

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"

INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS

Dr. Plácido Pedroso Flaquet¹

RESUMEN

Motivados por el impetuoso y eficaz avance alcanzado por nuestro país en los últimos años en el desarrollo científico, se realizó una revisión bibliográfica sobre los antecedentes y aspectos fundamentales de la investigación biomédica en seres humanos. Se expusieron los requisitos que deben observar los investigadores para realizar estudios que incluyan la participación de diferentes grupos poblacionales de voluntarios. El autor comentó sobre su experiencia en la aplicación de estos requisitos en los ensayos clínicos.

DeCS: INVESTIGACION/métodos; PERSONAS, ENSAYOS CLINICOS/métodos.

INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS

En los últimos años, gracias a la atención esmerada, permanente y priorizada de la salud por parte del Estado, nuestro país ha presentado un impetuoso y eficaz avance en el desarrollo científico. Entre los ejemplos más significativos se encuentra la creación de múltiples instituciones de alto nivel, como el Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC); el Centro Nacional de Biopreparados (CNB); el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) y el Instituto Finlay de Sueros y Vacunas, en los cuales se han obtenido múltiples e importantes resultados científico-técnicos.

Uno de los campos en los que se han obtenido logros significativos es el de la investigación biomédica en seres humanos, por ello, decidimos realizar un trabajo que aborde algunos elementos fundamentales sobre un tema tan delicado y que suscita gran debate, suspicacia y tantas dudas y discusiones.

El interés por este campo se fundamenta en el legítimo deseo de curar una enfermedad, o, al menos, de limitar su propagación. Los avances en el campo de la medicina dependen por una parte, del conocimiento de los procesos fisiopatológicos, pero también es importante que algunos de estos adelantos se sometan a prueba en seres humanos, que serán sus beneficiarios finales.¹

La medicina, como toda ciencia, necesita de la investigación, pues sólo así se

¹ Especialista de II Grado en Epidemiología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

puede asegurar su avance en el conocimiento de la salud y de los procesos patológicos del ser humano.

El campo de la investigación médica es amplio y comprende desde experimentación bioquímica y biofísica hasta investigaciones sobre el comportamiento humano y de la sociedad. No todas las investigaciones en medicina tienen objetivos terapéuticos, pues muchas son en ciencias básicas y sólo buscan conocer fenómenos de la fisiología o la patología.

El problema ético que plantea la investigación en la rama de la medicina es por la necesidad de experimentar en seres humanos y por esto, violentar sus derechos; de ahí que la ética debe normalizar sus actividades. La ciencia puede volverse contra la humanidad y es el investigador quien debe darle su sentido u orientación.

La historia de la medicina muestra cómo su avance ha producido mucho dolor y muerte. Para poder conocer fenómenos que ahora nos parecen obvios se ha debido experimentar a costa de muchas vidas y sufrimiento humano. Esto no ha sido en vano, pues la medicina ayuda todos los días más a mitigar el sufrimiento y hacer más plena la vida humana.

El paciente sabe a veces que su dolor evitará el de otros y por ello lo acepta, no obstante, hay que tener claro que su beneficio es lo primero en toda investigación médica. No puede hacerse una experimentación en medicina si el fin es solamente el avance de la ciencia o el beneficio del investigador y no el bien del paciente.

Una etapa terriblemente triste fue la vivida por la medicina bajo el régimen nazi, cuando se cometieron atroces crímenes y se sacrificaron miles de personas en aras de una investigación pseudocientífica. Se usaron enfermos mentales como animales de experimentación, se asesinaron niños deformes, se hicieron esterilizaciones en masa, se inyectó suero en los ojos de niños para observar los cambios de color, se unió mellizos

para ver si se comportaban como siameses.²

Todo esto demuestra cómo la ciencia es arma terriblemente peligrosa si no está regida por los principios éticos. Para que estas atrocidades no se volvieran a cometer se escribió el Código de Nuremberg, el cual contiene normas sobre investigación médica, entre las cuales está la de no permitir ningún experimento donde *a priori* se presume que habrá muerte o injuria del sujeto.³

El médico puede entrar en conflicto de valores cuando hace investigación ya que debe cumplir sus obligaciones como investigador y, al mismo tiempo, ser fiel al juramento médico. Debe buscar el bien del paciente, pero en investigación a veces el tratamiento no es el más adecuado. Es raro que los beneficios y perjuicios para el paciente estén en igualdad de condiciones, sin que la balanza se incline hacia un lado. Si para un trabajo de investigación se exigiera esa igualdad, no sería posible investigar.

INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN DIFERENTES ÁREAS GEOGRÁFICAS

Hace algún tiempo, la mayor parte de las investigaciones médicas en seres humanos se realizaba en los países desarrollados, por ser estos los que contaban con los medios económicos y tecnológicos necesarios. Con el paso del tiempo, esta situación se ha venido modificando y este tipo de estudios es cada día más común en los países en desarrollo. A menudo, estas investigaciones son efectuadas por especialistas provenientes de naciones desarrolladas; son varias las razones que explican este fenómeno:

- En primer lugar, algunos problemas de salud son propios de ciertas regiones y para conocerlos hay que analizar las circunstancias del medio en el que se producen.

- En segundo lugar, la investigación biomédica en países en desarrollo permite disminuir los costos y, a veces, eludir los reglamentos y requisitos demasiado complicados en los países de origen de los investigadores.

En muchas naciones del Tercer Mundo todavía no se han expedido las normas jurídicas que establecen la vigilancia ética de proyectos de investigación biomédica en seres humanos. En algunos lugares sí existen tales normas, pero las personas que por su profesión deberían asumir la labor de vigilancia no son debidamente identificadas o no cuentan con la preparación adecuada.

Desde una perspectiva multicultural, el creciente número de investigaciones biomédicas en seres humanos efectuado en países en desarrollo por investigadores procedentes de naciones desarrolladas plantea problemas éticos delicados.

En principio, los aspectos éticos relacionados con la investigación en personas son los mismos en cualquier lugar del mundo, no obstante, su aplicación uniforme en ámbitos diversos resulta extremadamente difícil; aún así, no se justifica que un investigador proveniente de un país desarrollado aplique normas éticas diferentes cuando realiza investigaciones en un país en desarrollo ya que es necesario reconocer que, en principio, debe respetar las mismas pautas éticas que respetaría en su país.

ANTECEDENTES DE LAS REGULACIONES DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS

La expedición de normas que regulen la investigación biomédica en seres humanos es un proceso largo y penoso. Se han hecho muchos esfuerzos para elaborar pau-

tas sobre investigación médica en este sentido.

Ejemplos concretos, en el ámbito internacional, son el Código de Nuremberg, que data de 1949; la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y enmendada en 1975, 1983, 1989 y 1996; y las Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica, relacionadas con seres humanos, propuestas en 1982 por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (COICM) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{4,5} Estos documentos han ayudado a delinear los principios de ética más pertinentes a la investigación biomédica en seres humanos.

COMENTARIOS SOBRE PRINCIPIOS QUE RIGEN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS

Los comentarios de los principios que se exponen a continuación no ofrecen de ninguna manera reglas específicas para resolver problemas concretos relacionados con la investigación en seres humanos, más bien, proporcionan un marco de referencia para alcanzar soluciones coherentes y razonadas a problemas específicos de índole ética.⁵

Ante todo, deben tenerse en cuenta los 3 principios fundamentales de la ética natural:

- Todo ser humano es autónomo, inviolable.
- Todos los seres humanos tienen iguales derechos.
- Ningún ser humano tiene derecho a hacer daño a otro sin necesidad.

El beneficio de la humanidad en general, y menos el de la ciencia no puede anteponerse al beneficio del individuo. Aunque para algunos resulte contradictorio, es necesario tener bien presente que el beneficio de

la humanidad en general y mucho menos el de la ciencia, puede anteponerse al beneficio del individuo. Hay crímenes que pueden cometerse en nombre del futuro con perjuicio de los que vivimos en el presente.

El beneficio de la investigación debe ser mayor que los riesgos de daño que sean probables en su desarrollo, para ello es necesario que el investigador haga un análisis objetivo sobre este balance y si los perjuicios son mayores a los beneficios no es ético realizar la investigación.

Hay que salvaguardar durante la investigación no sólo la autonomía y la vida de los sujetos en los cuales se experimenta, sino también su integridad física, psíquica y social. No es infrecuente encontrar experimentaciones que violan este principio. Son muy citados el estudio Tuskegee, realizado en Alabama en 1930, en el cual se tomaron 397 pacientes de raza negra que padecían sífilis y se les dejó sin tratamiento durante 40 años para ver el progreso o historia natural de la enfermedad; el estudio Willowbrook, en el cual se inyectaron virus de hepatitis B a niños retardados mentales, y el estudio Brooklin en el cual, a pacientes ancianos, se les inyectó con células cancerosas vivas.⁶ Estos son ejemplos de científicos deshumanizados que tomaron la experimentación como un fin en sí mismo y violentaron los más elementales derechos del ser humano. *Kant* afirmaba que ningún ser humano puede ser tratado como un medio, sino como un fin.

Este principio es básico en ética natural y ejemplo de su aplicación está en el ensayo que recientemente realicé con niños impedidos físicos y mentales y en ancianos, a quienes aplicamos la vacuna contra la hepatitis B producida en Cuba por Ingeniería Genética y Biotecnología, pero a diferencia del estudio de Willowbrook, este inmunógeno ya se había probado anteriormente *in vitro*, en animales de laboratorio

y en personas adultas y ya había demostrado su alta eficacia y su baja reactogenicidad, y otra cosa muy importante, el fin era proteger a este tipo de personas que tienen un alto riesgo de padecer la enfermedad o sus complicaciones más frecuentes, como el cáncer del hígado, la cirrosis hepática y la hepatitis crónica, es decir que cumplimos el importante principio de tratar a nuestros pacientes como un fin y no como un medio. En ambos trabajos de experimentación se cumplió el respeto por las personas.

No es extremadamente difícil encontrar experimentaciones con seres humanos en las cuales no se haya obtenido el pleno e idóneo consentimiento del sujeto en el cual se realizó la investigación. Para que este consentimiento sea pleno e idóneo, deben reunirse 2 cualidades: que el sujeto tenga una información completa, clara y adecuada a su inteligencia y cultura y poseer capacidad de decisión, es decir, estar libre frente al experimentador sin dependencia física o psíquica. El paciente es una persona de por sí inferiorizada y su manipulación es fácil, lo cual no debe hacerse en una investigación. Siempre se debe pedir un consentimiento por escrito. Otros elementos importantes que se deben tener en cuenta para obtener el Consentimiento Informado (CI) son los siguientes:

- El investigador o la persona designada por el investigador debe dar al sujeto, o al representante legalmente aceptable del sujeto, el tiempo suficiente y la oportunidad de preguntar acerca de los detalles del ensayo para decidir si participa o no en él. Todas las cuestiones acerca del ensayo deben ser respondidas de forma satisfactoria para el sujeto o su representante.
- Previamente a la participación del sujeto en el ensayo, el formulario de CI debe ser firmado y fechado personalmente por

el sujeto o su representante legalmente aceptable y por la persona que llevó su discusión. Es importante agregar que si el sujeto o su representante legalmente aceptable son incapaces de leer, un testigo imparcial debe estar presente durante toda la discusión.

El CI debe incluir una serie de explicaciones, las más importantes son:

- Los propósitos y objetivos del estudio. Explicar que el ensayo supone investigación.
- El tratamiento y las probabilidades de asignación aleatoria.
- Todos los procedimientos a seguir, incluyendo los invasivos.
- Los riesgos e inconvenientes del mismo.
- La responsabilidad del sujeto y los investigadores. Los beneficios esperados.
- Los aspectos relacionados con la indemnización y/o tratamientos disponibles en caso de daños relacionados con el ensayo.
- Garantizar la confidencialidad de los datos del sujeto.
- Informar al sujeto en todo momento si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para su decisión de continuar participando en el estudio.

Nosotros, en nuestro equipo del Instituto de Medicina Tropical, acostumbramos a reunirnos personalmente con cada persona y explicarle exhaustivamente todo lo antes expuesto, darle un tiempo prudencial para que lo piense y, posteriormente, pedir por escrito el consentimiento del sujeto.

Experimentación en presos. Mucho se ha escrito si es ético experimentar en presos y personas de bajos recursos, se reconoce que en ellos pueden haber factores que les quiten la capacidad de elección libre. Puede hacerse experimentación con ellos, pero teniendo cuidado que su consen-

timiento no sea obligado por el miedo a una represión o por necesidades económicas, como ocurre en muchos países del Tercer Mundo. En Cuba, las personas que se someten a experimentaciones lo hacen sin la presión de represalias y tienen libertad de decidir su participación o no en las mismas.

Cuando se mezcla prestación de servicios con experimentación, debe explicarse claramente al paciente. No es ético cobrar al paciente costos de una investigación en la cual él participa, a menos que se le explique y él acepte libremente. La investigación puede o no favorecerlo y muchas veces los costos son elevados, no puede por ningún motivo condicionarse la atención del paciente a la obligación de participar en una investigación.

Cuando una persona participa en una investigación, tiene derecho a retirarse de ella en el momento que lo estime conveniente. Puede abandonar la investigación aunque haya dado su consentimiento idóneo por escrito y sean muchos los perjuicios económicos o de otra índole para la investigación. Por esto, el investigador debe estar lo más seguro posible de la estabilidad psicológica de los individuos comprometidos para correr los menores riesgos y no verse perjudicado con el abandono de la investigación por parte de sujetos.

La experimentación debe hacerse primero *in vitro* y en animales, antes que en seres humanos. La experimentación con animales ha planteado varios problemas desde el punto de vista ético, como son el violentar los derechos que tienen los animales y el de producir dolor evitable en unas criaturas sensibles.⁷

Se calcula que en un año 60 000 000 de animales son usados en el mundo para una u otra clase de investigación.⁸

En Suiza se votó un *referendum* para prohibir los animales de experimentación.⁹ Me es difícil entender que un país altamen-

te desarrollado haga esto. ¿Experimentarán primero en seres humanos?

No apoyo lo expresado por *Descartes* que considera a los animales como máquinas y no reconoce que el ser humano tenga la obligación ética de conservar y proteger todas las especies. El animal sufre de temor, hambre y dolor y las manifestaciones de esto son fácilmente reconocidas.

No deben usarse en la experimentación los animales si no es absolutamente necesario. Pienso que la experimentación debe hacerse primero *in vitro* y en animales después, antes que en seres humanos, ya que esta norma trata de disminuir los riesgos de producir daño a los semejantes. El ser humano no es el Rey de la creación, pero por su mayor evolución cerebral puede usar otras criaturas menos evolucionadas para mejorar su existencia. Esta es la ley de la vida. Debemos crear el menor dolor posible para poder vivir y mejorar la existencia, pero nadie puede vivir sin producir dolor en otros seres.

En los últimos años se ha emitido una serie de normas que están enmarcadas en lo que se denomina actualmente *buena práctica clínica*, que es una norma internacional de calidad científica y ética dirigida al diseño, realización, registro y redacción de informes de ensayos que implican la participación de sujetos humanos. El cumplimiento de esta norma asegura públicamente la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también asegura la credibilidad de los datos obtenidos en un ensayo clínico.¹⁰

Investigación en niños. Un aspecto de suma importancia que plantea un serio problema ético es la investigación biomédica en niños, por no poder estos dar un consentimiento idóneo.

Jonas Salk, en sus primeros ensayos con la vacuna decía: “Cuando uno inocula un niño con vacuna de polio, no duerme por 2

o 3 meses”. Él la probó en sí mismo, su esposa y sus hijos; con esto no salvó el problema, pero por lo menos quiso ser usado antes que usar a otros.

Cuando se investigue en niños se debe tener aún más cuidado que en los adultos para no violentar su autonomía que es independiente de la edad cronológica o mental. Los padres, es necesario repetirlo, no son los dueños del niño, sino sus guardianes y, por lo tanto, no pueden autorizar nada que viole sus derechos como seres humanos.

Algunos autores no consideran lícito investigar en niños, pero considero justo discrepar de esto, pues existen inmunógenos y fármacos que es imprescindible probarlos en niños, pues como es conocido, éstos responden terapéutica e inmunológicamente de forma diferente a los adultos, las dosis y los intervalos entre una y otra, son también diferentes a las de personas mayores. Considero que se debe experimentar en adultos y posteriormente en niños. Pienso que el problema radica en aplicar adecuadamente las normas éticas establecidas y ya comentadas en este trabajo.

En Cuba se realizan investigaciones en niños, pero según los postulados científicos y éticos preconizados por la Organización Mundial de la Salud, y contenidos en la Declaración de Helsinki y en las *Buenas Prácticas Clínicas*.¹¹

Experimentación clínica con controles tomados al azar. Desde que el *Dr. Gold*, en 1937, hizo el primer estudio con controles tomados al azar, este método de investigar ha planteado serias interrogantes éticas.

Para algunos, la experimentación con estos controles viola el derecho que tiene el paciente a que el médico le dé lo mejor para su salud y bienestar. En este caso, al paciente no se le proporciona el tratamiento reconocido como eficaz y en cambio se le da un tratamiento inocuo o de no conocidos efectos terapéuticos.¹²

Es necesario reconocer que este tipo de investigación es útil y necesaria para el progreso de la medicina. El juicio clínico ha servido para el avance de la medicina, pero bien sabemos que falla frecuentemente.

La experimentación clínica con controles tomados al azar compara un tratamiento experimental con otro alterno o no tratamiento, con el fin de obtener unos resultados atribuibles sólo al tratamiento experimental. Esto se hace para dar objetividad a la investigación y excluir conceptos preconcebidos del investigador o del paciente.¹³

La experimentación con este tipo de controles puede hacerse de forma ética si es con un tratamiento cuya efectividad no tiene una evidencia científica válida. Si se cumple este requisito, el médico no viola la obligación de dar lo mejor a su paciente, pues, si no tiene evidencia científica de la eficacia de una terapia, puede darle el tratamiento experimental. Tampoco viola la ética el médico que haga una investigación con controles al azar para un tratamiento establecido, pero sin estar comprobada científicamente su efectividad.¹⁴

Hay estudios con controles tomados al azar que han suscitado famosos debates, como por ejemplo el de un programa de diabetes de un grupo universitario en el cual los que recibieron tolbutamida presentaron más alta mortalidad que el grupo placebo.¹⁵

Es fácil encontrar en la literatura médica investigaciones que usan la metodología de controles al azar con serias fallas desde el punto de vista ético.

El investigador a veces pierde el sentido de la realidad y viola los derechos del paciente: se publicó un trabajo sobre detección y seguimiento de pacientes hipertensos; a un grupo se le hizo control de su hipertensión, al otro no solo se le dejó sin control, sino que no se le recomendó hacer-

lo.¹⁶ Así como ésta se realizan investigaciones que no son éticas. Si en el transcurso de la investigación hay evidencia científica válida de que el tratamiento experimental es mejor o peor que el tratamiento alterno o no tratamiento, la investigación debe suspenderse.

Los informes de la investigación deben ser absolutamente ceñidos a la verdad, tanto en lo relacionado con los materiales y los métodos como con los resultados. Cuando alguien realiza una investigación se basa en otras experimentaciones realizadas por muchas personas, de ahí que sus conclusiones no le pertenezcan a él, sino a la humanidad.

Existe un caso que es triste y aleccionador, es el caso Darsee. Este médico vinculado a una universidad norteamericana, publicó un artículo sobre miocardiopatía hipertrófica y, luego de una investigación, se encontró que los materiales, métodos y resultados eran falsos y adulterados.¹⁷

También es preciso aclarar que los resultados de la investigación deben ser publicados en revistas científicas y evitar el sensacionalismo que se hace para obtener ganancias de fama o dinero publicando los resultados en revistas dirigidas al público en general o en programas no científicos, en la radio y la televisión.

Consideraciones sobre la investigación en embriones y fetos humanos. Este aspecto es casi exclusivo de países con alto nivel científico, pero teniendo en cuenta el auge y el desarrollo alcanzados por nuestro país en la medicina y la ciencia en general, decidimos incluir este tema en nuestro trabajo. El aumento de la investigación sobre ingeniería genética y biotecnología y sobre el desarrollo humano antes del nacimiento ha hecho consciente la necesidad de aclarar los problemas éticos que esto plantea.

La iglesia católica¹⁷ y algunos otros, afirman que no es posible saber cuándo se

empieza a ser persona por lo cual desde que el óvulo se une al espermatozoide debe considerarse como tal y consecuentemente, toda experimentación debe respetar su autonomía e integridad, lo mismo que sus derechos.

Por esto, el embrión, viable o no, debe ser tratado como persona. No pueden destruirse voluntariamente ni exponerse a la muerte los embriones humanos obtenidos *in vitro*, ni tampoco los embriones sobrantes.

Los padres no pueden disponer de la integridad ni de la vida del ser que va a nacer. Los cadáveres de embriones o de fetos humanos deben ser respetados como restos mortales al igual que los demás seres humanos.

No se deben hacer investigaciones sobre congelación de embriones, fecundación entre gametos humanos y animales, úteros artificiales para embriones humanos, pues todo esto lesiona la dignidad del ser humano propia del embrión y los derechos de la persona a ser concebida dentro de una familia estable. Tampoco puede intervenir la carga genética para producir seres seleccionados en cuanto a sexo y otra cualidad prefijada.

Esas son, repito, las consideraciones de la iglesia católica y de otros autores de diferentes latitudes, pero el problema ético es definir el concepto de persona y cuándo se empieza a ser persona.

Si el feto se considera persona poseedora de derechos como tal, toda investigación con ellos debe contar con el consentimiento idóneo de sus padres, al no poder, como en el caso de los niños, darlo por sí mismos, por razones obvias, y cumplirse las demás regulaciones antes mencionadas para los seres humanos.

Otros no están de acuerdo con lo expresado por la iglesia y para ellos no es violatorio de la persona humana ninguna de estas investigaciones y, por lo tanto, son éticas. El informe Warnock recomendó al gobierno británico permitir las investiga-

ciones con embriones hasta el día 14 después de la fertilización, cuando se identifican los primeros rasgos del desarrollo embrionario.

Pienso que no se debe ser absoluto. Existen investigaciones en fetos que a mi modo de ver son éticas, como es el caso del pinzamiento de sus cordones umbilicales para el diagnóstico prenatal de alteraciones genéticas y otras investigaciones de carácter científico. ¿Qué persona sensata va a cuestionar eso?

Es muy difícil y considero que la ciencia no puede dirimir esto. El concepto de persona es antropológico y cultural. Poner el límite de cuándo se empieza a ser persona es imposible para la ciencia. Uno dirá que cuándo se inicia la formación del cerebro; el otro dirá que cuando aparece la respuesta a estímulos; el de más allá cuando hay autoconciencia; etc.¹⁷

CONSIDERACIONES FINALES

La investigación en seres humanos, como hemos expresado a través del presente trabajo, es una necesidad vital de la humanidad.

Finalmente, los médicos debemos estar concientes de que la medicina para poder aliviar más el sufrimiento humano necesita investigar. Es necesario colaborar no sólo haciendo investigación, sino instruyendo a los pacientes para que cooperen con ella, por su bien y el de sus semejantes.

La investigación biomédica en seres humanos, a pesar de las dudas y debates que persisten en torno a ella, es de importancia incuestionable. El aumento de proyectos internacionales tiene un enorme potencial, tanto para los países promotores como para los receptores. Si estas investigaciones se llevan a cabo apropiadamente, los beneficios pueden ser de un enorme e incalculable valor para la humanidad.

SUMMARY

Motivated by the impetuous and efficient advance of the scientific development achieved by our country during the last years, a bibliographic review on the history and main aspects of biomedical research in human beings was made. The requirement that the researchers should fulfill to conduct studies with the participation of different volunteer population groups were also explained. The author made a comment on his experience in the application of these requisites to clinical trials.

Subject headings: RESEARCH/methods; PERSONS; CLINICAL TRIALS/methods.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, Organización Mundial de la Salud. Proposed international Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Ginebra, 1982.
2. Lifton RJ. The nazi doctors: medical killing and the psychology of genocide. New York: Basic Books, 1996.
3. Beauchamp TL. Principles of biomedical ethics. Oxford: University, 1983:338-9.
4. Capron AM. Human experimentation in medical ethics. En: Veath R, ed. Medical ethics. Boston: Jones and Bartlett, 1989:137.
5. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. Declaración de Helsinki, Finlandia, Junio 1964. Modif. 48 a Asamblea Médica Mundial. Somerset West, Africa del Sur, Octubre 1996.
6. Yezzi R. Medical ethics. Holt, Rinehart and Winstons, 1980:130.
7. Cohen C. The case for the use of animals in biomedical research. N Engl J Med 1986;315:865-9.
8. Morrow L. Thinking animal thoughts. Time 1983.
9. Curran WJ. Biomedical laboratories and criminal liability for cruelty to animals. N Engl J Med 1983;309:1564-5.
10. Guía ICH tripartita y armonizada para la Buena Práctica Clínica (BPC). Junio 1996.
11. Good clinical practices. Clinical Trial Methodology. Seminario de Buenas Prácticas Clínicas. Marzo 2000. La Habana, Cuba.
12. Shafer A. The ethics of the randomized clinical trial. N Engl J Med 1983;307:719-24.
13. Spodick DH. The randomized controlled clinical trial. Ann Intern Med 1982;73:420-5.
14. Miller ST. New lessons favoring physicians' support of clinical trials. Ann Intern Med 1984;77:533-6.
15. University Group Diabetes Program. Diabetes. 1970;19(Suppl 2):747-830.
16. Hipertension detection and follow-up. Program Cooperative Group. Prev Med 1976;5:207-15.
17. Congregación para la doctrina de la Fé. Instrucción sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación 1987.

Recibido: 18 de mayo del 2000. Aprobado: 28 de junio del 2001.

Dr. *Plácido Pedroso Flaquet*. Instituto de Medicina Tropical " Pedro Kouri", Apartado Postal 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: placido @ ipk.sld.cu