiento. En 1955 había muerto un tercio de los sujetos originalmente seleccionados (a los familiares se les daba \$50 para el entierro) y en 1972 murió el último de los afectados. La Universidad de Vanberbilt (Tennessee, EE.UU.) Llevó a cabo investigaciones con radiaciones a mujeres pobres embarazadas, a las que se les daban dosis 30 veces superiores a las consideradas inocuas. Se relata también que en el Hospital de la Universidad de Chicago entre septiembre de 1950 y noviembre de 1952 se investigó con más de 1.000 mujeres distribuidas en dos grupos al azar. Se les dio, sin consentimiento, el dietilestilbestrol para evitar pérdidas de embarazo. Veinte años después los niños empezaron a tener tasas inusuales de cáncer, motivo por el cual salió a la luz la existencia de esta investigación. Por otra parte en el período de 1950 a 1970 en la escuela de Willowbrook se inoculó la hepatitis a retardados mentales; y en la década del 60 a judíos del Jewish Chronic Disease Hospitase les inocularon células cancerosas. En las cárceles de Oregon y Washington se contrataron en 1963 a 131 presos para someterlos -por 200 dólares a cada uno- a una radiación de 600 roentgen en los genitales (la máxima radiación anual permitida es de 6). En San Antonio (Texas) se investigó con anticonceptivos en mujeres mejicanas (1971); mujeres con múltiples embarazos previos, eran distribuidas al azar y mientras a algunas se les administraba anticonceptivos orales, a otras se les daba un placebo. Evidentemente, de las 76, 11 quedaron embarazadas, 10 de ellas eran las que habían recibido el placebo.

Tampoco Japón se quedó atrás en esta forma de proceder. En Manchuria durante la Segunda Guerra Mundial, se experimentó bárbaramente con prisioneros chinos. Entre 1930 y 1945 la Unidad 731 estaba localizada cerca de

Harkin. Al menos 3.000 personas se mataron. Algunos murieron como consecuencia de las investigaciones. Otros fueron ejecutados cuando quedaron tan débiles que no podían continuar. En la Unidad 731 y en otros tantos puntos se hicieron tests con insectos, y todo tipo de gérmenes. Se probaba la resistencia humana al botulismo, ántrax, brucelosis, cólera, disentería, fiebre hemorrágica, sífilis, etcétera. También la resistencia a los rayos X y al congelamiento, etcétera. El ejército norteamericano sabía que esto se estaba haciendo y antes de entrar en conflicto con Japón fueron cómplices, porque consideraban que estaban aportando grandes conocimientos para la humanidad.

Como resultado de todas estas atrocidades cometidas contra los seres humanos sometidos a experimentación, se llega, en 1947, al Código de Nuremberg, el primer Código Internacional de Ética para la investigación en seres humanos. De esta forma se inicia formalmente a la ética de la investigación en seres humanos, orientada a impedir toda repetición -por parte de los médicos y los investigadores en general- de violaciones a los derechos y al bienestar de las personas.

El Código de Nuremberg es el documento básico de la ética médica de nuestra época, con un decálogo de reglas que deben cumplirse para experimentar en seres humanos y que pueden agruparse bajo tres conceptos fundamentales:

- a) El sujeto de experimentación debe dar un consentimiento voluntario y debe conservar su libertad y poder de autoconservación permanentemente.
- b) El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte.

c) El investigador debe ser calificado, para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro.

Al año siguiente de Nuremberg, en Ginebra se estableció la Promesa del Médico, como una versión moderna del juramento hipocrático, incluyendo "el máximo de respeto por la vida humana" entre sus acápites principales. Ambos textos parecieron ser una sólida respuesta que dio la misma comunidad científica a los dramáticos sucesos vividos durante la segunda guerra mundial.

Sin embargo, estas Declaraciones Internacionales no bastaron para cautelar por los derechos de las personas en el marco de la investigación clínica, por el mero mecanismo de la autorregulación de los médicos y la humanidad se vio forzada a establecer nuevas y mejores herramientas de control. De este esfuerzo surgieron:

🚩 Declaración de Helsinki (1964): Esta Declaración, con sus modificaciones posteriores, constituyó el cuerpo básico de principios que fueron incorporados desde entonces a las numerosas Normas de Investigación que han surgido en los diferentes ámbitos de la investigación biomédica, con particularidades definidas por las realidades locales de los países donde son aplicadas o de las áreas científicas involucradas en la investigación

🚩 Informe de Belmont (1978): Este Informe propuso como principios fundamentales en la investigación en seres humanos: el respeto a las personas, el principio de beneficencia y el de justicia. Las aplicaciones prácticas son el consentimiento informado, el balance entre beneficios y riesgos y la selección equitativa de los sujetos de experimentación

- 🇺🇸 Código de Reglamentos Federales de EE.UU. (también llamado *Regla Común (The Common Rule)* (1980)
- 🇺🇸 Pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Science, CIOMS) (1982)
- 🇺🇸 Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonization, ICH)(1997)
- 🇺🇸 Comité Asesor Nacional de Bioética (National Bioethics Advisory Committee, NBAC) EUA (1997)

A fines de 1997, la 29ª Asamblea General de la UNESCO aprobó la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, en la que se enfatiza el respaldo a todas las Declaraciones anteriores y se establece la perentoria necesidad de mecanismos regulatorios y de control en los países para las investigaciones en seres humanos, dando especial importancia a la creación de redes de comités de ética independientes que deben velar por su cumplimiento.

Cuba esta reconocida por los organismos internacionales como uno de los países que más avance tiene en monitorización y regulación de la investigación clínica, pues cuenta en cada centro de investigación biomédica con un Comité de Ética de la Investigación Científica formado por expertos reconocidos, procedentes de diferentes instituciones, creándose un comité para cada ensayo clínico o comité Ad Hoc, el cual emite un dictamen de aprobación o no, o de aprobación con modificaciones, del protocolo que se somete a su consideración.

DESARROLLO

El vertiginoso avance que ha experimentado en los últimos cincuenta años la ciencia y la tecnología en el ámbito de la salud y en la práctica de la medicina obligan a replantear la forma en que debe enfrentarse ese progreso desde una perspectiva moral. Los anuncios que observamos en estos días para el próximo milenio, en ingeniería genética, en cáncer, en fertilización asistida, en aumento de la expectativa de vida, en implantes biológicos de microchips, en telemedicina, sólo por mencionar algunos, nos llevan a preguntarnos si está preparado en hombre de ciencia, el investigador, para considerar siempre - dentro de su ansia de conocimiento- el necesario resguardo por los derechos de las personas que serán sujetos de la aplicación de dichos avances científicos.

No cabe dudas que debe estimularse el desarrollo de la tecnología biomédica a través de investigación científica de buen nivel, pero al mismo tiempo debe evitarse los posibles excesos derivados de la metodología que necesariamente debe utilizarse para que los resultados sean válidos.

En efecto, como sabemos, el método científico habitual en investigación clínica comienza con la elaboración de hipótesis, que luego se someten a pruebas de laboratorio y con animales experimentales. Por último, para que las conclusiones sean clínicamente útiles, los ensayos clínicos deben realizarse en seres humanos. Por lo tanto, ese tipo de investigación, aunque sea diseñada con el máximo cuidado, supone riesgo para las personas. De acuerdo a lo señalado por la OMS: "dicho riesgo se justifica no porque signifique un beneficio personal para el investigador o la institución investigadora, sino más

bien porque se beneficiará a las personas participantes, y por su posible contribución al conocimiento humano, al alivio del sufrimiento o a la prolongación de la vida".

El respeto a las personas (principio de autonomía), la búsqueda del bien (principios de beneficencia y no-maleficencia) y la justicia, son los principios que guían la preparación prolija de protocolos para estudios científicos. En circunstancias diversas pueden expresarse de manera diferente y también ponderarse en forma distinta desde el punto de vista moral, y su aplicación puede dar lugar a decisiones o cursos de acción diferentes. Esta trilogía fue la definida en el Belmont Report y luego se ha visto que es aplicable no sólo a la investigación sino también a la toma de decisiones racionales en la clínica misma.

El objetivo principal de una investigación clínica es generar conocimiento generalizable, que sirva para mejorar la salud y el bienestar y/o aumentar la comprensión de la biología humana. Los sujetos que participan son sólo un medio para asegurar tal conocimiento, en consecuencia, en toda investigación clínica existe el potencial de explotación, al colocar a los sujetos de la investigación en una situación de riesgo de ser perjudicados en aras del bien de otros.

Los requisitos éticos para la investigación clínica están dirigidos a reducir al mínimo la posibilidad de explotación, con el fin de asegurar que los sujetos de investigación no sean sólo usados, sino tratados con respeto mientras contribuyen al bien social.

Existen siete requisitos que proporcionan un marco sistemático y racional para determinar si una investigación clínica es ética, estos requisitos están hechos para guiar el desarrollo y la ejecución de los protocolos y su revisión, a saber:

Valor: Para ser ética, la investigación clínica debe tener valor, es decir, importancia social, científica o clínica. Conducir a mejoras de la salud o el bienestar de la población, o generar información importante acerca de la estructura o función de los sistemas biológicos humanos. El valor social o científico debe ser un requisito ético de cualquier investigación por dos razones: Primero, por el uso responsable de recursos limitados. (La investigación clínica no debe consumir recursos limitados sin producir resultados valiosos), segundo, porque debe evitar la explotación (no exponer los sujetos de la investigación a riesgos sin la posibilidad de algún beneficio personal o social).

Validez Científica: Incluso una investigación valiosa puede ser mal diseñada o realizada: la mala ciencia no es ética. Los malos métodos de investigación invalidan sus resultados.

Para que un protocolo de investigación clínica sea ético la metodología debe ser válida y prácticamente realizable, o sea, la investigación debe tener un objetivo científico claro, estar diseñada usando principios, métodos y prácticas de efecto seguro aceptados, tener poder suficiente para probar el objetivo, un plan de análisis de datos verosímil y debe poder llevarse a cabo.

Sin Validez el estudio no puede generar ningún conocimiento, producir beneficio alguno o justificar el imponer cualquier tipo de riesgo o daño a las personas.

Selección Equitativa del sujeto: Se deben seleccionar grupos específicos de sujetos por razones relacionadas con las interrogantes científicas incluidas en la investigación. Una selección equitativa requiere que a todos los grupos se les ofrezca la oportunidad de participar en la investigación, a menos que existieran razones científicas o de riesgo que restringiesen su elegibilidad.

La selección es equitativa sólo cuando aquellos que se reclutan como sujetos están en condiciones de beneficiarse si la investigación proporciona un resultado positivo (ej. Nuevo tratamiento).

La selección de sujetos debe estar diseñada para reducir al mínimo los riesgos para los sujetos a la vez que se maximizan los beneficios sociales y científicos de los resultados de la investigación.

Proporción favorable de riesgo-beneficio. La investigación clínica puede justificarse sólo cuando:

- ✓ Los riesgos potenciales a los sujetos individuales se minimizan.
- ✓ Los beneficios potenciales a los sujetos individuales o a la sociedad se maximizan.
- ✓ Los beneficios potenciales son proporcionales o exceden a los riesgos asumidos.

Evaluación Independiente. La investigación clínica debe ser revisada por peritos apropiados que no estén afiliados al estudio y que tengan autoridad para aprobar, enmendar o, en casos extremos, cancelar la investigación. Esto se realiza mediante el accionar de los Comités de Ética de cada centro de investigaciones. Los miembros de estos comités deben tener formación en investigación y epidemiología, algunos de los miembros deben poseer elevada calificación científica, de manera tal que puedan evaluar no sólo aspectos

éticos del estudio sino también las bases científicas del diseño de la investigación. Esto garantiza además el adecuado balance entre las categorías de los investigadores y de los revisores. Debe existir para algunos estudios en particular, una representación de la comunidad que pueda tener criterios sobre los valores morales y culturales que deben ser respetados. En general la composición de estos comités debe ser multidisciplinaria. Los miembros deben cambiar periódicamente de manera tal que no se conviertan en personas de “influencia”, frente al resto de los investigadores

Mediante esta revisión se minimiza el impacto de los posibles conflictos de intereses y en ella descansa la responsabilidad social de la integridad de la investigación.

Consentimiento Informado. Es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado.

Los requisitos específicos del consentimiento informado incluyen

- ✓ La provisión de información sobre la finalidad, los riesgos, los beneficios y las alternativas a la investigación,
- ✓ Una debida comprensión por parte del sujeto de esta información y de su propia situación clínica,
- ✓ La toma de una decisión libre no forzada sobre si participar o no.

El consentimiento informado es el procedimiento formal para aplicar el principio de autonomía.

Una de las excepciones al consentimiento informado en la investigación clínica es la disminución del sensorio o de la conciencia o la ausencia del juicio, que podría ser aplicable a quienes presentan cuadros demenciales avanzados o de

tipo psicótico, a los deficientes mentales y a los niños (aunque en éstos últimos se ha desarrollado el concepto de "menor maduro" que les otorga desde cierta edad el derecho a opinar y decidir). La determinación de incompetencia debe hacerse antes de la inclusión de la persona en el protocolo de estudio, por profesionales ajenos al mismo y con la debida notificación judicial que determine su interdicción y el nombramiento de un tutor legal que puede tomar la decisión por él. Nótese que estamos hablando de capacidad o incapacidad mental para decidir la participación en un estudio clínico, no para una intervención terapéutica, en la que indudablemente existen otros factores a considerar en las excepciones al consentimiento informado.

Para efectos prácticos, las personas con capacidad de juicio disminuido, ya sea por su edad o por su capacidad mental disminuida al grado de no ser capaz de tomar decisiones por si mismo, deben ser incluidos dentro de los grupos vulnerables.

La vulnerabilidad se refiere a la acentuada incapacidad de una persona de proteger sus propios intereses debido a impedimentos tales como su imposibilidad para dar un consentimiento informado, no poder recurrir a otra forma de obtener atención médica o de satisfacer otras necesidades costosas, o ser un miembro de nivel inferior o subordinado de un grupo jerárquico. Se deben establecer disposiciones especiales para la protección de los derechos y el bienestar de estas personas, con una supervisión muy estrecha de su cumplimiento por parte de los Comités de Ética que han de evaluar los protocolos y seguir el desarrollo de las investigaciones

Respeto a los sujetos inscritos. El respeto a los sujetos inscritos implica: Permitir al sujeto cambiar de opinión y a retirarse sin sanción, respetar su privacidad administrando la información de acuerdo con reglas de confidencialidad e informar al sujeto los datos nuevos y cualquier nueva información acerca de los riesgos y beneficios de las intervenciones utilizadas durante el transcurso de la investigación clínica, así como debe existir un mecanismo para informar a los sujetos de los resultados y lo que se aprendió de la investigación.

El bienestar del sujeto debe vigilarse cuidadosamente a lo largo de su participación en la investigación, por si experimenta reacciones adversas o suceden eventos adversos a fin de proporcionarle un tratamiento apropiado y si es necesario retirarlo del estudio.

El respeto a las personas que participan en una investigación clínica incorpora al menos dos consideraciones éticas fundamentales:

- El respeto a la autonomía, que exige que a quienes tienen la capacidad de considerar detenidamente el pro y el contra de sus decisiones se les debe tratar con el debido respeto por su capacidad de autodeterminación, y
- La protección de las personas con autonomía menoscabado o disminuida, que exige que quienes sean dependientes o vulnerables reciban resguardo contra el daño o el abuso

Los ensayos clínicos en seres humanos deben respetar fundamentalmente el principio de autonomía de la persona humana, a través de la aplicación del consentimiento basado en una amplia y profunda información referente a su

participación en la investigación, considerando su capacidad y respetando los grupos vulnerables.

El principio de la autonomía se basa en el fundamento de que el sujeto tiene la capacidad de darse a sí mismo su actuar como persona, es decir, determinar su propia norma. En forma autónoma tiene la libertad de elegir, aplicando su propio razonamiento y -de acuerdo al análisis de los aspectos positivos y negativos- determinar cual será su conducta frente a una determinada situación.

La autonomía es, operativamente, un acto de elección que debe reunir tres condiciones: intencionalidad, conocimiento y ausencia de control externo.

- La intencionalidad se tiene o no se tiene, no tiene grados; existe cuando es querida o deseada de acuerdo a un plan, constituyendo actos deseados.

- El conocimiento se refiere al grado de entendimiento o comprensión de la acción, cuando se entiende su naturaleza y se prevén sus consecuencias. La comprensión debe ser adecuada y completa.

- La ausencia de control externo puede verse afectada por la coerción, la manipulación y la persuasión.

- La coerción se refiere a la influencia intencional y efectiva en una persona bajo amenaza de provocación de daños indeseados y evitables.

- La manipulación es la influencia "intencional y efectiva de una persona por medios no coercitivos, alterando sus elecciones reales.

- La persuasión es la influencia intencional de inducir a aceptar libremente creencias, actitudes y/o valores del persuasor.

En síntesis, respetar la autonomía significa dar valor a las consideraciones y opciones de las personas autónomas, y abstenerse a la vez de poner obstáculos a sus acciones, a no ser que éstas sean claramente perjudiciales para los demás (por la primariedad de los principios de no-maleficencia y justicia).

CONCLUSIONES

- 1- La ética médica emerge prácticamente con el surgimiento del médico, pero al igual que la medicina, como ciencia que no se mantiene estática, se desarrolla a la par de esta. Los principios éticos que regían la conducta médica en la antigüedad solo contemplaban el actuar médico frente a sus pacientes, ya en nuestros días la ética rige la investigación médica y todas sus aplicaciones
- 2- La investigación clínica debe cumplir con todos los requisitos éticos necesarios, so pena de caer en abuso, explotación, marginación y otras formas de violación de los derechos humanos e individuales de los pacientes, además deben ser fiscalizados por los Comités de Ética nacionales o de la institución donde se realiza el estudio.
- 3- Las investigaciones científicas realizadas en nuestros hospitales demuestran que pueden llegar a ser valiosas, haciendo aportes novedosos a la ciencia incluso mundialmente cuando se hacen basados en los principios de la bioética y supervisado por los consejos científicos que velan de la seriedad de los trabajos haciendo cumplir las normas de metodología de la investigación y ética médica en la investigación científica. Repercuten en la economía y la sociedad, favoreciendo el ahorro económico y causando bienestar a los pacientes y familiares.

RECOMENDACIONES

Recomendamos a todo el personal que se dedica a las investigaciones médicas, antes de seguir adelante, hacer una reflexión ética del problema científico que se pretende resolver, así se garantizan sólidos resultados de la investigación, no agredir ni devaluar la naturaleza del ser humano y como principal resultado hacer el bien.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Lloréns Figueroa JA, El juicio ético en la práctica médica. Rev Cubana Med 36(1): 7-10, 1997.
- 2- Valdivieso Dávila A, Ética e investigación clínica. Boletín Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.1998;27:27-33
- 3- Ricoy JR. Ética y política científica. Artículo especial. Med Clín 1992; 98(11):35-8.
- 4- Bankowski Z. Ética y salud. Salud Mundial 1999; 2-6.
- 5- Scholle S. Introducción. En: Bioética, temas y perspectivas. Washington, DC: OPS; OMS; 1990. p. IX-XII. (Publicación Científica; No. 527).
- 6- Sass HM. La Bioética: Fundamentos filosóficos y aplicación. Washington, DC: OPS; OMS; 1990. p. 18-24. (Publicación Científica; No. 527).
- 7- González PU. Ubicación de la ética, la bioética y la ética médica en el campo del conocimiento. Rev Cubana Salud Pública 2002;28(3). Disponible en: <http://bvs.%20sld.cu/revistas/spu>
- 8- Sámano GAF. El médico ante la sociedad. Seminario: El ejercicio actual de la medicina. División de estudios de postgrado e investigación. Facultad de Medicina UNAM. México, D. F.
- 9- Marco histórico, social y asistencial de la medicina. Tomado de Cirugest 5 - 12 – 2003. [http:// medicina.umh.es/](http://medicina.umh.es/)
- 10-Toralbi RF, Filosofía de la medicina. Ediciones MAFRE MEDICINA, Barcelona España. 2001: 116 – 130
- 11-García PE.Relación médico paciente.Seminario: El ejercicio actual de la medicina

División de estudios de postgrado e investigación. Facultad de Medicina UNAM. México, D. F.

- 12-Galán CJC. La responsabilidad médica y el consentimiento informado. *Rev Med Uruguay* 1999; 15: 5 -12
- 13-Rivero SO. Secreto profesional y consentimiento informado. *CONAMED* 1998; 3 (2): 8 -9
- 14-Beecher HK. *Research and the Individual: Human Studies*. Boston: Little Brown, 1970.
- 15-Howard-Jones N. Human experimentation in historical and ethical perspectives. In: Council for International Organizations of Medical Sciences. *Human Experimentation and medical ethics*. Ginebra: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1982: 453-95.
- 16-Pappworth MH. *Human Guinea Pigs*. Boston: Beacon, 1968.
- 17-Gracia D. Investigación clínica. In: *Profesión Médica: investigación y justicia sanitaria*. Santa Fe de Bogotá: Buho, 1998: 105.
- 18- Gafo J. La experimentación humana. In: Gafo J. *Ética y Legislación en Enfermería*. Madrid: Universita, 1994: 207-31.
- 19-Gafo J. Experimentación con seres humanos, Conferencia pronunciada en la Universidad Católica del Uruguay el 15 de mayo de 1989. Transcripción de la grabación magnetofónica disponible en el Centro de Documentación de Ética de la Universidad Católica del Uruguay. Montevideo: UCUDAL, 1989.
- 20-Beaumont W. *Experiments and observations on the gastric juice and the Physiology of Digestion*. Plattsburg: FP Allen, 1833.
- 21-Caplan AC. Twenty years after: The Legacy of the Tuskegee Syphilis study. *When Evil Intrudes Hasting Center Report* 1992; 22: 6-15.
- 22-Beecher HK. Ethics and clinical Research. *N Engl J Med* 1966; 274: 1354-60.
- 23-Grodin MA, Glantz LH. *Children as research subjects, science, ethics & law*. New York: Oxford University, 1994: 23.
- 24-Gracia D. Investigación clínica. In: *Profesión Médica: investigación y justicia sanitaria*. Santa Fe de Bogotá: Buho, 1998: 77-110.
- 25-Kieffer GH. Experimentación humana. In: Kieffer GH. *Bioética*, Madrid: Alhambra, 1983: 261-89.

- 26- Calvo JM. Hiroshima en el Oeste, Bogotá: Diario Ocho Columnas del 25 febrero de 1994: 4.
- 27-Levine RJ. Experimentación Humana. Curso de Extensión Iberoamericana de Bioética. Conferencia del 29 de mayo de 1992. Washington: Kennedy Institute of Ethics, 1992.
- 28-Reich W. Artículo "Research: history". In: Encyclopedia of Bioethics. New York: Wilkins, 1995 (vol.4).
- 29-Spece RG, Shimm DS, Buchanan AE. Conflicts of Interest in Clinical Practice and research. New York: Oxford University, 1996.
- 30-Cheney D. Ethical issues in Research. Frederick: University Publishing Group, 1993.
- 31-Council for International Organizations of Medical Sciences. Pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos. Ginebra: CIOMS, 1993: 12.
- 32-Council for International Organizations of Medical Sciences. Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos, Ginebra: CIOMS, 1991.
- 33-Asociación Mundial de Médicos/Asamblea Médica Mundial. Declaración de Helsinki. In: La ética médica. Normas, códigos y declaraciones internacionales (2a. ed). Montevideo: SMU, 1989: 27-34.
- 34- Council for International Organizations of Medical Sciences. Proposed International Guidelines for biomedical research involving human subjects. In: Council for International Organizations of Medical Sciences. Human experimentation and medical ethics (XV CIOMS Round Table Conference). Ginebra: CIOMS, 1982.
- 35-McGillicuddy JE. Prospective randomized comparison of the Shouldice and Lichtenstein hernia repair procedures. Arch Surg 1998; 133(9):974-8.
- 36-Kingsnorth AN, Porter CS, Bennett DH, Walker AJ, Hyland ME, Sodergren S. Lichtenstein patch or Perfix plug and patch in inguinal hernia: a prospective double blind randomized controlled trial of short term outcome. Surgery 2004; 127(3):276-83.
- 37-Johanet H, Sorrentino J, Bellouard A, Benchetrid S. Time off of work after inguinal hernia repair. Results of a multicenter prospective study. Ann Chir 2004;53(4):297-301.

- 38-Moore FD: Ethical Problems Special to Surgery. Arch Surg 2000; 135: 14 - 6
- 39-Mechanic D, Schlesinger M: Impact of Managed Care on Patients Trust. Jama 1996; 275: 1693 – 7