

## CONSENTIMIENTO INFORMADO EN INVESTIGACIÓN

GONZALO MUTIZÁBAL M.<sup>1</sup>

- La doctrina del consentimiento informado emerge como un referente esencial, relacionado con el deber de respeto recíproco entre las personas, especialmente exigible a los médicos, por el riesgo de que una relación tan asimétrica se convierta en fuente de abuso.
- El brusco aumento de la investigación formal en materias biomédicas, es el contexto donde cobra su máxima importancia la doctrina del consentimiento informado de los sujetos que son sometidos a estudio.
- El consentimiento informado se vuelve un elemento esencial cuando las fases preclínicas de investigación han sido completadas, y se hace necesario obtener desde personas o poblaciones, información que puede imponer, permitir o prohibir la aplicación de algunas innovaciones en la atención de seres humanos.
- Existen situaciones particulares, en que el proceso del consentimiento informado para investigación puede ser más exigente que lo habitual: menores de edad, enfermos mentales graves, pacientes inconscientes, personas encarceladas, mujeres (por la discriminación permanente que sufren en muchos países, o por la posibilidad de que estén embarazadas), y en la investigación médica que se desarrolla en el tercer mundo.
- De la Declaración Universal de Derechos Humanos se puede deducir que la doctrina del consentimiento informado, debe ser considerada un valor de la máxima relevancia en la investigación médica.
- Entre los documentos claves para la ética de la investigación moderna se destacan: el Código de Nuremberg (1947), la Declaración de Ginebra (1948), la Declaración de Helsinki (Helsinki, 1964 y Fortaleza, 2013) y el Informe Belmont (1979).
- Entre las razones que destacan la experiencia de los Estados Unidos en materia de revisar el desarrollo bioético se debe considerar la actividad del gobierno central, que ha creado sucesivas comisiones para enfrentar la cambiante realidad de los hechos en estas materias, especialmente porque sus sistemas de registro y documentación son de muy buena calidad y permiten apreciar la evolución de su jurisprudencia y de sus regulaciones federales.
- En Chile, el reconocimiento del Estado a la deontología profesional es un reconocimiento al carácter especial de una actividad profesional, una manera de delegar parte del control social en ciertas materias que escapan al conocimiento general de la comunidad de ciudadanos no educados en ciertas materias especiales. Es una manera de acoger formalmente la calidad distinta del grupo que adquiere el deber de auto regularse. Y esa resolución es coherente con las normas constitucionales que reconocen el rol de los Colegios Profesionales para juzgar las acusaciones éticas contra sus asociados.
- Esta nueva etapa de la relación entre algunos grupos profesionales y la sociedad de legos no es exclusiva del gremio médico. Por el contrario, es de dominio público que ha producido un enorme impacto en la comunidad de abogados. De hecho, un total de 274 abogados han sido condenados por causales éticas en los tribunales de justicia, con ratificación de la Corte Suprema y del Colegio de Abogados, entre enero de 2012 y agosto de 2014, según datos entregados por el Poder Judicial y la orden gremial.
- De hecho, en Chile ya se han producido sentencias que han sancionado conductas médicas por consideraciones específicamente referidas al proceso de consentimiento informado.

<sup>1</sup> Médico Cirujano, Abogado.  
Clínica Dávila.

## INTRODUCCIÓN

En Chile, la investigación en seres humanos ha ido creciendo significativamente durante las últimas décadas, asociada a un crecimiento en el número de investigadores clínicos, al incremento progresivo de recursos estatales para realizar investigación, y al incremento de estudios fármaco-clínicos auspiciados por la industria farmacéutica. Así, el país está en el “mapa” de la investigación biomédica mundial con efectos generalmente virtuosos<sup>1</sup>.

Obviamente, existen enormes intereses, incertidumbres y riesgos asociados a ese nuevo desarrollo científico y empresarial.

A manera de ejemplo se puede indicar que en el año 2009, las compañías farmacéuticas afiliadas a la Cámara de la Industria Farmacéutica de Chile habrían invertido aproximadamente 24 millones de dólares para apoyar 160 estudios clínicos. Es decir, los recursos financieros aportados para ensayos clínicos por empresas de investigación y desarrollo extranjeras se asemejaban a los recursos disponibles para toda la investigación biomédica realizada en Chile con respaldo estatal, universitario o de otras fuentes nacionales (aproximadamente 26 millones de dólares).

Sin embargo, faltaban datos sobre los mecanismos empleados por las empresas para seleccionar a las personas participantes en los ensayos clínicos que patrocinaban, cuánto intervenían los participantes nacionales en el diseño de esos estudios o en la elaboración de los manuscritos respectivos y si tenían independencia para informar los resultados finales, particularmente cuando resultaban negativos<sup>2</sup>.

Esas incertidumbres y riesgos no son un descubrimiento nacional, son las manifestaciones locales de un fenómeno apasionante y dramático, que refleja las complejas relaciones que se desarrollan cuando algunas personas investigan o modifican las condiciones sanitarias de otras, a partir de informaciones incompletas y con grandes posibilidades de hacer hallazgos inesperados, indeseados o francamente peligrosos. Y esas manifestaciones se ven especialmente exacerbadas por el enorme peso económico que tiene la industria farmacéutica a nivel global.

Para demostrar ese peso económico se puede indicar que, durante el año 2012, el gasto en investigación y desarrollo de productos farmacéuticos superó los treinta y seis mil millones de dólares en USA y los treinta mil millones de euros en Europa, y que aproximadamente el 57% de esas cifras fue destinado a ensayos clínicos en humanos<sup>3</sup>. En todo caso, semejante inversión debe ser analizada con-

siderando que el tamaño de aquellos mercados fue de trescientos cincuenta mil millones de dólares y doscientos veinte mil millones de dólares para el mismo período, respectivamente<sup>4</sup>.

Al revisar la historia de este fenómeno, y considerar los enormes intereses subyacentes, aparece con fuerza un punto muy especial, que es ajeno a las consideraciones estadísticas o mercantiles que son comunes a todas las investigaciones, que pueden aplicarse a toda clase de materias, sean agrícolas, veterinarias o metalúrgicas. Se trata de una perspectiva humanista, exclusiva de la medicina humana, la doctrina del consentimiento informado que emerge como un referente esencial, relacionado con el deber de respeto recíproco entre las personas, que es aplicable a la comunidad completa; pero, que se hace especialmente exigible a los médicos por el riesgo de que una relación que es inevitablemente asimétrica se convierta en fuente de abuso, tal como ya ha sucedido en numerosas ocasiones.

Existe una doctrina general sobre el consentimiento informado que es aplicable al quehacer médico en las actividades sanitarias habituales, y que fue resumida en una revisión previa<sup>5</sup>. En este artículo se pretende exponer brevemente la situación especial del consentimiento informado en investigación médica o biomédica.

## DEFINICIONES

Para iniciar el desarrollo de la materia, se puede indicar que la investigación es la acción y efecto de investigar, y que la Real Academia de la Lengua establece:

*investigar*:

(Del lat. *investigāre*).

1. tr. Indagar para descubrir algo. Investigar un hecho.
2. tr. Indagar para aclarar la conducta de ciertas personas sospechosas de actuar ilegalmente. Se investigó a dos comisarios de Policía.
3. intr. Realizar actividades intelectuales y experimentales de modo sistemático con el propósito de aumentar los conocimientos sobre una determinada materia. Investigar SOBRE el cáncer.

A partir de esa fuente, parece que la tercera definición es la que mejor se relaciona con las investigaciones en medicina. De hecho, el ejemplo propuesto expresamente en la vigesimotercera edición del diccionario editado por la Real Academia de la Lengua Española es una enfermedad que ha sido objeto de extensas investigaciones médicas o biomédicas.

Desde esta primera definición destacan dos puntos que se desarrollan en el apartado “Visión general”.

En primer lugar, que la investigación implica una actividad sistemática tanto desde el punto de vista experimental (tal como fue definido en los estatutos de la “*Royal Society of London for Improving Natural Knowledge*”), como desde el punto de vista intelectual, conforme a lo postulado por los filósofos de la Ilustración, que es el otro elemento de origen para la ciencia moderna.

Pero, en segundo lugar, el carácter sistemático pone un acento adicional, porque enfatiza que la investigación científica actual es una actividad reglada, habitualmente colectiva, que va más allá de la mera inspiración del individuo aislado, que sería obviamente incapaz de considerar toda la información disponible sobre un tema, plantear todas las ideas pertinentes a dicha información inicial y ejecutar todas las acciones tendientes a incrementar la masa de conocimiento bien demostrado.

Para delimitar más el punto del consentimiento informado en investigación, parece necesario recurrir nuevamente a la misma Real Academia: consentimiento.

1. m. Acción y efecto de consentir.
2. m. Der. Manifestación de voluntad, expresa o tácita, por la cual un sujeto se vincula jurídicamente.
3. m. Der. En los contratos, conformidad que sobre su contenido expresan las partes.

~ informado.

1. m. Der. consentimiento que ha de prestar el enfermo o, de resultarle imposible, sus allegados, antes de iniciarse un tratamiento médico o quirúrgico, tras la información que debe transmitirle el médico de las razones y riesgos de dicho tratamiento.

por ~.

1. loc. adv. Med. Por la correspondencia y conexión que en el cuerpo humano tienen unas partes con otras.

Así las cosas, una primera duda a considerar es la relación entre el “consentimiento informado apropiado para realizar intervenciones sanitarias sobre enfermos que aceptan ser pacientes, o sobre personas sanas que han aceptado dicha condición (como en las cirugías cosméticas)” y el “consentimiento informado apropiado para realizar investigaciones sanitarias sobre enfermos que aceptan ser sujetos de estudio, o sobre personas sanas que han aceptado dicha condición (como los voluntarios sanos)”. Es decir, si el consentimiento informado habitual puede ser suficiente para emprender inves-

tigaciones médicas.

Como se puede apreciar, en términos semánticos el “consentimiento informado” tradicional, propio del lenguaje jurídico aplicable a las actividades médicas, se refiere estrictamente al “enfermo”, por lo que podría resultar inaplicable a los voluntarios sanos que pueden participar como sujetos de estudio. Pero, como se mencionan “tratamientos médicos o quirúrgicos”, sin distinguir si se trata de tratamientos “probados” o “en vías de comprobación”, se podría pensar que es un concepto aplicable a todo tratamiento (habitual o excepcional) sobre enfermos reales.

Pero, considerando la importancia de los valores involucrados en la investigación médica (integridad física, integridad síquica, vida), no se puede extrapolar tan simplemente el consentimiento informado habitual, que es propio del ejercicio médico cotidiano, a las intervenciones no comprobadas, de carácter más excepcional o francamente experimental, porque ello sería perjudicial a los intereses del potencial sujeto de estudio, que debe ser especialmente protegido porque es la parte más vulnerable en el acuerdo de voluntades que se debe construir y demostrar para realizar investigaciones médicas ajustadas a *lex artis*.

Ese perjuicio injusto sería generado porque el potencial sujeto de estudio quedaría ciego a una parte de la realidad por el inevitable silencio del operador sanitario, que tiene la obligación ineludible de proporcionar oportunamente información completa y comprensible. Y ese silencio, parcial o total, sería inevitable porque cuando se trata de intervenciones no comprobadas, nadie, ni siquiera el operador más calificado, tiene toda la información certera y comprensible para entregar al sujeto de estudio.

Esa inevitable falta de información, parcial o total, es el motivo razonable que justifica investigar en humanos una evaluación o intervención potencialmente beneficiosa que todavía está en fases experimentales y, al mismo tiempo, es el motivo que obliga a una especial delicadeza en el proceso de consentimiento informado respectivo.

La exigencia aplicable al consentimiento para intervenciones propias de la investigación no se debe entender como sinónimo de un trámite complejo, engorroso e incomprensible, que sería un impedimento a menudo insalvable. Por el contrario, en marzo del año 2013 el “*Comprehensive Working Group on Informed Consent in Cancer Clinical Trials for the National Cancer Institute*” hizo una actualización del material publicado en 1998, tratando de reiterar la necesidad de que la información sea simplificada para hacerla comprensible<sup>6</sup>,

en beneficio y para protección de las personas en estudio. Ese grupo de trabajo fue creado con la participación del “*National Cancer Institute (NCI)*”, el “*Office for Protection from Research Risks* (ahora conocido como *Office of Human Research Protections*)” y la “*U.S. Food and Drug Administration (FDA)*”.

Parece claro, de las definiciones y razonamientos expuestos, que el desarrollo de investigaciones debe estar amparado por una forma especial de consentimiento informado, que resuelva los peculiares riesgos de molestias, secuelas o muerte que se pueden manifestar durante la evaluación de recursos sanitarios cuya eficiencia, eficacia o seguridad no han sido completamente demostradas; que pueden afectar a personas que no están enfermas y que es requerido para la intervención de operadores sanitarios que son parcialmente ciegos al verdadero resultado de las intervenciones que proponen a los sujetos de estudio, y que -a pesar de ello- están obligados a entregar información completa en términos que sean comprensibles para cada paciente.

Desde el punto de vista normativo, esa distinción, todas esas especiales consideraciones, son absolutamente exigibles en Chile, en diferentes escenarios, por tres razones interrelacionadas, que se explican más adelante:

- 1.- Porque la ética profesional registra múltiples reuniones, consensos y acuerdos o convenciones internacionales cuyo propósito esencial ha sido mejorar el quehacer médico en estas materias, y el Colegio Médico ha suscrito y difundido varios textos sobre la materia.
- 2.- Porque hay normas legales expresas sobre consentimiento informado en general y normas especiales que son aplicables a la investigación médica en particular, y esas normas están basadas en la Constitución Política de la República, el nivel máximo del ordenamiento jurídico nacional.
- 3.- Porque múltiples sentencias de la Excelentísima Corte Suprema han reconocido a los Códigos de Ética profesional como normas exigibles en juicio ordinario, y ese reconocimiento a la deontología profesional también encuentra sustento en normas de rango constitucional, como se verá más adelante.

Por ello es conveniente conocer los fundamentos racionales, históricos e internacionales en estas materias. Esos fundamentos son el requisito para trabajar sin temor y desarrollar espontáneamente conductas respetuosas del ethos profesional; de la dignidad propia de las personas que se pueden someter a investigaciones científicas; y de los siste-

mas normativos que pueden ser aplicables al tiempo de los hechos.

De hecho, expertos forenses en demandas médicas plantean que alegar las imperfecciones en el proceso de consentimiento o en su demostración documental es el camino más promisorio cuando es difícil acreditar una mala práctica clínica, y que esa alternativa adquiere especial fuerza cuando se trata de casos relacionados con investigación médica<sup>7</sup>.

En realidad, lo complejo de esa materia se ve agravado porque existe una enorme variedad y ambigüedad en los estándares y definiciones que se pueden encontrar en países que tienen un enorme desarrollo jurisprudencial en estas demandas<sup>8</sup>, donde sería esperable la existencia de referencias bien definidas y estables sobre relación médico paciente<sup>9</sup> y consentimiento informado<sup>10</sup>.

La complejidad de los costos, riesgos e intereses involucrados ha llevado a que diferentes actores, incluyendo a la industria farmacéutica<sup>11</sup>, organizaciones empresariales<sup>12</sup> y organizaciones internacionales como la UNESCO<sup>13</sup> han intentado mejorar la información de la comunidad profesional sobre las consideraciones éticas que son relevantes cuando se hace investigación en humanos.

## MEDICINA E INVESTIGACIÓN

Considerando que el ejercicio de actividades “médicas” ha sido descrito desde los albores de la humanidad, es fácil reconocer que nuestra profesión ha mantenido generalmente una actitud más bien pasiva y poco eficiente, más dedicada a describir y acompañar el curso espontáneo de las enfermedades, con intervenciones principalmente paliativas, para aliviar y consolar a los enfermos y sus deudos, que a curarlas con intervenciones eficaces.

Efectivamente, la historia de la profesión muestra que en el desarrollo del conocimiento médico hubo un prolongado inmovilismo; que ese inmovilismo duró varios siglos, aunque fue agitado ocasionalmente por algunas iniciativas individuales y precarias; que se ha producido una reciente y brusca superación de esa pasividad, secundaria a un gran aumento en la cantidad de información y de recursos disponibles; y que tanto la manera de producir esa nueva información como las consecuencias derivadas de ella han generado cuestiones bioéticas que parecían imposibles hace una o dos décadas. Entre esas cuestiones bioéticas se han desarrollado materias como el estatuto jurídico de los embriones, la paternidad en casos de transferencia de gametos donados a madre substituta, el uso de placebos en enfermedades peligrosas, el uso de

cirugías simuladas en trabajos enmascarados, o la forma de obtener y manipular células madre, entre muchas otras.

La especial relevancia de esa secuencia de eventos es que no se trata de una sucesión de situaciones e informaciones bien definidas, concretas y estáticas. Por el contrario, se trata de noticias discutibles, parcialmente definidas, que todavía están en pleno proceso de desarrollo. A manera de ejemplo, aunque todavía parece casi inaceptable, ya se ha planteado la posibilidad de que algún día exista una regulación para las transacciones remuneradas de órganos y tejidos<sup>14</sup>.

Es cierto que algunos conocimientos descriptivos o prescriptivos se asentaron precozmente en el desarrollo de la profesión médica o sus equivalentes históricos, como la ética propuesta en el Código de Hammurabi, el Juramento Hipocrático, los escritos de Avicena o la Oración de Maimónides; o la anatomía que floreció tras el oscurantismo medioeval, gracias a Andreas Vesalius y Gabriele Fallopio; o la circulación de la sangre, descrita por William Harvey, y corroborada por los hallazgos de Marcello Malpighi con la ayuda de la microscopía.

Pero, la creación de intervenciones activas para modificar el curso de la enfermedad, el dolor y la muerte fue por siglos un objetivo que parecía inalcanzable. De hecho, en el inconsciente colectivo de la profesión todavía se atesora una frase que es tan famosa como anónima: “Curar de vez en cuando, aliviar a menudo, consolar siempre”<sup>15</sup>.

Además, sin ánimo descalificatorio, y apuntando al origen de la información que está disponible en la actualidad, se debe reconocer que durante varios siglos, las intervenciones médicas estuvieron principalmente guiadas por una orientación más empirista (basada en descubrimientos accidentales, a menudo incomprensibles) y misticista (pendiente de elementos paranormales, mágicos o religiosos, todos indemostrables por definición) que por una comunidad involucrada en investigaciones científicas sistemáticas y rigurosas. En realidad, ese reconocimiento se puede aplicar a muchas otras ramas del quehacer humano, pero, en pocas aparece asociada con los niveles de dolor y muerte que se apreciaron en la nuestra.

Para evaluar la relación del conocimiento médico “curativo” con respecto a la historia de la humanidad, basta mencionar que los antibióticos y la anestesia no han cumplido doscientos años de uso y -gracias a ellos- se pudo modificar el curso de muchas infecciones y cuadros quirúrgicos que diezmaron a los humanos jóvenes por millones de años; que las enfermedades crónicas no transmisibles se han convertido en la primera causa de muerte en

el mundo desarrollado y se vislumbran como una nueva amenaza, frente al cual todavía existen pocos recursos efectivos; y que el envejecimiento es un misterio sin resolver, aunque debería ser considerado como la próxima prioridad de la medicina, salvo que una guerra o nueva epidemia tomen dicha posición.

Los inicios de la investigación en medicina insinuaron la relevancia del consentimiento de la persona para realizar acciones invasivas directamente sobre su cuerpo; pero esto fue un tímido esbozo, que no traslucía mayor respeto por el ser humano afectado, lo que es muy comprensible porque el concepto de “persona”, como único titular de dignidad y derechos frente a la autoridad y a la comunidad es una concepción que se ha desarrollado muy recientemente.

Sólo para insinuar la antigüedad del problema es suficiente recordar la posibilidad de que excepcionalmente se haya practicado la vivisección con propósitos anatomofisiológicos en criminales condenados a muerte<sup>16,17,18</sup>.

Pero, el brusco aumento de la investigación formal en materias biomédicas, que ha generado muchos recursos eficientes para enfrentar algunas condiciones sanitarias indeseadas o enfermedades, es el contexto donde cobra su máxima importancia la doctrina del consentimiento informado de los sujetos que son sometidos a estudio. Esa importancia nace por el reconocimiento universal a un nuevo principio angular de la convivencia humana, el respeto a los derechos básicos de cada persona, en particular a su libertad, dignidad e integridad; y ha crecido porque a medida que los prejuicios han sido reemplazados por hipótesis; las impresiones por los datos; y las presunciones simples por demostraciones formales, todos los humanos podemos ser fuentes de datos o sujetos de experimentación, en un contexto que parece bastante habitual, y que puede exigir la evaluación de cohortes o poblaciones que superan las debilidades del mero análisis casuístico.

Dos hitos marcan esta nueva etapa del conocimiento humano en general, donde la investigación metódica permite superar la actividad médica empirista y mágica, e impugnar las falacias de autoridad, sean ellas generadas por autoridades religiosas o académicas<sup>19</sup>:

1.- La fundación, el 28 de noviembre de 1660, de la “*Royal Society of London for Improving Natural Knowledge*”, que todavía existe, aunque se le suele denominar simplemente “*Royal Society*”. Esa sociedad nació a partir de un grupo de eruditos que empezaron a reunirse alrededor de 1645 para discutir una nueva filosofía, orientada

a conocer el mundo natural a través de observaciones y experimentos. Esto fue el principio de lo que hoy se conoce como ciencias naturales en occidente, proponiendo un enfoque en que las ideas se modifican de acuerdo a las observaciones, en vez de modificar las observaciones para adaptarlas a las ideas preconcebidas, como se estilaba frecuentemente en esos tiempos. En el fondo, la Royal Society podría ser considerada la primera organización humana que tenía por objeto la obtención de datos reales en materias científicas, permitiendo la impugnación de las convicciones previas o prejuicios de sus propios miembros.

- 2.- La publicación entre 1751 y 1772 de *“L’Encyclopédie ou Dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers”* que fue editada en Francia bajo la dirección de Denis Diderot y Jean d’Alembert. La importancia de semejante esfuerzo editorial es que pretendía consolidar toda la información disponible en ciertas materias, para que los hombres libres pudieran desarrollar sus propias ideas a partir del conocimiento ya consolidado. Esa posición fue verbalizada por Diderot, quien afirmaba “Todo debe ser sacudido, sin excepciones ni miramientos”. Quizá el mayor mérito de esa corriente intelectual es que ni siquiera cayó en la auto complacencia de considerarse perfecta y completa. De hecho, cuando Emmanuel Kant se pregunta, en 1785, si estaba viviendo una época ilustrada, su respuesta fue “...no, pero sí en una época de ilustración”<sup>20</sup>. De esta forma se constituyó un movimiento orientado esencialmente al uso libre de la buena información, con vocación por el examen y la duda sistemática.

La posibilidad de que las personas pudieran adquirir datos reales del entorno, y pudieran someterlos al libre examen, sin presiones ni amenazas, fue el medio donde se comenzó a gestar la explosión de conocimiento que se observa hoy en muchas actividades humanas (incluyendo a la medicina), y que ha modificado el quehacer sanitario en todas sus etapas, incluyendo el fomento, protección, prevención, recuperación de la salud y rehabilitación.

Pero, hay un tercer elemento en la reciente explosión del conocimiento científico y médico; se trata de la sinergia entre distintos equipos, dedicados a distintas áreas de conocimiento, que pueden interactuar en espacios virtuales como internet, sin limitaciones geográficas. Por eso es fácil comprender que el quehacer de comunidades conectadas, eventualmente colaborativas, es un motor nuevo y adicional, que ha impulsado el desarrollo científico

con una velocidad y profundidad cada vez más evidentes<sup>21,22</sup>.

De hecho, el trabajo de 1963 que habría generado la célebre controversia entre Kerr White y Archie Cochrane en la Universidad de Wellington en Nueva Zelanda en 1970, donde se planteaba que sólo el 10% de las intervenciones médicas apuntaban a producir beneficios “específicos”, en tanto que el 23% pretendía beneficios “probables” y un 27% se basaba sólo en beneficios “posibles”<sup>23</sup> podría considerarse reemplazado por una investigación de 1995, cuyos resultados muestran que sobre el 80% de las intervenciones médicas observadas gozaban de algún sustento racional<sup>24</sup>.

Esa información refleja el efecto de la investigación en el quehacer médico, porque toda intervención médica tiene tanto costos como riesgos, y muchos de esos costos y riesgos sólo pueden ser estimados en términos probabilísticos (sobre beneficios y seguridad, respectivamente). Así, la investigación es el camino inevitable para mejorar la predicción de costos y riesgos, para que los recursos puedan ser correctamente utilizados, considerando su eficacia y su seguridad<sup>25</sup>.

El precio que se paga es que la investigación incursiona en áreas donde existen riesgos mal definidos o nuevos, que son habitualmente proporcionales a los beneficios que se persiguen (aunque esa relación se puede torcer por los sesgos propios de las empresas que pagan las investigaciones y pretenden lucrar con sus resultados)<sup>26,27</sup>, de ello se hace necesario estudiar de modo amplio la posición de las personas que pueden convertirse transitoriamente en sujetos de investigación, incluso cuando ello parece ajeno a todo riesgo, como las investigaciones epidemiológicas o estadísticas<sup>28,29</sup>.

Una consideración adicional es que las intervenciones sanitarias (incluyendo aquellas carentes de sustentos racionales) podrían ser responsables de más de la mitad de las bancarrotas no comerciales en USA<sup>30,31</sup>. De hecho, el 12 de junio de 2014 tres Senadores norteamericanos propusieron un proyecto de ley para enfrentar ese problema y proteger de alguna forma a las familias afectadas. Dicho proyecto fue asignado inmediatamente a un comité del Congreso para que sea evaluado antes de enviarlo a la Cámara o el Senado en su conjunto<sup>32</sup>.

## INVESTIGACIÓN MÉDICA O BIOMÉDICA ACTUAL

Se puede definir como aquella en que acciones u omisiones son ejecutadas de modo sistemático

para conocer el estado sanitario actual o las modificaciones de dicho estado en los sujetos que se estudian o en los datos acumulados sobre ellos, sus órganos o tejidos.

La ley chilena la define como: “toda investigación realizada a través de la intervención o interacción con seres humanos, con el objetivo de mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento, manejo y rehabilitación de la salud de las personas o de incrementar el conocimiento biológico del ser humano. La investigación científica biomédica en seres humanos incluye el uso de material humano o de información disponible identificable”.

De cualquier forma, la investigación en humanos es una situación en que es imposible predecir con certeza un efecto beneficioso o riesgoso directo sobre una persona determinada. Esa ambigüedad es una parte inevitable en la investigación, porque las intervenciones podrían producir beneficios y riesgos (pero todavía son inciertos), y no se sabe quienes podrían resultar beneficiados o perjudicados (son indeterminados porque se desconoce la identidad de los que recibirán dicho beneficio).

Se entiende que debajo de toda investigación hay un propósito trascendente, que no se trata de una mera satisfacción de caprichos intelectuales sobre la biología de las personas (sea por fenómenos intrínsecos o por su interacción con el entorno); se trata de mejorar la información disponible para tomar buenas decisiones sobre la salud de algunos individuos.

Obviamente, existen etapas de investigación previas a la fase en que se evalúan datos de personas, por ejemplo durante el diseño de equipos, procedimientos analíticos o software, o la evaluación preclínica de fármacos en animales y cada una de ellas merece especiales consideraciones. Pero, el consentimiento informado se vuelve un elemento esencial cuando esas etapas de investigación “preclínicas” han sido completadas, y se hace necesario obtener desde personas o poblaciones ciertas y bien determinadas la información que puede imponer, permitir o prohibir la aplicación de algunas innovaciones en la atención de seres humanos<sup>33</sup>.

A pesar de las incertidumbres y riesgos ya mencionados, la investigación es un imperativo ético absoluto para todo médico, sea como investigador activo, productor de conocimiento nuevo, o como mero operador, que está obligado a interpretar investigaciones ajenas para mantener actualizados sus conocimientos<sup>34</sup>.

Esa obligación ha sido largamente demostrada desde la historia de la medicina, en que algunas intervenciones inútiles<sup>35,36</sup>, o posiblemente peligrosas<sup>37,38</sup> han sido perpetuadas por falta de evaluacio-

nes formales; y otras intervenciones virtuosas han sido postergadas por consideraciones ajenas a sus efectos sanitarios<sup>39,40,41,42,43,44</sup>.

## SISTEMAS NORMATIVOS INVOLUCRADOS

Como ya se ha esbozado, en esta materia convergen al menos dos sistemas normativos sustanciales (ético y legal), que suelen ser concordantes dentro de cada cultura en los distintos momentos de su historia; pero, que pueden generar severas críticas cuando se juzgan con la perspectiva de otras culturas u otras épocas.

Tomando un ejemplo de otra disciplina profesional, el Derecho Romano consagró por años instituciones como la “*manus iniectus*” y la “*partes secanto*”, que permitían agresiones muy graves al cuerpo del deudor que no pagaba<sup>45,46</sup>, como un castigo a su conducta y una forma de retribución para los acreedores insatisfechos; afortunadamente, ambas han sido absolutamente proscritas y hoy parecen aberrantes. En principio, parece muy fácil hacer un juicio severo o descalificatorio sobre tales prácticas; pero, se trataba de la conducta habitual para ese tiempo y lugar, y los actores involucrados estaban plenamente seguros de que su conducta era aceptable y ajustada a las normas vigentes, por lo que no daría lugar a sanciones posteriores (y estaban en lo cierto).

Por desgracia, como se aprecia al estudiar la historia de la investigación en medicina, miembros de nuestro gremio también permitieron, alentaron o desarrollaron con entusiasmo conductas que ahora parecen tanto o más aberrantes que las establecidas por la legislación del Imperio Romano en materia de cobranzas. Y, sólo para completar la analogía, se debe insistir en que los operadores sanitarios involucrados también estaban muy seguros de que su conducta era aceptable y ajustada a las normas vigentes; pero, los hechos demostraron que estaban equivocados.

Se debe poner una nota de precaución adicional en esta evidente proximidad, y aparente identidad, entre los sistemas normativos éticos y legales, porque la ética no es fuente de ley, ni la ley es fuente de ética. Para mayor claridad, se debe recordar que muchas asociaciones internacionales aceptan la posibilidad excepcional, pero cierta, de que la ética profesional permita u obligue a infringir la ley<sup>47</sup>. Según la *American Medical Association*:

*“Ethical values and legal principles are usually closely related, but ethical obligations typically exceed legal duties. In some cases, the law*

*mandates unethical conduct. In general, when physicians believe a law is unjust, they should work to change the law. In exceptional circumstances of unjust laws, ethical responsibilities should supersede legal obligations*”<sup>48</sup>.

Y, según la *American Psychiatric Association*:

*“While no committee or board could offer prior assurance that any illegal activity would not be considered unethical, it is conceivable that an individual could violate a law without being guilty of professionally unethical behavior”*<sup>49</sup>.

Puede parecer paradójico que en ciertas condiciones es éticamente aceptable u obligatorio desplegar conductas aparentemente reprochables, como violar la ley u otras reglas que son válidas en circunstancias habituales. Parece contradictorio porque un sistema normativo conceptualmente virtuoso resulta antagónico a otro sistema normativo, que el actor debería considerar generalmente virtuoso.

Esa aparente paradoja se explica porque muchas situaciones de la medicina, que es una actividad particular y concreta, sensible a fenómenos biológicos (eventualmente irracionales), no se encuentran previstas en la ley, que es general y abstracta (y que debería mantenerse rebosante de racionalidad), y la búsqueda de la solución queda radicada exclusivamente en los recursos éticos y profesionales del operador, que se encuentra en una posición forzada por razones externas a su control y voluntad<sup>50</sup>.

Por eso es que la mera explicación de “haber cumplido la ley que existía en ese momento” puede ser insuficiente ante el juicio ético profesional, que exige el cumplimiento de estándares mucho más severos, que dependen tanto del permanente respeto por el prójimo como de algunas actitudes profesionales, incluyendo el hábito de estudio sistemático, que forman parte de las habilidades cualitativas que algunos especialistas en educación médica han denominado “currículum oculto”<sup>51</sup>.

## POBLACIONES VULNERABLES

Obviamente, existen situaciones más particulares, en que el proceso del consentimiento informado para investigación puede ser más exigente que lo habitual.

La Declaración de Helsinki se refiere a la situación de los pacientes que no pueden prestar directamente su propio consentimiento: menores de edad, enfermos mentales graves, pacientes inconscientes. En realidad, esos pacientes pueden ser sujetos de investigación médica; pero, se deben cumplir con-

diciones de especial protección hacia ellos.

El Informe Belmont agrega una consideración especial sobre la situación de la investigación en personas encarceladas, y las precauciones aplicables a su situación.

Las Pautas Éticas Internacionales propuestas por el “*Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*” consideran a las mujeres un grupo potencialmente vulnerable, tanto por la discriminación permanente que sufren en muchos países, como por la posibilidad de que estén embarazadas o se embaracen durante la investigación.

En último término, es necesario reconocer que, en virtud de hechos que ahora son de público conocimiento, existen consideraciones o restricciones especiales para la investigación médica que se desarrolla en el tercer mundo, incluyendo nuestro país<sup>52,53</sup>.

Y por si fuera poco, diferentes autores han destacado que se requiere una especial prudencia para evitar que las medidas de protección a vulnerables se conviertan en una limitante capaz de bloquear la investigación que, precisamente, podría favorecerlos<sup>54</sup>, especialmente cuando se encuentran menoscabados por la inmadurez, o la senilidad y alguna enfermedad mental<sup>55,56</sup>, siendo esta última una situación que podría afectar hasta el 26% de la población norteamericana según datos recientes<sup>57</sup>.

## FORMACIÓN MÉDICA SOBRE NORMAS Y REGULACIONES

Durante años la formación médica mundial, y la chilena en particular, mantuvieron cierta indiferencia frente al desarrollo de las normas y regulaciones externas que podían afectar el ejercicio de sus actividades.

Esa actitud ingenua, ignorante, negligente o arrogante ha producido sufrimiento o perjuicio a muchos pacientes y a profesionales bien intencionados que no recibieron entrenamiento oportuno; que no comprendieron a tiempo los conceptos subyacentes a textos que parecen complejos y abstractos a primera vista; y que, por ello se vieron súbitamente enfrentados a sistemas normativos que establecen procedimientos de juicio y criterios de reproche, que pueden dar lugar a sanciones, como los códigos de ética profesional y la ley<sup>58,59,60</sup>.

En Chile ya se han producido sentencias que han sancionado conductas médicas por consideraciones específicamente referidas al proceso de consentimiento informado<sup>61,62,63,64,65,66</sup>, y lo esperable es que esa tendencia sea cada vez más exigente por varias razones: porque así ha ocurrido en todo



el mundo, porque han entrado en vigencia nuevas leyes que lo hacen exigible y porque el colectivo de abogados y jueces está siendo entrenado en esa materia.

El punto parece ajeno a la investigación médica; pero, el origen histórico de la doctrina moderna del consentimiento informado en investigación fue la demostración ante el Tribunal Militar Internacional de Nuremberg de algunos actos médicos que ahora parecen inaceptables, que fueron facilitados por el desconocimiento o mala interpretación que hicieron algunos operadores sobre las regulaciones éticas y legales vigentes y que motivaron la aplicación de medidas punitivas muy severas para varios de ellos, incluyendo la pena de muerte para algunos, cárcel para otros e impunidad a cambio de diferentes formas de colaboración para los más afortunados.

Una manera de aproximarse a la situación en Chile es revisar la lista de normas legales e infra-legales que regulan las actividades médicas o de investigaciones en humanos en el territorio nacional, y estimar el grado de conocimiento que tiene el gremio sobre ellas.

En rigor, bastaría recordar que nuestro país debe ser uno de los pocos en que existe una norma que impone a los médicos la obligación de tratar a los pacientes por su nombre (ley 20.584, artículo 5, letra b).

La falta de formación en humanismo en general, así como la referida a normas y regulaciones en particular, y más específicamente en regulación de investigaciones en humanos, no es un patrimonio exclusivo de nuestro país. Un estudio internacional del año 2007 mostró que el 36% de los trabajos prospectivos presentados para publicación omitía datos sobre consentimiento informado y comité de ética, en tanto el 15% mencionaba el consentimiento, pero omitía el comité<sup>67</sup>. Otra investigación, del año 2008, mostró que los consentimientos informados para investigación en servicios de urgencias suelen ser explicados por el personal de turno, que es ajeno a la investigación principal, por lo que todavía es completamente posible que las personas reciban informaciones erradas o incompletas, a pesar de las mejores intenciones de los investigadores y de quienes colaboran desinteresadamente<sup>68</sup>.

Más recientemente, datos gubernamentales de la India han mostrado un riesgo inesperado y alto de resultados adversos y muertes durante el desarrollo de ensayos clínicos en ese país. Dicho riesgo impulsó una serie de modificaciones legales que redujeron o enlentecieron marcadamente la realización de ensayos clínicos en ese territorio durante el año en curso<sup>69,70,71,72</sup>.

## RESUMEN HISTÓRICO INTERNACIONAL

En algunas materias es fácil caer en las simplificaciones. Por ejemplo, se puede hacer un juicio retrospectivo y afirmar con ligereza que los autores de acciones inaceptables en investigación médica eran simplemente “la reencarnación del mal”; pero, ese es el camino más perfecto para repetir las mismas atrocidades<sup>73,74</sup>.

También se podría ampliar y desarrollar la idea afirmando que el consentimiento informado para investigación médica es un problema de abogados, porque está bien resuelto con las normas vigentes y porque las historias antiguas son sólo un recuerdo triste que fue generado exclusivamente por la acción de unos pocos desalmados que habían obtenido el título profesional de médicos en forma casi accidental y que trabajaban en tiempos de primitivismo normativo, a escondidas de la comunidad o amparados por instituciones tan perversas como el Tercer Reich.

En apretada síntesis, frente a esas proposiciones que son tan simples y tranquilizadoras como erradas, se puede responder que:

- 1.- Las normas sobre investigación médica en humanos que estaban vigentes en Prusia y Alemania a principios del siglo XX eran las más avanzadas del mundo occidental, y eran válidas en la época de los experimentos nazis. Ellas consideraban el consentimiento del sujeto en estudio, la proporcionalidad entre riesgo/beneficio y la necesidad de estudios previos en animales. Eso es muy fácil de explicar por el notable desarrollo que tenía, y que aún conserva, la industria farmacéutica alemana. Lo difícil es reconocer que una parte de los horrores subsiguientes, fue secundaria al escaso conocimiento de muchos médicos sobre esas normas o sobre la forma correcta de interpretarlas.
- 2.- La biografía del Dr. Josef Mengele, como un ejemplo muy radical, muestra con claridad que se trataba de un profesional joven, nacido en 1911, católico, sin problemas económicos y tenía un buen nivel educacional. Sus estudios incluían su título como médico y un post grado en humanidades (antropología o filosofía, según distintas fuentes). Toda su formación fue completada en instituciones bien reconocidas, y en tiempos de “normalidad” académica. Además, su quehacer fue largamente orientado y amparado por un mentor bien reconocido en la medicina de esa época, el Dr. Otmar Freiherr von Verschuer, e incluyó su autoría en tres publicaciones sometidas a evaluación por pares: “Exa-

men morfológico-racial de la porción anterior del maxilar inferior en cuatro grupos raciales”, “Estudios genealógicos en casos de fisura labio-maxilo-palatina” y “Transmisión hereditaria de fistula auricular”<sup>75,76</sup>.

Dejando de lado ese ejemplo extremo, se sabe de muchos otros facultativos que participaron en actividades similares, como autores o cómplices, y que gozaron por años de reconocimiento internacional<sup>77</sup>.

- 3.- En cuanto a la posibilidad de que las conductas inaceptables sean patrimonio exclusivo de personas “anormales”, se pueden citar dos estudios que demuestran con claridad los vicios en que puede incurrir un equipo de investigadores bien intencionados; pero, cegados por los detalles técnicos, que demostraron el efecto potencialmente perverso de las masas sobre los individuos.

En 1963, un estudio liderado por el psicólogo Stanley Milgram mostró que una autoridad puede inducir conductas reprobables en los sometidos, incluso contra las opiniones de ellos y con riesgo de maltratar, herir o matar a otros. Ese estudio pretendía cuantificar la responsabilidad individual en los actos colectivos, e incidentalmente, mostró que la posición de enfrentar a la autoridad en base a consideraciones éticas o morales suele ser minoritaria. El caso merece especial consideración porque demuestra el riesgo de que las comunidades permitan, faciliten o amparen conductas que son repugnantes para sus miembros, y es un modelo clásico de estudio éticamente reprochable, porque incluía un consentimiento basado en el engaño a los voluntarios que participaron<sup>78,79</sup>.

En 1971, otro equipo de psicólogos, liderado por Philip Zimbardo, diseñó y ejecutó un experimento inusual que estudiaba las conductas de voluntarios en una prisión simulada, con estudiantes universitarios distribuidos aleatoriamente como prisioneros y guardias para evaluar el efecto de la situación social sobre el comportamiento (se debe reiterar que no eran desalmados, eran estudiantes voluntarios). La investigación, conocida como el experimento de la prisión de Stanford, se ha convertido en una demostración clásica de la fuerza que tiene la situación sobre las actitudes individuales, incluyendo los valores y comportamientos de los sujetos. Las transformaciones de carácter en muchos de los participantes fueron tan inesperadas, rápidas y extremas que el estudio -diseñado originalmente para durar dos semanas- debió ser interrumpido en el sexto día<sup>80,81</sup>.

- 4.- Y finalmente, porque algunos de los peores experimentos realizados en humanos fueron realizados con el acuerdo de autoridades legítimas; en países civilizados, ajenos a la Alemania nazi u otros totalitarismos; en tiempos de paz, sin relación con la Guerra Fría, ni con guerra alguna; y muchos de sus resultados fueron presentados en ponencias ante auditorios especializados o publicados en revistas de prestigio, porque se adaptaban perfectamente a los usos sociales imperantes (incluyendo casos extremos como el perjuicio a niños sanos o el contagio deliberado de enfermedades incurables)<sup>82,83,84</sup>. A manera de ejemplo se resumen seis intervenciones sanitarias que fueron presentadas formalmente a la comunidad internacional antes de ser reexaminadas y criticadas desde una óptica más humanista.

Estos ejemplos demuestran que los errores y horrores pueden ser generados por la ignorancia de algunos médicos sobre normas éticas o legales, o sobre la forma correcta de interpretar dichas normas:

- 4.1. El estudio de Tuskegee (1932-1972).

Es el caso más famoso, se trata de 399 varones afroamericanos que fueron observados mientras cursaban sífilis no tratada, y que se mantuvieron en esas condiciones incluso cuando ya existían tratamientos probadamente eficaces. Esa evolución natural se mantuvo sin cambios cuando el “*Public Health Service*”, patrocinador de la investigación, ya mantenía centros de tratamiento contra la sífilis. El proyecto se llamaba originalmente “*Tuskegee Study of Untreated Syphilis in the Negro Male*”, y fue suspendido recién en 1972. El último sujeto de estudio murió el año 2004, y la última viuda el año 2009<sup>85,86,87,88</sup>.

Parte de la relevancia que ha adquirido ese caso es secundaria a que algunos estudios lo consideran un factor relevante en la desconfianza actual de los ciudadanos afroamericanos frente a las autoridades de salud pública y a la investigación médica en USA<sup>89,90</sup>, aunque es posible agregar que también algunos investigadores y funcionarios estatales todavía muestran signos del trauma ciudadano producido por este caso<sup>91</sup>. Esto parece relevante porque el primero de esos hallazgos es contradictorio con la buena disposición observada en los voluntarios de otros países, donde se ha demostrado que el proceso de consentimiento informado ha sido respetado cabalmente<sup>92</sup>.

- 4.2. Inyección de células tumorales en el “*Jewish*

*Chronic Disease Hospital*" (1963).

Los médicos Chester M. Southam y Emanuel E. Mandel, a partir de experimentos previos realizados en presidiarios por el primero de ellos, desarrollaron una investigación en que se inyectaron células tumorales vivas por vía subcutánea en la piel del muslo a veintidós pacientes portadores de enfermedades crónicas, que no fueron informados de lo que se les estaba haciendo. De hecho, varios de los afectados no se podían comunicar por razones de salud y otros sólo hablaban yiddish, un idioma desconocido para los investigadores. El estudio era auspiciado por el "*United States Public Health Service*" y por el "*American Cancer Institute*".

El objetivo era evaluar la magnitud de su respuesta inmunitaria ante la presencia tumoral y obtener datos adicionales para medicina de trasplantes<sup>93,94</sup>.

#### 4.3. Experimentos sobre Hepatitis A en el "*Willowbrook State School*" (1955-1970).

En estudios dirigidos por los médicos Saul Krugman y Robert W. McCollum se infectó deliberadamente a más de 700 menores discapacitados para probar el efecto protector de inmunoglobulinas administradas antes de la inoculación. El estudio afectó a menores que residían en aquel lugar y a menores que iban ingresando durante el desarrollo de la experiencia. La inoculación se hacía contaminando alimentos con heces de niños enfermos. La información entregada a los padres no hacía mención al mecanismo de inoculación y ofrecía alojamiento preferente, más cómodo, a los menores que se convertían en sujetos de estudio<sup>95</sup>.

#### 4.4. Estudio de sífilis en Guatemala (1946-1948).

El "*Public Health Service*" de Estados Unidos realizó investigaciones en Guatemala sobre enfermedades de transmisión sexual que incluían la infección intencional de algunas personas que eran especialmente vulnerables. Un análisis formal de los datos mostró que no había justificación ética para las intervenciones desarrolladas. Ellas fueron particularmente graves porque contaron con el apoyo de una gran cantidad de individuos que ocupaban cargos de responsabilidad institucional pública en los Estados Unidos.

Una parte de la investigación supuso la infección intencional de personas con enfermedades de transmisión sexual (STD, por sus siglas en inglés) sin su consentimiento. Los sujetos fueron expuestos a enfermedades, como sífilis, gonorrea y chancroide y, entre ellos, se incluían prisioneros, soldados de diversas secciones del

ejército, pacientes de un hospital psiquiátrico estatal y trabajadoras sexuales. Los experimentos serológicos no comprendían la exposición intencional a la infección y continuaron hasta 1953; ellos afectaron a los grupos ya mencionados así como niños de escuelas estatales, un orfanato y numerosas poblaciones rurales<sup>96,97,98</sup>.

#### 4.5. Estudio de disfemia en la Universidad de Iowa (1939).

Dos patólogos del lenguaje, Wendell Johnson y su alumna de posgrado Mary Tudor, intentaron probar su teoría de que la disfemia era secundaria a la angustia progresiva que podía ser generada por la corrección exagerada de imperfecciones en la fonación. Para evaluar dicha hipótesis se practicó una intervención que consistía en hacer correcciones exageradas y persistentes referidas a la dicción de varios menores, incluyendo algunos que no mostraban tartamudeo. El experimento no habría generado trastornos de la comunicación en los que fueron estudiados; pero, se produjeron secuelas evidentes en muchos niños afectados incluyendo grados variables de timidez o poca expresividad en el lenguaje verbal de los que fueron evaluados.

Años más tarde otro equipo de investigadores llamó al experimento "el estudio monstruoso". Tres de los afectados demandaron a la universidad, y en 2007 cada uno de ellos recibió una compensación de 925 mil dólares<sup>99,100,101,102</sup>.

#### 4.6. Cirugías ginecológicas sin anestesia ni consentimiento (1845-1849).

El Dr. James Marion Sims, obtuvo parte de su fama por las cirugías que desarrolló para el tratamiento de fistulas vésico vaginales post parto. Esa era una complicación tan frecuente como intratable e invalidante en su época. Hasta hoy existe polémica porque sus tratamientos causaron dolores severos (se trataba de cirugías sin anestesia); y porque se practicaban sin consentimiento de las interesadas (que eran esclavas), ni siquiera cuando se trataba de una idea absolutamente experimental (tratando de recuperar la capacidad laboral de su primera paciente)<sup>103,104,105</sup>.

El Dr. Sims fue electo Presidente de la *American Medical Association* en 1876. En aras de la objetividad se debe aclarar que la anestesia quirúrgica estaba en sus primeras fases de desarrollo y difusión; y que la relación que mantenía ese distinguido profesional con la autonomía de las personas puede ser comprendida porque, por definición, los esclavos carecen de autonomía, y él vivía en una sociedad que mantenía la es-

clavitud como una institución normal y aceptable (incluso el mismo facultativo tenía esclavas para funciones domésticas y adquirió otras para fines científicos). Además, y siempre a favor de una mirada más ecuánime, se debe mencionar que la autonomía sanitaria de muchas mujeres todavía es restringida en materia reproductiva, incluso con riesgo de muerte, en algunas sociedades occidentales del siglo actual<sup>106</sup>.

Por el orden cronológico de la exposición, es posible pensar que se debe hurgar en la historia remota para encontrar ejemplos sobre la violación “científica” del bienestar ajeno. Por desgracia, esa es otra suposición tan optimista como errada, y se pueden citar dos ejemplos mucho más recientes.

En el año 2010 fue publicado un estudio prospectivo y aleatorizado en que se mantuvo a prematuros extremos en niveles moderadamente altos o bajos de oxigenación medida por oximetría de pulso<sup>107</sup>. Los fallos del proceso de consentimiento fueron tan graves que motivaron una nota formal del “*Department of Health & Human Services*”<sup>108</sup> y generaron alarma pública en los Estados Unidos<sup>109</sup>.

Este año 2014, se agrega otro ejemplo que es más reciente y asombroso, por su magnitud y falta de pudor. Se trata de una investigación realizada por la compañía Facebook y académicos de la Universidad de Princeton, que fue publicada en la revista “*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of América*”. El resumen ofrecido por los editores indica textualmente:

*“We show, via a massive (N=689,003) experiment on Facebook, that emotional states can be transferred to others via emotional contagion, leading people to experience the same emotions without their awareness. We provide experimental evidence that emotional contagion occurs without direct interaction between people (exposure to a friend expressing an emotion is sufficient), and in the complete absence of non-verbal cues”*<sup>110</sup>.

Obviamente, no consta que se haya obtenido el consentimiento de los usuarios cuyas publicaciones fueron intervenidas ni de aquellos cuyas emociones pudieron ser modificadas, y ese fue un reparo formal de los editores, que hicieron sus descargos en otro ejemplar de la revista, invocando que la investigación “había cumplido las regulaciones vigentes”<sup>111</sup>. Como sucedió en situaciones previas, hay voces que defienden la posición de la compañía y de los investigadores involucrados<sup>112</sup>.

Por eso es necesario partir la revisión del tema

exponiendo la verdadera secuencia de hechos que justifica la necesidad de ajustar la investigación en medicina a los mejores estándares disponibles, más allá de lo que parece evidente al observador poco informado. El objetivo es mostrar que las buenas conductas actuales, y la correcta interpretación de las normas vigentes, se arraigan en las experiencias históricas, no en decisiones arbitrarias. Después de todo, la falta de investigación puede causar mucho daño, porque perpetúa la ignorancia, y puede bloquear todo avance; pero, la investigación mal hecha también, porque puede perjudicar tanto a los sujetos de estudio como a los operadores sanitarios involucrados.

Pero, sobre todo, es necesario porque el gremio médico se desenvuelve en las áreas de la mayor relevancia para la humanidad y, a pesar de ese privilegio, se ha vinculado repetidamente a conductas que son inadmisibles, algunas de las cuales fueron generadas, estimuladas o consumadas gracias a una actitud colectiva que ha permitido repetir errores que ya han sido bien estudiados.

## RESUMEN NORMATIVO INTERNACIONAL

Aunque no fue reflejado en acuerdos internacionales, la primera noción sobre consentimiento informado en investigación habría sido pronunciada por el Dr. Claude Bernard, en su obra “*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*”, que fue publicada en 1865, y traducida al inglés por primera vez en 1927:

*“[...] never performing on man experiment which might be harmful to him in any extent even though the results might be highly advantageous to science, i.e. to the health of others”*<sup>113</sup>.

Las primeras normas modernas sobre ética de investigación fueron dictadas a comienzos del siglo XX, en Prusia y Alemania, por incidentes relacionados con investigaciones en humanos. Esos textos todavía parecen visionarios y notablemente previsores, pero fueron insuficientes para impedir los atroces actos que algunos médicos desarrollaron durante la Segunda Guerra Mundial.

Los médicos de la Alemania nazi realizaron investigaciones no consentidas y aberrantes en personas, violando lo que hoy conocemos como sus Derechos Humanos más fundamentales, aunque esos Derechos fueron definidos recién en 1948, a raíz de los mismos sucesos bélicos. Algunos de estos médicos fueron juzgados y condenados por un tribunal especial en Nuremberg, Alemania. Se debe reconocer que ese juicio ha sido objeto de críticas

severas y bien fundadas, pero tuvo -al menos- tres efectos muy virtuosos: a) la producción de múltiples registros formales sobre las atrocidades del Tercer Reich; b) el primer documento internacional sobre investigaciones médicas en humanos, el “Código de Nuremberg”; y c) la organización de un sistema jurídico internacional que puede proteger a las personas de algunas acciones emprendidas por sus propios países, en un proceso que culminó en la creación de la Corte Penal Internacional, por el Estatuto de Roma de 1998<sup>114</sup>.

La Asociación Médica Mundial nació ese mismo año 1947, a raíz de las mismas circunstancias. Sus fundadores tomaron de inmediato medidas para asegurar que los médicos conocieran al menos sus obligaciones más elementales y que no se volvieran a involucrar en semejantes prácticas, entre esas medidas estuvo la proclamación del “Código de Ginebra”, que es un documento breve y simple orientado a delimitar el quehacer médico.

Después de que se dictaron esos documentos originales sobre la teoría del “Consentimiento informado en investigación” se siguieron desarrollando actividades que hoy parecen inaceptables, amparadas en la ignorancia o buenas intenciones de los profesionales que las diseñaron, permitieron o ejecutaron.

Por tal motivo la AMM reiteró sus esfuerzos y promulgó la Declaración de Helsinki, que data de 1964, cuya revisión más reciente es del año 2013.

Sin embargo, cuando ya existían tres declaraciones formales sobre los límites del quehacer médico en materias de investigación, se publicó un trabajo que exponía más de veinte investigaciones potencialmente afectadas por reparos éticos graves<sup>115</sup>.

Hay evidencia que indica que después de 1964, todavía se desarrollaron investigaciones que fueron enunciadas en el apartado que se titula “Resumen histórico internacional”, para que cada lector haga un juicio personal sobre el quehacer de algunos profesionales que no conocían o no supieron interpretar las normas vigentes en esta materia.

En 1996, la “*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*” publicó su “*Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1)*”<sup>116</sup>. Esa norma presta mucha atención al consentimiento informado, a diferencia de la norma de 1993, que estaba dedicada a estudios en ancianos y no mencionaba el asunto, porque se enfocaba en cuestiones más fisiológicas y estadísticas<sup>117</sup>.

Una declaración más moderna es el “Convenio de Oviedo”<sup>118</sup> que fue firmado el 4 de abril de 1997 y que contiene el “Convenio para la protección de

los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina” y el “Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina”.

El 20 de julio del año 2000 la ICH publicó sus “*ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11)*”<sup>119</sup>, que merece especial atención porque propone una distinción entre el consentimiento y el asentimiento en el caso de pacientes pediátricos.

Otra declaración formal reciente sobre consentimiento informado e investigación se encuentra en las “Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos”<sup>120</sup>, que fueron preparadas por el “*Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*” en colaboración con la Organización Mundial de la Salud en Ginebra, el año 2002.

Recogiendo el contenido de múltiples documentos previos, el 19 de octubre de 2005, se hizo pública la “Declaración Universal Sobre Bioética y Derechos Humanos de la Unesco”<sup>121,122</sup>.

El año 2009 fue publicada una versión actualizada de las “*International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies*”, que habían sido editadas por el CIOMS en 1991. Pero, pronto aparecieron voces críticas al nuevo estándar de protección y consentimiento que ellas proponen<sup>123,124</sup>.

Finalmente, en 2011, la Organización Mundial de la Salud publicó los “*Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants*”, que resumen buena parte de las normas previas<sup>125</sup>.

Al revisar la enorme cantidad de declaraciones formales emitidas por la comunidad internacional es llamativo que tras la decisión contenida en la “Declaración Universal de Derechos Humanos”<sup>126</sup> de 1948, que obliga a privilegiar al individuo por encima de las comunidades organizadas o las ideologías, se ha hecho posible pactar algunos acuerdos mínimos, que son comprensibles y aplicables en diferentes culturas e idiomas.

Probablemente, ese fue el objetivo esencial de la Declaración Universal de Derechos Humanos, en que el preámbulo y el artículo número uno se pueden reformular y resumir diciendo que la libertad, la justicia y la paz en el mundo tienen por base el reconocimiento de la dignidad intrínseca y los derechos iguales e inalienables de todas las personas; que todas ellas nacen libres e iguales en dignidad y derechos y, dotados como están de razón y conciencia, deben comportarse fraternalmente los unos con los otros. Y de esa interpretación no caben dudas de que la doctrina del consentimiento informado, que

ya está ampliamente consolidada en la medicina clínica, debe ser considerada un valor de la máxima relevancia en la investigación médica.

## DESARROLLO NORMATIVO ANTES DE LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL

La investigación biomédica en Alemania era considerada como la más avanzada del mundo alrededor del año 1900, no sólo en relación con los avances en distintos campos técnicos, sino también en relación con las normas y reglamentos éticos y legales de protección de los sujetos de investigación<sup>127,128,129</sup>.

De hecho, el gobierno del Land de Prusia promulgó en 1891 la “Primera directriz prusiana sobre investigación”. Esta directriz fue dictada a raíz de investigaciones sobre tuberculina como profilaxis de tuberculosis. La norma permitía la investigación en prisioneros sólo si: la cárcel tenía enfermería, el médico investigador trabajaba en dicha enfermería y conocía la tuberculina, si el caso de tuberculosis era reciente y si el prisionero consentía el tratamiento.

Esa primera directriz fue complementada en 1900, con la “Segunda directriz prusiana sobre investigación” que prohibía cualquier intervención médica con fines diferentes al diagnóstico, tratamiento o inmunización, si el sujeto era menor de edad o incompetente mentalmente, si el sujeto no había consentido voluntariamente con la intervención o no conocía todos los riesgos a que se exponía. Probablemente estas disposiciones fueron agregadas tras el escándalo generado por los actos del Dr. Albert Neisser, quien en 1898 había reconocido públicamente que había inoculado suero de sífilíticos a pacientes para estudiar la prevención de la lúes, provocando el contagio de la enfermedad a consecuencia del experimento<sup>130</sup> y atribuyéndolo a que las mujeres inoculadas trabajaban como prostitutas. Obviamente, esas mujeres no habían sido informadas de aquella investigación ni habían consentido las actividades del Dr. Neisser<sup>131</sup>.

Esas normas de 1891 y 1900 son los primeros registros de documentos formales sobre principios éticos para la experimentación con seres humanos. Ellos hacían mención a la integridad moral del experimentador y el consentimiento explícito del sujeto de la investigación, habiendo tenido la información relevante sobre las posibles consecuencias adversas resultantes de la investigación. Esas normas éticas relativas a la experimentación en humanos con nuevas herramientas terapéuticas se han denominado como el Código ético de Berlín o

Normas Prusianas.

Desgraciadamente, por diferentes motivos, esas normas no pudieron evitar los hechos que se demostraron más adelante. Aunque fueron incorporadas tangencialmente en la formulación de cargos durante el Juicio de Nuremberg.

En la primavera de 1930, el Dr. Georg Deycke aplicó la promisorio vacuna de BCG proveniente de Francia a los recién nacidos del Hospital Municipal de niños de Lübeck, en Alemania. Se vacunaron por vía oral 251 niños, sin consentimiento de sus tutores. Muchos de esos niños se enfermaron de tuberculosis y más de 70 murieron. Todos los niños no inoculados sobrevivieron sin problemas. Obviamente, hubo pánico en esa localidad y hubo una intensa campaña en la prensa contra Francia.

Se demostró que las preparaciones utilizadas contenían bacilos de tuberculosis humana, no bovina, y se concluyó que se había usado la cepa equivocada. El investigador alegó que antes había ensayado la vacuna en sí mismo, y que sólo se trataba de un lamentable “error científico”. El juicio duró desde octubre de 1931 a febrero de 1932; el Dr. Deycke fue condenado a dos años de prisión por negligencia en sus deberes como supervisor y el Dr. Ernst Alstaedt a 15 meses, por su rol como Director del Departamento de Salud respectivo. Este hecho se conoce como el “desastre de Lübeck”<sup>132,133</sup>.

En 1931, considerando ese incidente, el Ministro del Interior del Reich estableció las nuevas políticas de investigación en seres humanos, que establecieron requisitos más exigentes que las Normas Prusianas de 1900 y que fueron publicadas en el “*Deutschen Medizinischen Wochenschrift*”<sup>134,135,136</sup>. Tales directrices imponían normas técnicas y éticas mucho más precisas y restrictivas para la investigación, entre ellas: una invocación perentoria a mantener en armonía los principios de ética médica y las reglas del arte y de la ciencia médica; la necesidad de entregar información completa a los potenciales sujetos de estudio; analizar por adelantado los riesgos potenciales y los beneficios probables; una justificación convincente para investigar en pacientes especialmente vulnerables, como los niños; la prohibición absoluta de experimentar con moribundos o contra la voluntad de los sujetos; y la obligación de conservar la documentación por escrito de la investigación.

Por desgracia, esta legislación fue insuficiente para evitar los experimentos que se llevaron a cabo durante el período nazi, aunque todavía es considerada por algunos historiadores como una norma más precisa y completa que la Declaración de Helsinki. En una triste coincidencia, en la redacción de esas normas de avanzada participó el Dr. Julius

Mozes, que falleció el año 1942, mientras permanecía recluido en el campo de concentración de The-resienstadt.

Las directivas de 1931, que profundizaban los documentos prusianos, fueron utilizadas por los militares norteamericanos que juzgaban a los médicos nazis, porque ellos no encontraron ni siquiera en su propia legislación alguna norma de mejor calidad que pudiera servir como referencia. En realidad, constituyeron la base del enjuiciamiento junto con el Código de Nuremberg, que era una lista de diez principios que la Corte consideró universalmente aceptados “por los protagonistas de la experimentación en humanos”. Esa lista fue producida y respaldada por los dos asesores médicos del Tribunal.

En este punto es necesario aclarar que, tal como las investigaciones nazis violaron normas de avanzada; las investigaciones norteamericanas, se desarrollaron en medio de normas muy pobres, situación que fue corregida recién con las enmiendas de Kefauver-Harris, que fueron introducidas en 1962, a raíz de las malformaciones secundarias al uso de talidomida, y que se exponen más adelante<sup>137</sup>.

## DESARROLLO NORMATIVO DESPUÉS DE LA SEGUNDA GUERRA MUNDIAL

Cuando terminó la Segunda Guerra Mundial, las potencias vencedoras encontraron evidencias de actividades que estaban más allá de lo imaginable, actividades tan monstruosas que no se encontraban descritas en las normas vigentes, y se plantearon dudas sobre la obligación de respetar la ley en su sentido más estricto, lo que habría permitido la impunidad de muchos, por falta de leyes y de tribunales adecuados para juzgarlos; o privilegiar la necesidad de un escarmiento radical e internacional, incluyendo la proposición de hacer juicios sumarios y fusilamientos masivos que fue discutida en algún momento tras el armisticio<sup>138</sup>.

En esa disyuntiva se optó por un camino intermedio; crear leyes y tribunales especiales para juzgar en forma civilizada algunos hechos que eran inimaginables<sup>139-140</sup> pero, tratando de respetar los derechos básicos de los imputados, como la presunción de inocencia, y preservar su derecho a un juicio justo, a pesar de los odios acumulados y de los vicios formales que ese juicio tendría desde su origen<sup>141</sup>.

Consta que hubo serias y apremiantes discusiones sobre las nuevas leyes que serían promulgadas para juzgar el horror, llegando a límites anecdóticos, como una profunda controversia sobre el uso y verdadero sentido de una coma o punto y coma en

el material referido a los crímenes contra la humanidad<sup>142</sup>.

De esta forma nacieron dos tribunales especiales, el de Nuremberg y el de Tokio, creados por los vencedores del conflicto para juzgar los crímenes de las potencias vencidas, en lo que hoy parece casi un simple abuso de la victoria. Ese hecho demuestra que el procedimiento violaba expresamente los principios de imparcialidad y objetividad, que son dos bases esenciales del “debido proceso”, ya que todos los jueces eran ciudadanos de las naciones vencedoras y habían vivido de distintas maneras las penurias de la guerra, incluyendo privaciones materiales y la pérdida de seres queridos.

Como se indicó, esa decisión respondía a la necesidad colectiva de aplicar alguna forma de justicia material, la que habría sido inalcanzable para los tribunales locales, que hubiesen tratado de cumplir su labor en medio de enormes conflictos de intereses, inhabilidades y presiones fácticas. De todas maneras, la justicia informal aportó cierto nivel de castigo adicional a los derrotados, que permite imaginar el grado de indignación popular contra las actividades del nazismo, llegando incluso a las ejecuciones sumarias en países como Italia (unos 30.000 casos) y Francia (unos 40.000)<sup>143</sup>.

Además de la imparcialidad y objetividad, los tribunales ad hoc vulneraban otros principios esenciales del debido proceso penal.

1. El principio de legalidad, porque no había leyes penales internacionales formales cuando se produjeron los hechos; todas ellas fueron dictadas a posteriori.
2. El principio de irretroactividad de la ley penal, porque la ley penal nueva no puede aplicarse a conductas que ya se produjeron, a menos que sea favorable al imputado, y en este caso sólo se trataba de leyes perjudiciales para los acusados.
3. El principio de tipicidad, porque las leyes nuevas no definían con precisión el concepto y contenido exacto de los crímenes de guerra, contra la paz y contra la humanidad, lo que dejaba enormes espacios de subjetividad en los jueces.
4. El principio del juez natural, porque nadie puede ser juzgado por comisiones especiales o sacado de los jueces naturales designados por la ley antes del hecho de la causa.

La elección de la ciudad de Núremberg no fue casual, sino secundaria a la disponibilidad y relativa indemnidad del Palacio de Justicia, que podía acoger al tribunal internacional que debería funcionar allí. Pero, en una curiosa coincidencia, esa elección adquirió un simbolismo especial porque en esa ciudad se firmaron, en 1935, las “*Nürnberger*

*Gesetze*<sup>144</sup>, un conjunto de regulaciones racistas y anti semitas, que fueron la base jurídica para incorporar la ideología del partido nacionalsocialista en las leyes civiles de Alemania<sup>145</sup>.

Aunque persistieron largas discrepancias en la Organización de Naciones Unidas sobre los fundamentos legales del origen del Tribunal de Núremberg, sobre su funcionamiento y sobre sus decisiones, la Asamblea General confirmó los principios de derecho internacional reconocidos por el Estatuto y por las sentencias del Tribunal de Nuremberg a través de la Resolución 95 (I)<sup>146,147</sup>, y encargó su formulación en un texto definitivo a la Comisión de Derecho Internacional por medio de la Resolución 177 (II)<sup>148,149</sup>.

El documento acusatorio del primer juicio, denominado “*Case N° 1. United States of America v. Karl Brandt et al.*” (popularmente llamado “El caso médico”), tenía cuatro cargos y fue firmado en Núremberg el 25 de octubre de 1946, por el Brigadier General Telford Taylor, Jefe del Consejo para los Crímenes de Guerra, actuando en nombre de los Estados Unidos de Norteamérica<sup>150</sup>. Ese mismo militar dio inicio a las audiencias el 9 de diciembre de 1946<sup>151</sup>.

El primero de los cuatro cargos de la acusación mencionaba “El plan común o la conjura” entre los acusados, y menciona expresamente el rol del consentimiento en la descripción de los Crímenes de Guerra imputados a los 23 acusados:

*“It was a part of the said common design, conspiracy, plans and enterprises to perform medical experiments upon concentration camp inmates and other living human subjects, without their consent, in the course of which experiments the defendants committed the murders, brutalities, cruelties, tortures, atrocities, and other inhumane acts, more fully described in Counts Two, and Three of this Indictment”.*

Existe información más o menos completa sobre muchos otros experimentos que superan las ficciones más extremas, como las aberrantes cirugías en hermanos gemelos y las inyecciones de colorantes oculares que habrían sido practicadas por el Dr. Josef Mengele. Pero, el Juicio de Núremberg se remitió exclusivamente a las acusaciones que fueron formuladas contra los encausados, y el resumen final sólo hace referencia a los hechos que fueron demostrados, usando como pruebas incluso algunos registros y publicaciones que habían sido producidos por los mismos acusados. En aras de la brevedad se muestran referencias sólo para los dos primeros experimentos mencionados en el segundo cargo de la acusación.

En ese segundo cargo de la acusación, relativo a los “Crímenes de guerra”, se enumeran los experimentos que fueron demostrados más tarde:

#### A) Experimentos en alturas extremas:

Se realizaron en Dachau, buscando información útil para la Fuerza Aérea Alemana, pretendían determinar la resistencia y sobrevivencia de los humanos a alturas extremas. Se usaron cámaras hipobáricas, simulando ascenso a 68.000 pies (unos 23.000 metros sobre el nivel del mar). Muchos sujetos de estudio murieron, sufrieron padecimientos que se pueden considerar torturas o quedaron secuestrados. La acusación mostró una carta en que se entregaba la autorización formal para hacer los experimentos en prisioneros, ya que -obviamente- no había voluntarios disponibles. La defensa de los acusados alegó que los resultados de esos experimentos eran valiosos y habían sido presentados en una Conferencia realizada en el Deutscher Hof de Nuremberg en octubre de 1942. Ambas alegaciones fueron efectuadas el 9 de diciembre de 1946, y constan en las páginas 63 y 69 de las transcripciones respectivas<sup>152,153</sup>.

#### B) Experimentos de congelación:

También se realizaron en Dachau, para beneficio de la Fuerza Aérea Alemana, pretendían determinar los medios más efectivos para tratar a víctimas de hipotermia o congelación. Muchos prisioneros fueron puestos en tanques de agua con hielo hasta por períodos de tres horas, aunque la rigidez extrema y el dolor se presentaban precozmente. Muchas víctimas perecieron, y los sobrevivientes fueron tratados con medios poco ortodoxos. En otras series de experiencias, las víctimas fueron dejadas desnudas a la intemperie, con temperaturas bajo el punto de congelación, y se les mantuvo en esas condiciones por muchas horas, aunque se escuchaban sus gritos de dolor a medida que se congelaban sus extremidades. Durante el juicio se presentó como evidencia una carta del Dr. Sigmund Rascher dando cuenta de sus actividades a sus superiores. Esa carta mencionaba la presentación de sus resultados en un Simposio sobre congelación organizado por la Luftwaffe y en la Universidad de Marburg, dicha misiva fue presentada al tribunal el 11 de diciembre de 1946, y consta en la página 217 de las transcripciones respectivas<sup>154</sup>.

#### C) Experimentos con malaria:

También se realizaron en Dachau, buscando intervenciones para prevenir y tratar la malaria. Prisioneros sanos fueron infectados con picaduras de



mosquito o inyecciones de extractos de glándulas mucosas de mosquitos. Fueron infectadas más de mil personas, que no eran voluntarias. Muchas víctimas murieron o quedaron discapacitadas.

D) Experimentos con gas mostaza:

El producto también era llamado gas "LOST" (por los apellidos de sus descubridores, Lommel y Steinkopf). Se realizaron en Sachsenhausen, Natzweiler y otros campos de concentración, buscando información útil para las Fuerzas Armadas de Alemania. Pretendían investigar los tratamientos más efectivos para tratar las heridas producidas por ese agente químico. Se hicieron heridas experimentales que fueron contaminadas con gas mostaza; ese compuesto es extremadamente irritante y producía grave dolor durante el procedimiento. Hubo prisioneros que murieron, muchos sufrieron dolor severo y otras lesiones.

E) Experimentos con sulfanilamida:

Se realizaron en Ravensbruck, buscando información útil para las Fuerzas Armadas de Alemania. Se practicaron heridas experimentales y fueron infectadas deliberadamente, con estreptococos, gangrena gaseosa y tétano. La irrigación de las heridas fue interrumpida ligando los vasos cercanos para remedar las condiciones de traumas bélicos. La infección fue deliberadamente agravada introduciendo fragmentos de madera o vidrio en las heridas. Las infecciones fueron tratadas con sulfanilamida y otras drogas. Algunos sujetos murieron como resultado de estos experimentos y otros sufrieron lesiones graves y agonías dolorosas.

F) Experimentos de regeneración y trasplante de huesos, músculos y nervios:

Se realizaron en Ravensbruck, buscando información útil para las Fuerzas Armadas de Alemania. Pretendían estudiar la regeneración de esos tejidos y trasplantes entre individuos no voluntarios. Se removieron sistemáticamente fragmentos de esos tejidos produciendo intensos dolores, mutilación y secuelas permanentes.

G) Experimentos con agua de mar:

Se realizaron en Dachau, buscando información útil para la Fuerza Aérea y Naval de Alemania. Pretendían estudiar métodos para hacer que el agua de mar fuera apta para consumo humano. Los sujetos no voluntarios fueron privados de todo alimento y bebida, y sólo se les ofrecía agua de mar tratada con distintos métodos químicos. Esos experimentos causaron mucho dolor y sufrimientos, y produjeron lesiones severas en los afectados.

H) Experimentos con hepatitis viral:

Se realizaron en Sachsenhausen y Natzweiler, buscando información útil para las Fuerzas Armadas de Alemania. Pretendían estudiar métodos para prevenir y tratar esa enfermedad. Las víctimas fueron infectadas deliberadamente; algunos de ellas fallecieron, y otras padecieron dolores severos, entre otros sufrimientos.

I) Experimentos de esterilización:

Se realizaron en Auschwitz, Ravenbruck y otros lugares. Pretendían desarrollar un método de esterilización que fuera aplicable a millones de personas con mínimas demoras, costos y esfuerzos. Estos experimentos incluyeron el uso de radiación, cirugía, y varias drogas. Miles de víctimas sufrieron apremio físico y mental, además de las mutilaciones que eran previsibles.

J) Experimentos con tifus exantemático:

Se realizaron en Buchenwald y Natzweiler, buscando información útil para las Fuerzas Armadas de Alemania. Pretendían estudiar varias vacunas, incluyendo el tifus murino. En Buchenwald muchos prisioneros sanos fueron infectados deliberadamente para mantener reservas de *Rickettsia prowazeki*. Más del 90% de los infectados murió (era la evolución natural de la enfermedad en condiciones muy desfavorables). Otros prisioneros no voluntarios recibieron vacunas o diferentes tratamientos con sustancias químicas. En esos experimentos el 75% de los prisioneros fueron inmunizados con algún tipo de vacuna o recibieron alguna sustancia química, y fueron infectados tres o cuatro semanas más tarde. El restante 25% fue infectado sin más demoras, para comparar la efectividad de las vacunas y tratamientos que se habían administrado a los otros prisioneros. Experimentos similares se realizaron en Natzweiler.

K) Experimentos con venenos:

Se realizaron en Buchenwald, buscando información sobre los efectos de diferentes tóxicos en los humanos. Los prisioneros fueron envenenados sin aviso, a través de sus alimentos. Las víctimas murieron envenenadas, o fueron asesinadas de inmediato para realizar autopsias precoces. Algunos prisioneros sufrieron heridas por armas de fuego, usando balas envenenadas, con grave sufrimiento y muerte.

L) Experimentos con bombas incendiarias:

Se realizaron en Buchenwald, buscando información sobre los efectos de varios tratamientos en las quemaduras por fósforo. Esas quemaduras fue-

ron producidas en los prisioneros usando fósforo tomado de bombas incendiarias, causan intensos sufrimientos y graves lesiones corporales.

Desgraciadamente, el segundo cargo agrega otras actividades de “investigación” a la lista de experimentos recién mencionada:

Se hicieron mediciones y fotografías de 112 personas judías, luego fueron asesinadas y sus cuerpos fueron enviados para ser conservados en la osteoteca de la “Reichsuniversität Straßburg”, un proyecto universitario vinculado al nazismo.

Ese segundo cargo también incluyó varias acusaciones adicionales que no parecen asociadas a “investigación” ni “experimentación” alguna, como el asesinato masivo de discapacitados y enfermos, usando diferentes métodos.

El tercero de los cuatro cargos presentados se refiere a los “Crímenes contra la Humanidad”, y reitera la importancia del consentimiento en los actos médicos:

*“Between September 1939 and April 1945 all, of the defendants herein unlawfully, willfully, and knowingly committed Crimes against Humanity, as defined by Article II of Control Council Law N°10, in that they were principals in, accessories to, ordered, abetted, took a consenting part in, and were connected with plans and enterprises involving medical experiments, without the subjects’ consent, upon German civilians and nationals of other countries, in the course of which experiments the defendants committed murders, brutalities, cruelties, tortures, atrocities, and other inhumane acts. The particulars concerning such experiments are set forth in Paragraph 6 of Count Two of this, Indictment; and are incorporated herein by reference”.*

El cuarto y último cargo del “Juicio médico” se refiere a la “Participación en una organización criminal”, refiriéndose a la participación de los imputados, incluyendo médicos, en los *Schutzstaffel Der Nationalsozialistischen Deutschen Arbeiterpartei* (Escuadrones de choque del Partido Nacional Socialista Alemán de los Trabajadores), llamados generalmente “SS”.

Fueron condenados a la muerte, por ahorcamiento, cuatro médicos y tres de sus asistentes: Dr. Karl Brandt, Dr. Waldemar Hoven, Dr. Karl Gebhardt, Dr. Joachim Mrugowsky, Viktor Brack, Rudolf Brandt, y Wolfram Sievers. Otros nueve acusados recibieron penas de prisión, incluyendo cinco condenas a cadena perpetua, y siete fueron absueltos<sup>155</sup>.

El balance final de los Juicios de Núremberg es

complejo y ha generado largas controversias. Además de los vicios formales que ya se expusieron brevemente, hubo vicios sustanciales o de fondo. Por ejemplo, hubo una enorme tasa de impunidad que se consolidó desde antes de comenzar el proceso, desde el tiempo en que se preparaban las acusaciones. Eso ocurrió por problemas tan comprensibles como la falta de tiempo, personal y presupuesto. Es innecesario hacer análisis especializados para apreciarlo con claridad, porque es simplemente absurdo imaginar que todos los experimentos nazis recién descritos fueron debidos a la culpa o dolo de sólo dieciséis acusados<sup>156</sup>.

## EJECUCIONES DE LANDSBERG

Los siete acusados que fueron condenados a muerte fallecieron ahorcados en la prisión de Landsberg, en Bavaria, el 2 de junio de 1948.

En este contexto, la fortaleza de Landsberg también tiene un especial simbolismo, porque fue el sitio donde Adolf Hitler estuvo prisionero durante nueve meses, en 1924, tras ser condenado por su fallido intento de derrocar al gobierno alemán. Ese fracaso, el “Putsch de la Cervecería”, ocurrió el 8 de noviembre de 1923. Durante aquella reclusión Hitler pasó el tiempo dictando su libro “Mein Kampf” a Rudolf Hess, que ya era un entusiasta colaborador de las actividades nacionalsocialistas<sup>157</sup>.

Entre los muchos reparos a los Juicios de Núremberg se debe destacar que los mismos juzgadores decidieron unilateralmente que mientras algunos autores o cómplices de atrocidades fueron ejecutados con notable celeridad, tras procesos de discutida legalidad, hubo otros que fueron considerados demasiado valiosos y gozaron de especial impunidad y protección, por razones ajenas a los actos que se les reprochaban.

Esa crítica se puede explicar indicando que esta especial impunidad no nació de atenuantes ni exculpantes aplicables a las conductas reprochadas; como el temor, el cumplimiento del deber o la legítima defensa, que pueden llegar a extinguir la responsabilidad penal de un homicidio. Por el contrario, ella fue generada por meras transacciones a cambio de las ventajas militares que se podían obtener a partir de las conductas reprochadas. De alguna forma, se podría entender que los juicios y sus sentencias funcionaron como una suerte de extorsión para que los vencedores pudieran tomar ventajas de los conocimientos obtenidos o demostrados gracias a los crímenes y delitos perpetrados por los acusados.

Efectivamente, el 10 de mayo de 1945, el Estado Mayor Conjunto (EMC) ya había emitido una directiva para el general Dwight Eisenhower, comandante de las fuerzas estadounidenses en Europa, para arrestar y detener a todos los criminales de guerra. Pero, el mismo EMC moderó sus instrucciones agregando que “puede hacer las excepciones que su criterio considere conveniente por motivos de inteligencia y otras razones militares”<sup>158</sup>.

Así, muchos profesionales que debieron ser sometidos a juicio por crímenes de guerra recibieron la protección formal del gobierno norteamericano, que los acogió por canales especiales, para aprovechar el alto nivel de conocimiento que muchos de ellos tenían. Ese fue el “Project Overcast”, que más tarde fue rebautizado como “Project Paperclip”, aunque mantuvo su propósito original<sup>159</sup>.

### **CÓDIGO DE NÚREMBERG (1947)**<sup>160,161</sup>

El Código de Núremberg es el documento inicial para la ética de la investigación moderna, fue generado en 1947, a partir de la proposición de dos médicos asesores del Tribunal Militar, el Dr. Leo Alexander y el Dr. Alexander Ivy, que fue ampliada por el Consejo para los Crímenes de Guerra definiendo los puntos que permiten reconocer la investigación médica legítima.

Para demostrar la complejidad de la materia, se puede indicar que, según algunos autores, el Dr. Ivy habría lindado con el perjurio al ensalzar la calidad ética de las investigaciones médicas que desarrollaban algunos científicos norteamericanos en aquellos días (que eran conceptualmente comparables a las que se estaban juzgando), y terminó su carrera en las sombras del escándalo asociado al “krebiozen” o “carcason” y las acusaciones respectivas.

Es de notar que en su apología a las investigaciones practicadas en los Estados Unidos con presidiarios, el Dr. Ivy hizo varias referencias a su cargo en un comité especializado que jamás se había reunido<sup>162,163</sup>.

De todas formas, ese documento de consenso pretendía definir los estándares de conducta que eran aceptables al tiempo de los hechos, aquellos que fueran reconocibles como tales por expertos en la materia, para poder juzgar y condenar a las personas que habían cometido horrores tan extraordinarios que ni siquiera aparecían descritos a cabalidad en las leyes vigentes en aquella época.

Entre los diez principios de ese Código destaca en primer lugar el requisito del consentimiento voluntario para todo paciente que desea tomar par-

te en una investigación, se le define como un elemento esencial en la investigación en humanos, y requiere libertad e información, las que deben ser garantizadas por el investigador.

### **DECLARACIÓN DE GINEBRA (1948)**<sup>164</sup>

La Asociación Médica Mundial (AMM) nació después de la Segunda Guerra Mundial, aunque algunas de las reuniones informales que le dieron vida se efectuaron en la sede de la British Medical Association, en Londres, en junio de 1945. En la tercera reunión del Comité Organizador, realizada en Londres durante abril de 1947, fue aprobado el proyecto final de Constitución y Reglamentos. En esa tercera reunión se planificó celebrar la Primera Asamblea General en París el 18 de septiembre de 1947. La cuarta y última reunión del Comité Organizador fue realizada en París el 17 de septiembre de 1947. El proyecto de Constitución y Reglamentos fue adoptado el primer día de la Asamblea con enmiendas menores<sup>164</sup>.

Inmediatamente después de su creación, la AMM debió abordar el estado de la ética médica en todo el mundo, que había sido gravemente sacudida y reexaminada por los hechos de la guerra.

En esos años los juramentos éticos al egresar de la escuela de medicina se habían desechado o convertido en meras formalidades. Por ello, las autoridades de la AMM consideraron que un juramento adecuado a los nuevos tiempos ayudaría a fijar en los médicos recién titulados la ética fundamental de la profesión y a elevar la calidad general de su conducta.

Se nombró un comité de estudio para redactar una “Carta de la Medicina” que pudiera servir como juramento o promesa mundial al tiempo de recibir el título médico. Durante dos años se revisaron los juramentos y promesas enviados por las asociaciones miembros para redactar una versión actualizada del antiguo juramento hipocrático, el cual fue adoptado en la II Asamblea General en Ginebra (1948), por lo que es conocido como la “Declaración de Ginebra”. Se invitó a las asociaciones miembros a recomendar el uso de esta promesa en las escuelas y facultades de medicina en sus países.

Un informe sobre los “Crímenes de Guerra y la Medicina” recibido en esa II Asamblea General llevó al Consejo a nombrar otro Comité de Estudio para preparar un “Código Internacional de Ética Médica”, en el que se incluyó el texto de la “Declaración de Ginebra”. Ese documento fue adoptado por la III Asamblea General en Londres (1949) y se

mantiene vigente hasta hoy<sup>166</sup>.

Entre 1949 y 1952, se siguieron recibiendo denuncias sobre violaciones de la ética médica y sobre crímenes cometidos por médicos en tiempos de guerra. Por la necesidad de crear dispositivos de protección en la experimentación humana, y contener las actividades de otras organizaciones que pretendían invadir el campo de la ética médica y el derecho médico, el Consejo decidió establecer un comité permanente de Ética Médica en 1952.

### DECLARACIÓN DE HELSINKI (1964)<sup>167</sup>

La Declaración fue originalmente adoptada en junio de 1964 en Helsinki, Finlandia, y ha sido sometida a cinco revisiones y dos clarificaciones. Con esas intervenciones el documento ha crecido de 11 a 32 párrafos. La Declaración es un importante hito en la historia de la investigación ética, porque demuestra un significativo esfuerzo de la comunidad médica para autorregularse, y forma la base para la preparación de muchos documentos subsecuentes.

En realidad, el Código de Nuremberg no había tenido aceptación general en cuanto a los aspectos éticos de la investigación humana, aunque en países como Alemania y Rusia, inspiró políticas nacionales sobre investigación en humanos. La Declaración desarrolla los diez puntos del Código y a ellos les suma la Declaración de Ginebra (1948), que es un breve estatuto de deberes éticos para los médicos.

La Declaración especifica más detalladamente la investigación clínica, reflejando cambios en la práctica médica desde el término “experimentación humana” usado en el Código de Núremberg. Un cambio notable referente a éste es la atenuación de las condiciones del consentimiento, que era “absolutamente esencial” en el Código de Núremberg. Gracias a esto, hoy los médicos deben obtener el consentimiento de parte del paciente “si es posible”, pero la investigación también se permite cuando a falta del consentimiento del involucrado, se cuenta con el de una persona próxima como un curador o representante legal.

En octubre de 2013, durante la Asamblea Mundial de la AMM que se realizó en Fortaleza (Brasil), se aprobó una nueva versión de la Declaración de Helsinki.

Obviamente, se han publicado reparos a la nueva versión del documento.

Ese mismo año 2013 Millum et al. criticaron el nuevo texto indicando, entre otras razones que, según ellos<sup>168</sup>:

1. Maneja mal el consentimiento informado y re-

chaza la posibilidad de omitirlo en adultos competentes, a pesar de que eso es frecuente y goza de amplio respaldo.

2. No especifica cuándo es apropiado solicitar un consentimiento amplio para el uso futuro de muestras biológicas (un tema creciente, en que los investigadores necesitan mucha orientación).
3. Prohíbe que los individuos que no pueden dar el consentimiento participen en investigaciones ajenas al problema que los ha dejado incapacitados, aunque se auguren otros beneficios médicos y falten participantes capaces de consentir o son muy pocos los que podrían hacerlo (una protección se convierte en una barrera).

Esos reparos ya habían sido anunciados varios años antes por otros autores, y todavía son materia de controversia en cuanto a que se puede privar de intervenciones potencialmente beneficiosas a los pacientes que son incompetentes para consentir; o se puede perder información epidemiológica que se podría extraer con la revisión de fichas clínicas; o se puede perder información atesorada en muestras tisulares obtenidas por otras razones<sup>169</sup>, lo que sólo puede ser resuelto privilegiando la autonomía de los pacientes en cuanto a la donación de sus tejidos, incluso cuando su privacidad no resulta amenazada por la nueva investigación<sup>170</sup>.

El respeto a las poblaciones vulnerables y a la privacidad han generado arduas discusiones<sup>171,172,173</sup> y, recientemente, se ha planteado que existen nuevas consideraciones sobre la protección a pacientes vulnerables (no sólo incompetentes), a la autonomía y a los derechos de privacidad y confidencialidad colectiva (que pueden ir más allá de la mera protección individual)<sup>174</sup>.

Por el contrario, en la misma publicación, Paul Nbedele reconoce puntos virtuosos<sup>175</sup>:

1. Se agregan recomendaciones para hacer investigación en países en desarrollo.
2. Se reconoce la necesidad de favorecer la participación de grupos poco representados, de consolidar comités de ética y de garantizar atención sanitaria post investigación.
3. Se recomienda el uso de intervenciones no probadas cuando no hay intervenciones probadas, y después de que el médico haya consultado con expertos y haya obtenido el consentimiento informado.
4. Se reconoce que en algunos casos, como las sociedades cerradas, el consentimiento informado debe involucrar a otros, como líderes comunitarios y otros cercanos al participante. Los líderes comunitarios pueden servir como una barrera

más de protección que los investigadores deben superar antes de reclutar posibles participantes.

Finalmente, hay una publicación chilena que se basa en argumentos ajustados a la ética profesional más pura, y que reconoce una modificación que debería cambiar el curso de toda la investigación actual en medicina.

Efectivamente, la nueva versión de la Declaración de Helsinki impone un nuevo nivel de transparencia en la investigación médica, incluyendo la obligación de registrar todo ensayo antes de iniciarlo y de publicar todos sus resultados y potenciales conflictos de interés tras completarlo. El material preparado por Bachelet y Rada, indica textualmente<sup>176</sup>:

“La publicación es un deber moral y ético. Es un deber moral porque no se hace un bien a la sociedad al distorsionar, ocultar o engañar sobre los resultados de la investigación clínica. Y es un deber ético porque miles y miles de pacientes a lo largo de cientos de años han consentido a ser objeto de estudio sobre el entendido que la donación de sí mismo podría favorecer a otros seres humanos o futuras generaciones”.

### INFORME BELMONT (1979)<sup>177,178</sup>

El 12 de julio de 1974 fue dictada la “*National Research Act*”<sup>179</sup>, una ley federal que estableció la creación de la “*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*”. Uno de los encargos de la Comisión fue identificar los principios básicos que deberían subyacer a la dirección de investigaciones biomédicas o conductuales que involucraran a humanos y desarrollar guías que deberían ser seguidas para asegurar que dichas investigaciones se desarrollan de acuerdo con dichos principios.

El documento final se llama “*Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research*”, fue publicado el 18 de abril de 1979, y debe su nombre más popular a que una jornada de debate y redacción que duró cuatro días y se desarrolló en el edificio llamado “*Belmont Conference Center*”, que en esa época era propiedad del Instituto Smithsonian.

Ese informe define tres principios éticos básicos para toda investigación en humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia; y propone tres aplicaciones efectivas de dichos principios: consentimiento informado, balance de riesgos y beneficios y selección de sujetos.

Para los fines de esta revisión, cabe citar textualmente la primera de dichas aplicaciones:

#### “Consentimiento Informado”

El respeto a las personas requiere que se dé a los sujetos, en la medida en que sean capaces, la oportunidad de elegir lo que les sucederá. Esta oportunidad se proporciona cuando se satisfacen las normas adecuadas para obtener un consentimiento informado. Mientras la importancia del consentimiento informado es indiscutible, la controversia persiste sobre la naturaleza y la posibilidad de un consentimiento informado. Aún así, existe un acuerdo general de que el proceso de consentimiento informado puede ser analizado comprendiendo tres elementos: información, comprensión y voluntad.

#### “Información”

La mayoría de los códigos de investigación establecen puntos específicos de declaración que tienen por objeto asegurar que se proporcione suficiente información a los sujetos. Estos puntos generalmente incluyen: el procedimiento de la investigación, sus propósitos, riesgos y beneficios anticipados, procedimientos alternos (cuando se incluye terapia) y una declaración ofreciendo al sujeto la oportunidad de hacer preguntas y retirarse en cualquier momento de la investigación. Se han propuesto otros puntos incluyendo cómo seleccionar sujetos, la persona responsable de la investigación, etc. Sin embargo, el simple hecho de mencionar los puntos no responde la pregunta de cuál deberá ser la norma para juzgar qué cantidad y qué clase de información se debe proporcionar. Una norma que frecuentemente se invoca en la práctica médica, específicamente la información proporcionada comúnmente por médicos en situaciones comparables, es inadecuada, ya que la investigación se realiza precisamente cuando no existe un entendimiento común. Otra norma, actualmente popular en casos de negligencia profesional, requiere que el médico revele la información que personas razonables desearían saber para hacer una decisión con relación a su tratamiento. Esto también parece insuficiente ya que el sujeto de investigación, siendo en esencia voluntario, puede desear saber mucho más acerca de los riesgos previsible que un paciente enfrentado a un tratamiento necesario. Pudiera ser que la norma del «voluntario razonable» se debiera proponer de la siguiente manera: la amplitud y naturaleza de la información deberá ser tal que las personas, sabiendo que el procedimiento no es necesario para su tratamiento o tal vez tampoco comprendido completamente, puedan decidir si desean participar en el avance del conocimiento. Aún cuando se anticipe algún beneficio

directo para ellos, los sujetos deberán entender claramente el rango del riesgo y la naturaleza voluntaria de su participación. Un problema especial de consentimiento se plantea cuando el informar a los sujetos de algún aspecto pertinente a la investigación puede invalidar la investigación. En muchos casos, es suficiente indicar a los sujetos que se les invita a participar en un proyecto de investigación del cual no se revelarán algunos puntos hasta que la investigación haya concluido. En todos los casos de investigación que involucren entregar información intencionalmente incompleta, la investigación es justificada sólo si es claro que: 1) la información incompleta es realmente necesaria para lograr los objetivos de la investigación; 2) dentro de la información retenida no existen riesgos que no sean mínimos para los sujetos y 3) existe un plan adecuado para informar a los sujetos, cuando sea apropiado, y para participar a los sujetos los resultados de la investigación. Nunca debe retenerse la información sobre riesgos con el propósito de facilitar la cooperación de los sujetos y siempre se deben dar respuestas verdaderas a preguntas directas sobre la investigación. Se debe tener cuidado en distinguir los casos en que la investigación se invalidaría con una información completa, de los casos en que la declaración completa simplemente incomodaría al investigador.

#### “Comprensión”

La manera y el contexto en que se entrega la información son tan importantes como la información misma. Por ejemplo, presentar la información de manera desorganizada y rápida, dejando poco tiempo para consideraciones o reduciendo las oportunidades para hacer preguntas, puede perjudicar la habilidad del sujeto para hacer una elección informada. Como la habilidad del sujeto para entender depende de su inteligencia, razonamiento, madurez y lenguaje, es necesario adaptar la presentación de la información a las capacidades del sujeto. Es responsabilidad de los investigadores asegurarse que el sujeto ha comprendido la información. Aún cuando siempre existe una obligación de asegurarse que la información sobre riesgo a sujetos sea comprendida completa y adecuadamente, cuando los riesgos son más serios, la obligación es mayor. A veces puede ser adecuado hacer una prueba de comprensión ya sea oral o escrita. También puede ser necesario hacer arreglos especiales cuando la comprensión está severamente limitada -por ejemplo, por causas de inmadurez o incapacidad mental-. Cada clase de sujetos que pudiera ser considerada como incompetente (bebés y niños menores, pacientes incapacitados mentalmente, los desahuciados y los comatosos) deberá ser considerada de acuerdo a sus propias condiciones. Sin embargo, aún para estas personas eventualmente incompetentes el respeto exige que se les dé la oportunidad de elegir, en la medida en que sean capaces, su participación en la investigación. La oposición de estos sujetos a participar deberá respetarse, a menos que la investigación signifique recibir una terapia que no estaría a su alcance de otra forma. El respeto a las personas también exige que se solicite el permiso de otras personas para proteger a los sujetos contra daños. De esta manera se respeta a las personas reconociendo sus deseos y mediante el uso de terceras personas para protegerlos de daños. Las terceras personas escogidas deberán ser aquellas que estén en las mejores condiciones de entender la situación del sujeto incompetente y actúen en el mejor interés de esa persona. La persona autorizada para actuar en nombre del sujeto debe tener la oportunidad de observar la investigación cuando se lleve a cabo para tener ocasión de retirar al sujeto de la investigación si considera que tal acto es en el mejor interés del sujeto.

“Voluntariedad”

La aceptación de participar en una investigación constituye un consentimiento válido sólo si se ha hecho voluntariamente. Este elemento del consentimiento informado exige condiciones libres de coerción y de influencia indebida. La coerción ocurre cuando una persona presenta intencionalmente a otra una amenaza evidente de daño para lograr su consentimiento (es algo similar al uso de la fuerza). En contraste, la influencia indebida ocurre a través de una oferta de recompensa excesiva, injustificada, inapropiada o deshonesto u otra proposición, para obtener el consentimiento (lo que se podría asemejar a una coerción). También, persuasiones que ordinariamente serían aceptables, pueden ser influencias indebidas si el sujeto es especialmente vulnerable. Las presiones injustificables ocurren usualmente cuando personas en posiciones de autoridad o que ejercen influencia -especialmente donde existe la posibilidad de sanciones- insisten en un curso de acción de parte de un sujeto. Sin embargo, existe un continuo de factores con influencia y es imposible establecer con precisión donde termina la persuasión justificable y comienza la influencia indebida. Pero puede decirse que la influencia indebida incluye acciones como manipulación de la elección de una persona a través de una influencia controladora de un familiar cercano y la amenaza de retirar servicios médicos a los cuales el individuo no tendría derecho de otra manera”.

## JURISPRUDENCIA, BIOÉTICA Y NORMAS EN LOS ESTADOS UNIDOS

La experiencia de los Estados Unidos es particularmente valiosa por varias razones:

1. Porque ese país ha soportado por años la convivencia entre “extraños morales”, que es el concepto propuesto por Hugo T. Engelhardt para describir la relación que se puede establecer entre las personas que adscriben a diferentes códigos morales, eventualmente contradictorios o incompatibles. De hecho, en ese territorio cada situación compleja puede ser vista por varias cosmovisiones que comparten la misma habitación.
2. Porque su origen como cultura protestante está basada en el respeto a los demás individuos y a su libertad, incluyendo su derecho a la autodeterminación. Y esa sería la fuente original de la doctrina del consentimiento informado<sup>180</sup>.
3. Porque su sistema judicial consuetudinario está definido por la rápida adaptación de las decisiones judiciales a la evolución de la sociedad, sin rémoras atribuibles a la obsolescencia de su codificación, porque basta la invocación de una sentencia previa para justificar una decisión innovadora, en ausencia de todo cambio normativo<sup>181</sup>.
4. Porque su nivel económico le ha permitido explorar recursos sanitarios extremos y desarrollar investigaciones de avanzada, que plantean dilemas diferentes a los que son propios de la pobreza.
5. Por el papel hegemónico que esta nación ha tenido en Occidente tras la Segunda Guerra Mundial.
6. Porque sus sistemas de registro y documentación son de muy buena calidad y permiten apreciar la evolución de su jurisprudencia y de sus regulaciones federales.
7. Porque su sistema político ha permitido transparentar y difundir buena parte de su propia historia, incluyendo episodios tan incómodos como aleccionadores.

Para revisar el desarrollo jurisprudencial en los Estados Unidos se puede recurrir al trabajo de la “*President’s Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research*” que realizó un completo análisis del material disponible hasta 1982, ese texto expone varios hitos y consideraciones que se resumen en seguida<sup>183</sup>.

Aunque ocurrió en una Corte inglesa, menciona en primer lugar el caso de Slater contra el

Dr. Baker, que era un eminente cirujano del St. Bartholomew’s Hospital, ubicado en Stapleton, y que fue juzgado en 1767. La decisión confirmó la sentencia en contra del operador que había usado un método novedoso para tratar una fractura de pierna que estaba mal consolidada (la volvió a fracturar e instaló un aparato de fijación), pero obtuvo malos resultados.

El tribunal señaló que “muchos hombres muy hábiles en su profesión han actuado con frecuencia fuera del camino común para el bien de los experimentos que intentan...” y agregó que este tipo de comportamiento puede generar responsabilidad en caso de lesiones: “[Esta] fue la primera experiencia realizada con este nuevo instrumento; y si lo era, se trataba de una acción precipitada, y el que actúa precipitadamente actúa por ignorancia”. Desgraciadamente, el paciente, no había consentido la intervención del cirujano, sólo había concurrido a retirar los vendajes, y eso significó la condena del profesional<sup>183</sup>.

El análisis de la Comisión cita en segundo lugar un caso semejante que ocurrió en USA más de cien años después, el caso *Carpenter v. Blake*. Allí el tribunal indicó que el paciente tiene derecho a terminar la relación con su médico por su simple voluntad, sin requisitos ni formalidades, como una manera bastante radical de evitar tratamientos indeseados. Esa simple afirmación reconoce el objetivo central de la relación médico paciente: “servir a los intereses del paciente, aceptando las decisiones del paciente sobre cuáles son sus verdaderos intereses”. Entonces, si un médico oculta sus intenciones de aplicar terapias novedosas a un paciente para evitar que lo abandone, está cometiendo un engaño sancionable. En las relaciones terapéuticas habituales todavía permanece latente ese potencial conflicto entre las intenciones del médico y las decisiones del paciente, como por ejemplo en el rechazo a algunos tratamientos más o menos conocidos (como las transfusiones), o la solicitud de algunas intervenciones que gatillan ciertas repercusiones morales (como la solicitud de aborto inducido). Por el contrario, el punto está completamente resuelto en el caso de las investigaciones médicas, donde el consentimiento formal es un requisito esencial, prácticamente intransable<sup>184</sup>.

Tomadas en conjunto, las decisiones de los casos Slater y Carpenter parecen extremadamente restrictivas, porque establecen la idea de que los médicos que se apartan de los tratamientos conocidos lo hacen a su propio riesgo (sin excusas ni atenuantes), y que las lesiones resultantes del tratamiento experimental serían base suficiente para demandar, aunque no hubieran pruebas de malas

prácticas (es decir, una responsabilidad “objetiva”, a todo evento, incluso en ausencia de negligencia, imprudencia o impericia). Sin embargo, por varias razones, probablemente sería erróneo aplicar esta proposición a la investigación contemporánea.

En primer lugar, porque en ambos casos no se trataba de investigaciones formales en el sentido moderno de la expresión, porque “probar” una “terapia innovadora” o “procedimiento médico no validada” en el contexto de “investigación terapéutica para un caso concreto” puede ser resuelto en base a normas de otro tipo, como el informe de expertos, o los Comités de análisis de casos. En segundo lugar, porque el requisito actual es que la investigación apoyada por la autoridad debe pasar el examen científico y de Comité de Ética, y ello sugiere que la brecha entre el ejercicio clínico habitual y la experimentación puede ser menor hoy que en los casos comentados (en el sentido de que ambas son conductas sometidas a controles técnicos y éticos). Tercero, y más importante, porque la ley norteamericana mostró un enorme cambio durante el siglo XX, apuntando hacia una evaluación más integradora de los hechos y las circunstancias que justifican la decisión de aplicar tratamientos poco habituales, innovadores o experimentales.

Según el análisis de la Comisión, cuando terminaba el siglo XIX, comenzó a desarrollarse un cambio jurisprudencial que fue abriendo lentamente la posibilidad de hacer innovaciones o experimentar en medicina, cuando se cumplían algunos requisitos que ahora parecen absolutamente razonables. En un caso de 1895, *Jackson v. Burnham*, el tribunal, mientras reiteraba la regla de que “si un médico cree conveniente experimentar, debe hacerlo a su propio riesgo” (tal como establecían los casos previos, algo parecido a una responsabilidad “objetiva”, generadora de responsabilidad incluso en ausencia de malas prácticas), agregaba que esa regla podía ser atenuada si el médico era capaz, frente a resultados perjudiciales, de explicar al jurado que tenía razón para esperar buenos resultados y de justificar su experimento en base a una teoría razonable o con el respaldo de expertos calificados (aunque la Corte dejaba la posibilidad de que el jurado decidiera en los casos de discrepancia entre expertos). Es notable que ese fallo ni siquiera mencionara el consentimiento del paciente como un requisito esencial para desarrollar conductas innovadoras<sup>185,186,187</sup>.

En el caso de *Fortner v. Koch*, que fue resuelto en 1935, antes de que se desarrollaran completamente las anomalías que se conocieron después de la guerra, la jurisprudencia norteamericana ya había hecho una primera declaración sobre la posibilidad

de hacer innovaciones medio experimentales en el tratamiento de pacientes, con expresa mención de que era obligatorio que esas innovaciones fueran consentidas con algún grado adecuado de información: “si la práctica general de la medicina y la cirugía incluye el progreso, debe llevarse a cabo una cierta cantidad de experimentación”.

Con esos antecedentes, los requisitos legales esenciales eran consentimiento y razonabilidad: “dichos experimentos deben realizarse con el conocimiento y el consentimiento del paciente o los responsables de él, y no debe variar demasiado radicalmente del método aceptado de procedimiento”. Es decir, en 1935 ya se habían propuesto los dos elementos centrales de la ética de la investigación moderna: balance riesgo-beneficio y consentimiento informado.

Es claro que esa sentencia insinuaba la idea del consentimiento en el contexto de intervenciones innovadoras, y establecía una distinción con respecto a las prácticas gravemente desviadas de la *lex artis*, que son prohibidas y deben ser sancionadas sin más discusiones. Por desgracia, la Corte no definió con precisión cuánto era la desviación admisible para configurar una investigación “terapéutica” (orientada al caso particular del paciente que la acepta) ni cuál era el procedimiento correcto para cumplir y demostrar un estándar adecuado de información que se debe entregar al interesado<sup>188</sup>.

La transición de las normas jurídicas, desde “los experimentos médicos en su propio riesgo” (estándar de *Slater y Carpenter*), hasta el criterio que permite la innovación para casos individuales en base a un discurso razonable y fundamentado (*Fortner v. Koch*), se desarrolló en paralelo una tendencia más general en la ley de responsabilidad civil durante los siglos XIX y XX en USA: el surgimiento y la solidificación de la “negligencia” como la piedra de tope de la responsabilidad civil extracontractual. Esa responsabilidad extracontractual es la que se aplica para definir la obligación de indemnizar en los casos de daño no relacionados con el mero incumplimiento de obligaciones preexistentes a dicho daño (el daño por incumplimiento de obligaciones puede generar responsabilidad contractual).

Este desarrollo también fue evidente en el ámbito de los litigios por negligencia médica, que hoy todavía está definido en torno a una obligación de medios (no de resultados), en que el estándar de responsabilidad está dirigido a sancionar la mala práctica profesional (sea como negligencia, imprudencia o impericia) y no el mal resultado de la intervención (que es completamente excusable cuando se ha cumplido *lex artis*, y ello ha sido demostrado en juicio). La mala práctica clínica se analiza con



un razonamiento análogo al que permite analizar la mala práctica médica ocurrida durante una investigación.

Así, la proposición de que la investigación con humanos es una “actividad anormalmente peligrosa” sujeta a las normas de responsabilidad objetiva (que genera responsabilidad, aunque no haya malas prácticas), ya estaba obsoleta en la jurisprudencia norteamericana revisada hasta el informe de 1982.

Si bien la Comisión indicaba que todavía era posible que una corte innovadora tratara de aplicar la responsabilidad objetiva a las lesiones ocurridas durante investigación médica (sobre todo en vista del alcance en constante expansión de la responsabilidad objetiva en diferentes escenarios), llegó a la conclusión de que los sujetos lesionados durante investigaciones encontrarían poco de sustento para demandar en base a la doctrina de la responsabilidad objetiva.

Para revisar el desarrollo bioético en los Estados Unidos se debe considerar la actividad del gobierno central, que ha creado sucesivas comisiones para enfrentar la cambiante realidad de los hechos en estas materias<sup>189</sup>.

Desde 1974, el Presidente o el Congreso, han creado diferentes grupos de trabajo para contar con apoyo en materias de bioética. Esos grupos han tenido diferencias en su composición, modo de trabajo y objetivos, pero todos han compartido un propósito común, el examen y análisis cuidadoso de las consideraciones éticas que subyacen a las actividades de esa nación en ciencias, medicina y tecnología.

La “*National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* (1974-78)” es considerada habitualmente como la primera comisión de bioética de los Estados Unidos. Fue creada a partir de la “*National Research Act* (1974)” dictada por el Congreso, y es ampliamente conocida porque entregó el Informe Belmont, que identificó los principios básicos para hacer investigación en voluntarios, y que todavía es la base de toda la reglamentación federal en esta materia.

La “*Presidential Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research* (1978-83)”, también fue creada por el Congreso. Su reporte “*Defining Death* (1981)” fue la base para la ley federal llamada “*Uniform Determination of Death Act*”, un modelo que fue adoptado por la mayoría de los Estados.

Desde mediados de los años noventa, cada Presidente ha creado sus propias comisiones de bioética, lo que refleja el progresivo aumento en el volumen y complejidad de las materias relacionadas.

El “*Advisory Committee on Human Radiation Experiments, ACHRE* (1994-95)” fue creado por el Presidente Bill Clinton para investigar los experimentos con radiación que fueron efectuados entre 1944 y 1974, así como la contaminación radioactiva del medio ambiente que fue practicada con fines de investigación. El comité meditó largamente los estándares éticos y científicos adecuados para evaluar esas actividades y entregó recomendaciones para asegurar que ellas no pudieran ser repetidas.

En respuesta al informe de ese comité, llamado “*Advisory Committee on Human Radiation Experiments: Final Report*”, el Departamento de Defensa entregó un extenso reporte que demostró las complejas sutilezas que se pueden presentar cuando una intervención puede perjudicar la condición sanitaria de una o más personas en el contexto de actividades sanitarias militares. Entre ellas cabe mencionar la forma restringida en que fue difundido el memorándum del Secretario de Defensa Charles E. Wilson, del 26 de febrero de 1953, que hacía referencia a la necesidad de un consentimiento informado formal en las actividades del Ministerio de Defensa (p. 13) y la tardía inclusión del consentimiento informado para investigación en algunas ramas de las Fuerzas Armadas norteamericanas (p. 16); la realización de estudios de irradiación corporal total en pacientes con neoplasias avanzadas, sin buena demostración de consentimiento informado (cap. 2); el estudio y aplicación de irradiación nasofaríngea sin buenos diseños experimentales ni registros de consentimiento informado (cap. 3); la experimentación en nativos de Alaska que no hablaban inglés, usando Iodo-131 en dosis apropiadas, pero violando el estándar de esos años en materia de consentimiento (cap. 4); producción y seguimiento con aviones tripulados de nubes radiactivas (cap. 5); contaminación radiactiva experimental del entorno para ensayar posibles medidas paliativas y la duración de su efecto dañino (cap. 6); la compleja distinción entre los militares expuestos a radiación en cumplimiento de sus funciones o con propósitos experimentales (cap. 7). En honor a la precisión, cabe la posibilidad de que la falta de registros sobre consentimiento informado sea secundaria al tiempo que pasó entre los experimentos y la investigación desarrollada por la ACHRE, aunque por lo menos en un caso, hay motivos muy fuertes para pensar que más de un enfermo fue sometido a experimentación no terapéutica sin obtener su consentimiento<sup>190,191,192</sup>.

La comunidad médica internacional se vio estremecida por la reiteración del error que había sido objeto de tanto escarnio tras la Segunda Guerra Mundial, porque nuevamente un grupo no menor

de facultativos se había involucrado en experimentos abusivos a pesar de la vigencia del Código de Núremberg (1947), de la Declaración de Ginebra (1948), del Memorándum de Wilson (1952), de la sentencia dictada en el caso Salgo v. Leland (1957) y de la Declaración de Helsinki (1964).

El año 1996 el “*Journal of the American Medical Association*” publicó un nuevo artículo crítico y visionario, denunciando la posición un tanto pasiva que podía reconocerse en el quehacer médico:

*“The committee found evidence of discussion of the conduct of human research at the highest levels of the government and within the medical profession, particularly with regard to risk, during the 1940s and 1950s. However, in both federal policy and professional practice, requirements for consent were more likely to apply to “healthy volunteers” than to patient-subjects (ie, those with disease or illness). Today, consensus exists that duties to obtain informed consent apply to all human subjects, whether healthy or sick, regardless of the risk or potential for medical benefit from participation in the research and regardless of the nature of sponsorship or funding (eg, federal, military, or private). Based on a finding of serious deficiencies in the current system of protections for human subjects, the committee offers a number of recommendations, including changes in institutional review boards; in the interpretation of ethics rules and policies; in oversight, accountability, and sanctions for ethics violations; and in compensation for research injuries. More than public policy changes, however, the committee recommends that the medical profession intensify its commitment to the ethics of research involving human subjects”*<sup>193</sup>.

La “*National Bioethics Advisory Commission (1996-2001)*”, también fue creada por el Presidente Clinton.

El Presidente George W. Bush estableció el “*President’s Council on Bioethics (2001-2009)*”.

Y el Presidente Barack Obama creó la comisión vigente, llamada “*Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues*”. La “*Executive Order*” respectiva fue dictada el 24 de noviembre de 2009. En esa fecha el Presidente Obama dijo:

*“As our nation invests in science and innovation and pursues advances in biomedical research and health care, it’s imperative that we do so in a responsible manner. This new Commission will develop its recommendations through practical and policy-related analyses. I am confident that Amy (Gutmann) and Jim (James W. Wag-*

*ner) will use their decades of experience in both ethics and science to guide the new Commission in this work, and I look forward to listening to their recommendations in the coming months and years”*<sup>194</sup>.

Menos de un año después, el 1 de octubre de 2010, el Presidente Obama se dirigió al Presidente Álvaro Colom, de Guatemala, para presentar la avergonzada posición de su país frente a los experimentos practicados en los ciudadanos de la nación centroamericana, que incluyeron el contagio premeditado y no consentido de enfermedades venéreas con propósitos de investigación<sup>195</sup>.

Recientemente, algunos investigadores norteamericanos han puesto una nota de alarma sobre la posibilidad de que se puedan repetir investigaciones no consentidas o aberrantes. Esa proposición afirma que muchas atrocidades fueron cometidas a partir de interpretaciones imperfectas o resquicios legales, que se han manifestado pese a la vigencia de normas relativamente adecuadas, tal como ocurrió en el régimen nazi, bajo las regulaciones de 1931. En resumen, hoy existe la posibilidad de que algunas autoridades autoricen que ciertas investigaciones sean clasificadas como “secretas”, y se mantengan eximidas del requisito de consentimiento informado del sujeto en estudio. Una extensa revisión del tema fue publicada en el año 2012<sup>196</sup>.

Además de las comisiones presidenciales, que permiten reconocer la importancia adquirida por la bioética de la investigación en Occidente, existe infinidad de grupos de trabajo ubicados en las secciones ejecutivas de las agencias y departamentos del gobierno, incluyendo a la “*U.S. Food and Drug Administration (FDA)*”, que es un referente internacional en la materia.

Para revisar el desarrollo normativo y administrativo en los Estados Unidos es necesario describir la estructura y funcionamiento de la “*U.S. Food and Drug Administration (FDA)*”, un organismo federal, dependiente del gobierno central.

La magnitud de ese organismo se puede imaginar considerando algunos datos de dominio público: tiene alrededor de 15.000 funcionarios y un presupuesto de 4.400 billones de dólares para el año en curso (2014) (aunque 1 billón son sólo 1.000 millones en los países anglosajones); inspecciona más de 16.000 instalaciones productivas por año y supervisa la calidad y la seguridad de productos que representan un 20% del gasto anual total de los consumidores en los Estados Unidos<sup>197</sup>.

El funcionamiento de la FDA y sus interacción con la comunidad están definidos por tres niveles de reglas: la “*Federal Food, Drug, and Cosmetic*

*Act*”, las “*FDA regulations*”, y las “*FDA guidance*”<sup>198</sup>.

La ley llamada “*Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act)*” es una ley federal promulgada por el gobierno central, a través del Congreso. Es una de las leyes federales que establecen la estructura legal dentro de la cual funciona la FDA. La FDCA puede hallarse en el “United States Code (USC)”, que contiene todas las leyes generales de los Estados Unidos; aquellas que son comunes a todos los Estados federados, está en el título 21, capítulo 9 del USC<sup>199</sup>.

La FDA desarrolla reglamentos o regulaciones en base en las leyes establecidas en la FDCA u otras leyes bajo las cuales funciona la FDA. La FDA, para emitir sus reglamentos, sigue los procedimientos exigidos por la “Administrative Procedure Act”, que es otra ley federal, común a todos los Estados. Esto, normalmente implica un proceso conocido como “elaboración de normas de notificación y comentarios” que permite la participación pública sobre una regulación propuesta, que se realiza antes de que la FDA promulgue una versión definitiva de la nueva norma. Los reglamentos de la FDA también son leyes federales, pero no son parte de la FDCA. Los reglamentos de la FDA están en el título 21 del “*Code of Federal Regulations (CFR)*”<sup>200</sup>.

La FDA también se somete a los procedimientos establecidos por sus propios reglamentos de “*Good Guidance Practice*” para promulgar y publicar sus orientaciones. La orientación de la FDA describe el pensamiento actual de la agencia sobre un asunto reglamentario. Esa orientación no obliga legalmente al público ni a la FDA. El reglamento o regulación de Práctica de Buena Orientación se encuentra en CFR 21, parte 10, contenido §10.115<sup>201</sup>.

Finalmente, en CFR 21, parte 50 (“*Protection of Human Subjects*”), existe la subparte B, que está dedicada a “*Informed Consent of Human Subjects*”<sup>202</sup>.

La primera ley federal integral de protección al consumidor fue la “*Food and Drugs Act*” de 1906, que prohibió los alimentos y medicamentos con etiquetados engañosos y adulterados en el comercio entre Estados. Podría decirse que fue la cumbre de la legislación de la “*Progressive Era*” que se extendió entre 1890 y 1920.

El progresismo fue un movimiento reformista que pretendía mejorar calidad de vida, la sociedad y la política norteamericana, aprovechando los avances sociales y tecnológicos que habían sido alcanzados durante la era de la modernización<sup>203</sup>.

En realidad, la ley de 1906 tenía deficiencias, dejaba brechas en los rubros que consideraba, y excluyó otros, por lo que muchos artículos peligraron

para el consumidor continuaron legalmente en el mercado.

La voluntad política para realizar un cambio nació a principios de la década de 1930, alentada por la indignación nacional sobre algunos ejemplos atroces de productos para el consumidor que envenenaron, lisiaron y mataron a mucha gente.

El punto crítico ocurrió en 1937, cuando la compañía S.E. Massengill de Bristol, Tennessee desarrolló un “Elixir de Sulfanilamida”, que fue presentado como la primera preparación líquida de una droga nueva, que sólo estaba disponible en polvos y tabletas. La nueva preparación no fue probada en animales ni seres humanos antes de ser distribuida; sólo existía constancia de que el fármaco se había disuelto correctamente y que sus propiedades antimicrobianas y organolépticas eran aceptables. Por desgracia, el disolvente utilizado para suspender el fármaco era dietilenglicol, que es un veneno químicamente relacionada con los anticongelantes actuales.

Cuando fue claro que los recursos del fabricante eran insuficientes para tratar de recuperar todas las botellas de “elixir” que ya habían sido comercializadas se aplicaron todos los esfuerzos de la FDA para la misma tarea. Esa labor fue compleja e imperfecta, porque no había registros médicos ni farmacéuticos de las recetas expedidas ni despachadas. En ese entonces la única facultad de la FDA que le permitía interferir con el comercio del producto era que había un error de rotulación, porque el preparado venenoso estaba rotulado como “elixir”, aunque no contenía alcohol. Murieron más de cien personas, incluyendo muchos niños<sup>204</sup>.

La promulgación de la “*Food, Drug, and Cosmetic Act*” en 1938 hizo más estrictos los controles sobre medicamentos y alimentos, incluyó nuevas protecciones para el consumidor en contra de cosméticos y dispositivos médicos ilegales, y mejoró la capacidad del gobierno de hacer cumplir la ley. Dicha norma, y sus enmiendas, siguen vigentes en la actualidad<sup>205</sup>.

Pero, la ley de 1938, también sufría serias limitaciones. Por ejemplo, los comerciantes podían vender cualquier medicamento si la FDA no objetaba la presentación formal del fabricante antes de 60 días. Y la FDA no tenía autoridad para exigir buenos procesos de manufactura (lo que hoy se llama “*Good Manufacturing Practices*” o GMP).

El 10 de octubre de 1962, en relación a la tragedia de la talidomida, el Presidente John F. Kennedy firmó las “*Kefauver-Harris Amendments*”, que establecieron las garantías científicas que todavía son utilizadas por la FDA para asegurar que los consumidores no sean víctimas de medicamentos

inseguros e ineficaces. El objetivo central de estas enmiendas fue establecer un marco que exigía a los fabricantes de drogas demostrar científicamente que una droga era segura y eficaz, antes de entrar al mercado norteamericano.

Las modificaciones introducidas por las enmiendas de 1962 se pueden resumir indicando que, desde su vigencia:

1. Los fabricantes deben probar que los fármacos propuestos son seguros y efectivos, usando estudios clínicos bien controlados, llevados a cabo por expertos calificados.
2. La FDA tiene 180 días para evaluar una presentación formal o “*filing*” de un nuevo fármaco, y esa presentación no se convierte automáticamente en una aprobación por el cumplimiento de ese plazo.
3. Los nuevos medicamentos requieren una decisión afirmativa, una aprobación formal de la agencia antes de su comercialización.
4. Los fabricantes deben mantener registros de los eventos adversos asociados con las drogas y reportarlos con prontitud a la FDA.

Como dijo en ese tiempo la Comisionada de la FDA, Dra. Margaret Hamburg: “Con la aprobación de las enmiendas, la FDA ya no es un espectador impotente mientras que las medicinas no probadas circulan en las farmacias y en los veladores de los pacientes”<sup>206,207,208</sup>.

## SITUACIÓN ACTUAL EN CHILE

En nuestro país sólo se puede desarrollar el tema desde una vertiente ética y una legal, que están fuertemente vinculadas por las razones que se exponen más abajo.

Todavía no hay jurisprudencia directa sobre la materia que se analiza, a pesar del fuerte desarrollo que existe en investigación médica realizada a través de las empresas llamadas “*Contract Research Organization (CRO)*”, que están muy presentes en nuestro país<sup>209</sup>.

Tal como se anunció en la sección de “Definiciones”, una sentencia de la Excelentísima Corte Suprema confirmó una resolución de la Ilustrísima Corte de Apelaciones de Santiago en que se reconocía a los Códigos de Ética profesional como normas exigibles en juicio ordinario<sup>210</sup>.

Esa decisión parece completamente adecuada a la evolución histórica del profesionalismo médico, ese contrato no escrito que regula la relación entre la comunidad general y un grupo de ciudadanos que se pueden reconocer porque comparten cierto

entrenamiento formal; porque mantienen una especial relación con los demás ciudadanos y porque gozan de ciertos privilegios y cargas legales desde ambas perspectivas:

1. En cuanto a su definición como una comunidad especial, definida por su entrenamiento, que es exclusivamente universitario y está sujeto a re-acreditaciones; que tiene derecho a denunciar el ejercicio ilegítimo de la profesión, y que puede justificar los resultados fatales de su actividad en base al cumplimiento de *lex artis*, por ejemplo.
2. En cuanto a su relación con la comunidad de legos, porque tiene el derecho a escudriñar intimidad ajena, y el deber de mantener la confidencialidad sobre lo observado; porque tiene derecho a certificar algunas situaciones con efectos previsionales y laborales, y el deber de evitar todo fraude en ello; porque tiene derecho a desplegar ciertas conductas generadoras de riesgo, y el deber de ajustar esas conductas a *lex artis*, entre otras.

Desde esa perspectiva, el reconocimiento del Estado a la deontología profesional es un reconocimiento al carácter especial de una actividad profesional, una manera de delegar parte del control social en ciertas materias que escapan al conocimiento general de la comunidad de ciudadanos no educados en ciertas materias especiales. Es una manera de acoger formalmente la calidad distinta del grupo que adquiere el deber de auto regularse<sup>211,212</sup>. Y esa resolución es coherente con las normas constitucionales que reconocen el rol de los Colegios Profesionales para juzgar las acusaciones éticas contra sus asociados.

De hecho, la Constitución chilena, en el numeral 16 del artículo 19° indica: “Los colegios profesionales constituidos en conformidad a la ley y que digan relación con tales profesiones, estarán facultados para conocer de las reclamaciones que se interpongan sobre la conducta ética de sus miembros. Contra sus resoluciones podrá apelarse ante la Corte de Apelaciones respectiva. Los profesionales no asociados serán juzgados por los tribunales especiales establecidos en la ley”. Como todavía no existen los tribunales especiales anunciados en el año 2005, esa materia todavía se resuelve en los tribunales ordinarios, que han recurrido frecuentemente a las normas deontológicas de los Colegios Profesionales como fuentes formales de ley.

Entonces, la decisión de la Excelentísima Corte Suprema es importante, porque anuncia una nueva relación entre la comunidad profesional y la comunidad general; y puede ayudar a predecir el mar-

co que definirá futuras resoluciones judiciales en la materia; sobre todo porque en la jurisprudencia nacional todavía no hay casos referidos específicamente a investigaciones médicas.

Esta nueva etapa de la relación entre algunos grupos profesionales y la sociedad de legos no es exclusiva del gremio médico. Por el contrario, es de dominio público que ha producido un enorme impacto en la comunidad de abogados. De hecho, un total de 274 abogados han sido condenados por causales éticas en los tribunales de justicia, con ratificación de la Corte Suprema y del Colegio de Abogados, entre enero de 2012 y agosto de 2014, según datos entregados por el Poder Judicial y la orden gremial<sup>213</sup>.

Por todo eso, y considerando la definición de los límites de *lex artis* que también ha entregado el máximo tribunal del país<sup>214</sup>, se desarrollan en seguida las normas éticas, legales e infralegales que podrían ayudar a configurar una investigación médica o biomédica ajustada a *lex artis* en Chile.

Desde el punto de vista de la ética, el Código de Ética del Colegio Médico está incluido en un material de acceso público que contiene varias normas expresas, adicionales al texto principal<sup>215</sup>.

Por ejemplo, el material difundido por el Colegio Médico contiene una traducción del texto sobre profesionalismo difundido por el American Board of Internal Medicine<sup>216</sup>, que indica, en lo pertinente:

“Compromiso por el conocimiento científico. Gran parte del contrato de la medicina con la sociedad se basa en la integridad y el uso apropiado del conocimiento científico y de la tecnología”.

“Los médicos tienen el deber de preservar los estándares científicos, promover la investigación y crear nuevo conocimiento y asegurar su apropiada utilización. La profesión es responsable por la integridad de ese conocimiento, basado en la evidencia científica y en la experiencia”.

Y, en el Apéndice II, reproduce textualmente el Manual de Ética editado por la Asociación Médica Mundial<sup>217</sup>, cuyo origen histórico se expuso más arriba, que agrega:

“Una característica que define a la AMM en el enfoque de la ética es la prioridad que asigna a cada paciente o persona participante en una investigación. Al recitar la Declaración de Ginebra, el médico promete ‘velar ante todo por la salud de mi paciente’. Y la Declaración de Helsinki estipula: ‘En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar

de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad”.

De hecho, el Capítulo V de ese Manual está dedicado a la ética y la investigación biomédica, con especial énfasis en el consentimiento informado y la protección a las personas en estudio. Tras hacer citas pertinentes al Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki, el texto indica:

“En todo caso, el procedimiento de obtener el consentimiento informado no comienza y termina con la firma del formulario, sino que debe incluir una cuidadosa explicación oral del proyecto y todo lo que significará para el participante. Además, se debe informar a los participantes que están en libertad de retirar su consentimiento para participar en todo momento, incluso después que el proyecto haya comenzado, sin ninguna represalia de parte de los investigadores o de otros médicos y sin comprometer su atención médica”.

A mayor abundamiento, el Título VI del Código de Ética del Colegio Médico de Chile (A.G.) se refiere específicamente a “Investigación Científica”, declarando que deberá siempre obtenerse el consentimiento informado del sujeto de investigación y respetarse plenamente su autonomía, aplicándose aquellas normas nacionales e internacionales ratificadas por la institución. Es de notar que ese título hace remisión expresa a las normas que han sido ratificadas por el Colegio, porque el artículo en cuestión reza:

“Artículo 58. Todo médico que intervenga en investigaciones científicas en seres humanos o animales deberá respetar las normas éticas nacionales e internacionales ratificadas por el Colegio Médico de Chile (A.G.)”.

“En todo caso, la inclusión de un paciente en una investigación clínica deberá respetar las normas que rigen la obtención del consentimiento informado”.

“El médico no podrá jamás utilizar su ascendiente sobre un paciente con el objeto de involucrarlo en investigaciones científicas”.

El ejemplar publicado en el año 2011 sólo hace referencia a la “Declaración de Lisboa de la Asociación Médica Mundial sobre los Derechos del Paciente”<sup>218</sup> que fue adoptada por la 34ª Asamblea Médica Mundial, que se realizó en Portugal, en 1981. Aunque el ejemplar preparado por el Colegio Médico no lo incluye, el sitio de la institución en internet mantiene una transcripción completa del

documento<sup>219</sup>. Ese documento indica, en su artículo 3, letra c:

“Art. 3.- Derecho a la autodeterminación [...] c) El paciente tiene derecho a negarse a participar en la investigación o enseñanza de la medicina”.

Lo mismo sucede con las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos”<sup>220</sup> que fueron preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, en Ginebra el año 2002. Aunque el ejemplar preparado por el Colegio Médico no lo incluye, el sitio de la institución en internet mantiene un *link* que muestra el texto completo de esas pautas, que representa más de cien páginas<sup>221</sup>. En ese conjunto de indicaciones, cabe destacar en especial:

Pauta 4.- Consentimiento informado individual.

Pauta 5.- Obtención del consentimiento informado: Información esencial para potenciales sujetos de investigación.

Pauta 6.- Obtención de consentimiento informado: Obligaciones de patrocinadores e investigadores.

Pauta 9.- Limitaciones especiales del riesgo cuando se investiga en individuos incapaces de dar consentimiento informado.

Pauta 13.- Investigación en que participan personas vulnerables.

Pauta 14.- Investigación en que participan niños.

Pauta 15.- Investigación en que participan individuos cuyos trastornos mentales o conductuales los incapacitan para dar adecuadamente consentimiento informado.

Pauta 16.- Las mujeres como sujetos de investigación.

Pauta 17.- Mujeres embarazadas como sujetos de investigación.

Además de esas pautas, que desarrollan el tema in extenso, se hace mención al problema de las remuneraciones onerosas (que pueden ser coactivas), a las investigaciones que pueden afectar a comunidades (porque generan estigmatización colectiva), a la explicación de las medidas protectoras de la confidencialidad (en el proceso de consentimiento), las compensaciones en caso de resultados indeseados (que también deben informarse), entre otros.

Más compleja es la relación del Código chileno con la Declaración de Helsinki, que aparece citada en la página 45 del volumen vigente, donde se

anuncia que está disponible en el sitio institucional de internet; pero, no se encuentra en dicho repositorio. De todas formas, ya se expuso un breve resumen sobre la actualización que recibió el año 2013 en la ciudad de Fortaleza, en Brasil.

Desde el punto de vista legal, cada médico debe ejercer como clínico y como investigador recordando que la Constitución Política de la República y los pactos internacionales referidos a Derechos Humanos son las “leyes de leyes” en todo el territorio chileno, aquellas que son aplicables incluso por encima de las leyes “normales”, que son de inferior jerarquía.

De acuerdo a la Constitución, los pactos internacionales referidos a Derechos Humanos se consideran normas de rango constitucional desde que son suscritos por nuestro país y mientras se mantengan vigentes (artículo quinto, inciso segundo).

Aunque esa “supremacía constitucional”, que incluye algunos los pactos internacionales, es una norma general en todo el derecho chileno, está repetida expresamente en las normas especiales que regulan la investigación en humanos (ley 20.120, artículo 2 y decreto MINSAL 114/2011, artículo 2).

La Constitución chilena, desde su primer artículo, declara la especial supremacía de las personas, de su libertad, dignidad y derechos. Entre los derechos mencionados en el artículo 19, se incluyen tanto la integridad física y psíquica, como el derecho a la vida y a la autodeterminación en muchas materias: religiosa, política, de expresión, de pensamiento, etc.

Algunos autores consideran que la única forma de reconocer la dignidad ajena es respetar la autonomía de los que son dignos, porque son libres e iguales al observador en dignidad y derechos, aunque sean diferentes en todo lo demás<sup>222,223</sup>. Ciertamente, ese es un punto que todavía genera discusión académica<sup>224</sup>.

De todas formas, la supremacía de las personas se manifiesta especialmente en la Constitución (artículo primero, inciso cuarto), que define el rol del Estado al servicio de la persona humana, por lo que debería protegerla de intervenciones no consentidas.

Entre los pactos internacionales suscritos por Chile, además de la Declaración Universal de Derechos Humanos, que subyace a todo el desarrollo de esta materia, merecen especial atención:

1. El Pacto de Derechos Civiles y Políticos de 1966<sup>225</sup>, que fue firmado por nuestro país en 1969. En lo relevante, ese pacto indica expresamente, en el artículo 7, la absoluta prohibición que las personas sean sometidas a experimenta-

ción médica o científica en contra de su voluntad.

*“Article 7. No one shall be subjected to torture or to cruel, inhuman or degrading treatment or punishment. In particular, no one shall be subjected without his free consent to medical or scientific experimentation”.*

2. El Estatuto de Roma de la Corte Penal Internacional, que fue firmado por Chile en 1998<sup>228</sup>, también hace mención a las intervenciones sanitarias no consentidas, definiendo su práctica sistemática como un crimen contra la humanidad.

*“Article 7. Crimes against humanity”*

*1. For the purpose of this Statute, ‘crime against humanity’ means any of the following acts when committed as part of a widespread or systematic attack directed against any civilian population, with knowledge of the attack: “(k) Other inhumane acts of a similar character intentionally causing great suffering, or serious injury to body or to mental or physical health”.*

Por debajo de las normas de rango constitucional, que son las leyes de más alta jerarquía en nuestro país, se deben citar leyes y normas infra-legales (decretos, resoluciones exentas) que son sistematizados por el Instituto de Salud Pública de Chile, a través de su Unidad de Ensayos Clínicos<sup>227</sup>.

La sección Ensayos Clínicos es la unidad operativa del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile (ANAMED) que está encargada de controlar el uso de productos farmacéuticos en investigaciones biomédicas conducentes a evaluar la factibilidad y conveniencia de su uso como medicamento en seres humanos. Como se ha mostrado, esas actividades tienen las implicaciones bioéticas inherentes a ensayar en personas algunos productos farmacéuticos cuyo grado de eficacia y peligrosidad no ha sido aun completamente determinado. Por ello hay varias normas que regulan el quehacer de ANAMED, aunque no se relacionan directamente con el proceso de investigación<sup>228,229</sup>.

Entre las normas que definen los estándares chilenos relativos a consentimiento informado en investigación cabe destacar:

1. La ley 20.120<sup>230</sup>, sobre la investigación científica en el ser humano, que fue publicada en septiembre de 2006, menciona el consentimiento informado en los artículos 9 (referido a la filiación genética) y 11 (referido a la investigación científica en seres humanos). El artículo 11 hace

referencia expresa a los representantes legales de una persona:

*“Artículo 11.- Toda investigación científica en un ser humano deberá contar con su consentimiento previo, expreso, libre e informado, o, en su defecto, el de aquel que deba suplir su voluntad en conformidad con la ley.*

*“Para los efectos de esta ley, existe consentimiento informado cuando la persona que debe prestarlo conoce los aspectos esenciales de la investigación, en especial su finalidad, beneficios, riesgos y los procedimientos o tratamientos alternativos. Para ello deberá habersele proporcionado información adecuada, suficiente y comprensible sobre ella. Asimismo, deberá hacerse especial mención del derecho que tiene de no autorizar la investigación o de revocar su consentimiento en cualquier momento y por cualquier medio, sin que ello importe responsabilidad, sanción o pérdida de beneficio alguno”.*

*“El consentimiento deberá constar en un acta firmada por la persona que ha de consentir en la investigación, por el director responsable de ella y por el director del centro o establecimiento donde ella se llevará a cabo, quien, además, actuará como ministro de fe”.*

*“En todo caso, el consentimiento deberá ser nuevamente solicitado cada vez que los términos o condiciones en que se desarrolle la investigación sufran modificaciones, salvo que éstas sean consideradas menores por el Comité Ético Científico que haya aprobado el proyecto de investigación”.*

Es del caso notar que, de acuerdo al Código Civil: *“Art. 43. Son representantes legales de una persona el padre o la madre, el adoptante y su tutor o curador”.* El punto puede ser relevante porque la ley 20.584, que regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud, permite cierta informalidad en la representación para consentir intervenciones sanitarias habituales.

De hecho, en la historia fidedigna de la ley 20.584<sup>231</sup>, consta en el mensaje presidencial que, cuando la condición de la persona no permite recibir la información directamente; o padece de dificultades de entendimiento; o se encuentra con alteración de conciencia, la información debe ser entregada a la o las personas que corresponda, que tengan la calidad de representante legal, cónyuge, parientes directos, amigos cercanos, apoderado personal o quienes lo cuiden, sea transitoria o per-

manentemente. Sin perjuicio de lo cual, la persona debía ser informada al recuperar la conciencia o la capacidad de comprender.

En cambio, conforme a lo expuesto en la sección de “Definiciones” de esta misma revisión, se debe considerar la especial responsabilidad que implica consentir procedimientos experimentales en sujetos incapaces de consentir válidamente. Esa especial responsabilidad hace necesaria cierta prolijidad en la demostración de la representación legal efectiva, porque se trata de consentir intervenciones potencialmente ineficaces, intrusivas o francamente riesgosas en personas especialmente vulnerables, incapaces de consentir con autonomía, como los menores de edad, y algunos discapacitados o ancianos. De hecho, la historia fidedigna de la ley 20.120<sup>232</sup> ni siquiera menciona la remota posibilidad de que el consentimiento informado para investigación sea suscrito por “cónyuge, parientes directos, amigos cercanos, apoderado personal o quienes lo cuiden, sea transitoria o permanentemente”.

En concordancia con la especial protección descrita en los párrafos previos, cabe destacar que la ley 20.584, que fue publicada en abril de 2012, establece una prohibición taxativa, e indica que ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual e “incapaz de expresar su voluntad” podrá participar en una investigación científica (artículo veintiocho, inciso primero).

En todo caso, el mismo artículo, en su inciso segundo, indica que en los casos en que se realice investigación científica con participación de personas con discapacidad psíquica o intelectual “que tengan la capacidad de manifestar su voluntad y que hayan dado consentimiento informado”, además de la evaluación ético científica que corresponda, se requiere la autorización de la Autoridad Sanitaria competente, y la manifestación de voluntad expresa tanto del paciente como de su representante legal.

2. El decreto 114 del Ministerio de Salud<sup>233</sup>, que fue publicado en noviembre de 2011, constituye la reglamentación particular y concreta de las normas generales y abstractas que están contenidas en la ley 20.120. Regula el consentimiento informado en el Párrafo Segundo, que abarca los artículos 11 al 15. Ese texto destaca algún reconocimiento a la doctrina del “menor maduro” (que puede concurrir al consentimiento si tiene entre 12 y 18 años de edad); refuerza la protección frente a la enfermedad mental, conforme al Decreto Supremo 570 de 1998; y exige la renuncia expresa y transitoria a los beneficios otorgados por la ley 19.966 si la investigación

se refiere a una patología incluida en ella.

3. La Circular 4 del Ministerio de Salud<sup>234</sup>, que fue publicada en septiembre de 2009, menciona los requisitos que deben cumplir todas las solicitudes de autorización de uso de productos farmacéuticos con fines de investigación. Entre ellos destaca el “Formulario de Consentimiento Informado fechado, timbrado y firmado en cada hoja por el Comité de Ética”, y agrega que las modificaciones a dicho formulario deben ser notificadas al Instituto en un plazo no mayor de 15 días corridos, desde la aprobación por el Comité Ético Científico correspondiente, adjuntando la carta de aprobación respectiva.
4. Finalmente, la Norma Técnica número 57, fue presentada por el Grupo de Trabajo ad hoc del Ministerio de Salud<sup>235</sup>, que inició sus labores en 1997 y que presentó su informe final en junio de 2001. Reconoce con fuerza la importancia del proceso de consentimiento informado en investigación, haciendo especial énfasis en la protección a grupos vulnerables (menores, discapacitados, analfabetos) y establece la obligación de que el documento respectivo se escriba en castellano.

## RESUMEN FINAL

La investigación médica o biomédica se relaciona con un deber ético absoluto en la buena práctica médica, y ese deber implica tanto la producción como el análisis de la mejor información disponible.

El consentimiento informado en investigación es una doctrina de reciente comienzo, cuyo origen se relaciona con las aberraciones cometidas por médicos vinculados al quehacer nazi durante la Segunda Guerra Mundial, entre otras circunstancias.

Por eso, la doctrina del consentimiento informado en investigación se debe interpretar a la luz de la Declaración Universal de Derechos Humanos, que es un documento internacional extraordinariamente práctico, que sólo pretende evitar o atenuar los puntos de conflicto en la convivencia humana, sin otros prejuicios, ideologías o dogmas (salvo la idea fundamental de que es posible y preferible convivir en paz).

Hay otros motivos que le han agregado importancia y fuerza al concepto original: explosivo crecimiento de investigaciones en curso, aumento de riesgos asociados, conflictos entre los intereses del investigador y de los investigados, confusión entre ciencia y experimentación inofensiva, aparición de



conflictos bioéticos secundarios a la fuerza de los nuevos recursos tecnológicos disponibles, etc.

Así, el consentimiento informado en investigación es una de las manifestaciones que permiten reconocer una relación más o menos civilizada, cortés o humana entre las personas que se encuentran en posición de investigar (convertir la ignorancia en conocimiento) y las que se encuentran dispuestas a ser sometidas a esa investigación (aceptando algunas incomodidades o riesgos en el proceso).

Se trata de un proceso que es obligatorio para el investigador, quien además adquiere la obligación de demostrarlo formalmente si ello fuera necesario, sea por motivos administrativos, regulatorios o judiciales.

Debe estar siempre orientado a respetar la dig-

nidad del paciente, su mejor derecho a vivir según sus propios intereses, especialmente cuando se encuentra en posición de vulnerabilidad, sea ella de origen sanitario, económico, cultural, social, étnico o de cualquier otra especie.

Es un proceso que ha sido objeto de variadas declaraciones internacionales y que está sujeto a múltiples regulaciones locales; pero, ellas no han sido suficientes para garantizar los derechos de algunas poblaciones. Por ello se debe insistir en la necesidad de estudiar el origen y evolución del concepto para desarrollar conductas automáticas, que permitan reducir el riesgo de perjudicar a los sujetos de estudio o incurrir en prácticas que parecen obviamente inaceptables cuando se juzgan con la perspectiva del tiempo y la distancia.

## REFERENCIAS

- O'Ryan M. Editorial. Investigación médica en Chile a la luz de la nueva legislación. *Rev Chilena Infectol* 2013;30(1): 7-9.
- Valdés G, Armas R, Reyes H. Artículos de investigación. Principales características de la investigación biomédica actual, en Chile. *Rev Med Chile* 2012; 140: 484-492.
- European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. *The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data*, 2013. Disponible en [http://www.efpia.eu/uploads/Figures\\_Key\\_Data\\_2013.pdf](http://www.efpia.eu/uploads/Figures_Key_Data_2013.pdf)
- IMS Health. *IMS Health Market Prognosis*, June 2013. Disponible en [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Total\\_World\\_Pharma\\_Market\\_Topline\\_metrics\\_2012-17\\_regions.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Total_World_Pharma_Market_Topline_metrics_2012-17_regions.pdf)
- Mutizábal G. Artículo de Revisión. Consentimiento Informado y Anestesia. *Rev Chil Anest*, 2011; 40: 77-102.
- Comprehensive Working Group on Informed Consent in Cancer Clinical Trials for the National Cancer Institute. *Recommendations for the Development of Informed Consent Documents for Cancer Clinical Trials*. Disponible en <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/conducting/simplification-of-informed-consent-docs/page1>
- Raab E. The Parameters of Informed Consent. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2004; 102: 225-232. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1280103/pdf/tao102pg225.pdf>
- King JS, Moulton B. Rethinking Informed Consent: The Case for Shared Medical Decision-Making. *American Journal of Law & Medicine*. 2006; 32: 429-501. Disponible en <http://allhealth.org/briefingmaterials/King-rethinkinginformedconsent-1943.pdf>
- Emanuel, EJ; Emanuel, LL. Four Models of the Physician-Patient Relationship. *JAMA* 1992; 267(16): 2221-2226.
- Coulson KM, Glasser BL, Liang BA. Informed consent: issues for providers. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002; 16(6): 1365-1380.
- Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. Editors: Johan PE Karlberg and Marjorie A Speers. Disponible en [http://www.pfizer.com/files/research/research\\_clinical\\_trials/ethics\\_committee\\_guide.pdf](http://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide.pdf)
- Asociación de CRO's de Chile. Con dirección en internet <http://www.acrochi.cl/somos.htm>
- Kottow M, Saada A. Participación Informada en Clínica e Investigación Biomédica. Las múltiples facetas de la decisión y el consentimiento informados. Disponible en <http://www.unesco.org/uy/shs/fileadmin/templates/shs/archivos/participacion%20informada.pdf>
- Harmon S. A Penny for Your Thoughts, a Pound for Your Flesh: Implications of Recognizing Property in Human Body Parts. University of Edinburgh, School of Law, Working Paper Series, No 2011/30. *Medical Law International*. 2006; 7(4): 329-354.
- Payne LM. Guérir quelquefois, soulager souvent, consoler toujours. *Br Med J*. 1967; 4(5570): 47-48.
- Romero Reverón R. Erasistratus de Ceos (310-250 A.C.). Pionero de los Estudios Anatómicos. *Int J Morphol* 2008;26(4):823-4. Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v26n4/art07.pdf>
- Duque Parra J, Barco Ríos J, Morales Parra G. La Disección In vivo (Vivisección): Una Visión Histórica. *Int J Morphol* 2014; 32(1):101-105. Disponible en <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v32n1/art17.pdf>
- Conde Parrado P. Entre la ambigüedad y la audacia: la vivisección alejandrina y los anatomistas del Renacimiento. *Asclepio-1999*; 51(1): 5-25. Disponible en <http://asclepio.revistas.csic.es/index.php/asclepio/article/viewFile/322/320>
- Golub ES. Los límites de la medicina. Chile: Editorial Andres Bello, 1996.
- Cruz JI. Kant: pensador ilustrado. *Jurídicas*. 2007; 4(1): 41-54. Disponible en [http://200.21.104.25/juridicas/downloads/Juridicas4-1\\_3.pdf](http://200.21.104.25/juridicas/downloads/Juridicas4-1_3.pdf)
- Wuchty S, Jones BF, Uzzi B. The Increasing Dominance of Teams in Production of Knowledge Science 2007; 316(5827): 1036-1039.
- Editorial Community cleverness required. *Nature* 2008; 455: 1.
- The Cochrane Collaboration. It is estimated that only "10% to 35% of medical care is based on RCTs". On what information is this based? Disponible en <http://www.cochrane.org/faq/it-estimated-only-10-35-medical-care-based-rcs-what-information-based>
- Aloysius Nieuwkamp GA. The Theory of Informed Consent in Medicine: Problems and Pros-

- pects for Improvement. Tesis para obtener el grado de Ph. D. Escuela de Filosofía, Facultad de Artes y Ciencias. Australian Catholic University. Victoria, 2007. Disponible en <http://dlibrary.acu.edu.au/digitaltheses/public/adt-acuvp166.22072008/02whole.pdf>
25. Office of Technology Assessment (OTA). Assessing the Efficacy and Safety of Medical Technologies. Disponible en <https://www.princeton.edu/~ota/disk3/1978/7805/7805.PDF>
  26. Alpert JS. Commentary. Dealing with Ethical Conflicts in Clinical Research. *Am J Med.* 2008; 121(6): 456. Disponible en [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(08\)00055-7/pdf](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(08)00055-7/pdf)
  27. Berger E. Ghostwriters, Data Manipulation and Dollar Diplomacy: How Drug Companies Pull the Strings in Clinical Research. *Ann Emerg Med.* 2008; 52(2): 137-139. Disponible en [http://www.annemergmed.com/article/S0196-0644\(08\)00941-4/pdf](http://www.annemergmed.com/article/S0196-0644(08)00941-4/pdf)
  28. Olivero R, Domínguez A, Malpica CC. Principios bioéticos aplicados a la investigación epidemiológica. *Acta Bioethica* 2008; 14(1): 90-96.
  29. Dokholyan RS, Muhlbaier LH, Falletta JM, Jacobs JP, Shahian D, Haan CK, Peterson ED. Regulatory and ethical considerations for linking clinical and administrative databases. *Am Heart J.* 2009 Jun; 157(6): 971-982.
  30. Himmelstein DU, Thorne D, Warren E, Woolhandler S. Medical bankruptcy in the United States, 2007: results of a national study. *Am J Med.* 2009; 122(8): 741-746. Disponible en [http://www.pnhp.org/new\\_bankruptcy\\_study/Bankruptcy-2009.pdf](http://www.pnhp.org/new_bankruptcy_study/Bankruptcy-2009.pdf)
  31. LaMontagne C. NerdWallet Health finds Medical Bankruptcy accounts for majority of personal bankruptcies. Publicado el 26 de marzo de 2014. Disponible en <http://www.nerdwallet.com/blog/health/2014/03/26/medical-bankruptcy/>
  32. Sheldon Whitehouse. S. 2471: Medical Bankruptcy Fairness Act of 2014. Disponible en <https://www.govtrack.us/congress/bills/113/s2471>
  33. Corti, Louise; Day, Annette & Backhouse, Gill (2000). Confidentiality and Informed Consent: Issues for Consideration in the Preservation of and Provision of Access to Qualitative Data Archives [46 paragraphs]. *Forum Qualitative Sozialforschung / Forum: Qualitative Social Research*, 1(3), Art. 7, <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0114-fqs000372>
  34. Hugo Tristram Engelhard. Los fundamentos de la bioética. Paidós Ibérica, 545 páginas. Barcelona, 1995.
  35. Sudlow C, Warlow C. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001790.
  36. Arevalo-Rodríguez I, Ciapponi A, Muñoz L, Roqué I, Figuls M, Bonfill Cosp X. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 12; 7: CD009199.
  37. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006; 4(1): 68-76.
  38. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Review Article. Cerebral Vasospasm Pharmacological Treatment: An Update. *Neurology Research International.* 2013, Article ID 571328, 20 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/571328>. Disponible en <http://downloads.hindawi.com/journals/nri/2013/571328.pdf>
  39. Potts M, Prata N, Walsh J, Grossman A. Parachute approach to evidence based medicine. *BMJ.* 2006 Sep 30; 333(7570): 701-703.
  40. McGuire W. Parachute approach to evidence based medicine: arguments are easily refuted. *BMJ.* 2006 Oct 14; 333(7572): 807; discussion 807-808.
  41. Reeves BC. Parachute approach to evidence based medicine: as obvious as ABC. *BMJ.* 2006 Oct 14; 333(7572): 807; discussion 807-808.
  42. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 17th list. March 2011. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053\\_eng.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf?ua=1)
  43. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. WHO, 2012 Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/978924548502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/978924548502_eng.pdf)
  44. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. April 2013. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML\\_18\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1)
  45. Soza Ried MA. El procedimiento concursal del Derecho Romano clásico y algunas de sus repercusiones en el actual Derecho de Quiebras. *Revista de estudios histórico-jurídicos.* 1998; (20), 13-34. Recuperado en 06 de agosto de 2014, de [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-54551998000200001&lng=es&tlng=es.10.4067/S0716-54551998000200001](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-54551998000200001&lng=es&tlng=es.10.4067/S0716-54551998000200001)
  46. Guerrero M. UNA MUESTRA DE LA CRUDELITAS CREDITORIS: LA PRIVACIÓN DE SEPULTURA DEL DEUDOR. Anuario da Faculdade de Dereito da Universidade da Coruña 2002; 6:419-35. Disponible en <http://ruc.udc.es/dspace/bits-tream/2183/2168/1/AD-6-19.pdf>
  47. American Psychological Association's (APA). Health and Mental Health Association Codes of Ethics: Provisions Regarding Conflicts between Ethics and Law. Disponible en <http://www.apa.org/ethics/code/associations.pdf>
  48. American Medical Association. AMA Code of Medical Ethics. Disponible en <http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/medical-ethics/code-medical-ethics/opinion102.page?>
  49. American Psychiatric Association (APA). The Principles of Medical Ethics With Annotations Especially Applicable to Psychiatry. Decimonovena Edición, 2013. Disponible en <http://www.psychiatry.org/File%20Library/Practice/Ethics%20Documents/principles2013-final.pdf>
  50. Steinberg A. "Ethics, Secular" from the Encyclopedia of Jewish Medical Ethics. Disponible en [http://98.131.138.124/articles/JME/JMEB1/JMEB1.1.asp#\\_ftn40](http://98.131.138.124/articles/JME/JMEB1/JMEB1.1.asp#_ftn40)
  51. Rojas OA. "Curriculum oculto" en medicina: una reflexión docente. *Rev Med Chile.* 2012; 140(9): 1213-1217. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v140n9/art17.pdf>
  52. Campbell B. Informed Consent In Developing Countries: Myth Or Reality? Dartmouth College, Ethics Institute. Disponible en [http://www.dartmouth.edu/~ethics/docs/Campbell\\_informedconsent.pdf](http://www.dartmouth.edu/~ethics/docs/Campbell_informedconsent.pdf)
  53. Nuffield Council on Bioethics. The ethics of clinical research in developing countries. Disponible en <http://www.nuffieldbioethics.org/sites/default/files/files/Clinical%20research%20in%20developing%20countries%20Discussion%20Paper.pdf>
  54. Park SS, Grayson MH. Clinical research: Protection of the "vulnerable"? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1103-1107. Disponible

- en [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(08\)00145-0/pdf](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(08)00145-0/pdf)
55. Chen DT, Shepherd LL. When, Why, and How to Conduct Research in Child and Adolescent Psychiatry: Practical and Ethical Considerations. *Psychiatr Clin N Am.* 2009; 32: 361-380.
  56. Dunn LB, Misra S. Research Ethics Issues in Geriatric Psychiatry. *Psychiatr Clin N Am.* 2009; 32: 395-411.
  57. Barry LK. Ethical Issues in Psychiatric Research. *Psychiatric Clinics of North America.* 2009; 32(2): 381-394.
  58. Brendel RW, Wei MH, Schouten R, Edersheim JG. An approach to selected legal issues: confidentiality, mandatory reporting, abuse and neglect, informed consent, capacity decisions, boundary issues, and malpractice claims. *Med Clin North Am.* 2010; 94(6): 1229-1240.
  59. Croft D, Jay SJ, Meslin EM, Gaffney MM, Odell JD. Perspective: Is It Time for Advocacy Training in Medical Education? *Acad Med.* 2012; 87(9): 1165-1170.
  60. Campbell AT. Teaching law in medical schools: first, reflect. *J Law Med Ethics.* 2012; 40(2): 301-310.
  61. Octavo Juzgado del Crimen de Santiago. Sentencia de la Causa 25633, dictada el 21 de agosto de 1987, confirmada el 3 de noviembre de 1988, ejecutoriada.
  62. Vigesimotercer Juzgado del Crimen de Santiago, Sentencia de la Causa 18857, dictada el 6 de julio de 1995, confirmada el 22 de julio de 1996, ejecutoriada.
  63. Décimo segundo Juzgado Civil de Santiago. Sentencia de la causa C-4421-2001, de 29 de agosto de 2005. Causa Pastor/Goñi. Disponible en <http://civil.poderjudicial.cl/CIVILPORWEB/>
  64. Sexta Sala de la Corte de Apelaciones. Sentencia Rol 10.569-2005, de 6 de agosto de 2009. Disponible en <http://corte.poderjudicial.cl/SITCORTEPORWEB/>
  65. Cuarta Sala de la Corte Suprema. Sentencia de Casación 8352-2009, de 26 de enero de 2012. Causa "Pastor Espejo María Elena con Goñi Espildora Ignacio y Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile". Disponible en <http://suprema.poderjudicial.cl/SIT-SUPPORWEB/InicioAplicacion.do>
  66. Vigesimosegundo Juzgado Civil de Santiago. Sentencia C-23925-2009 de 12 de marzo de 2014. Causa "Vejar Araya Patricio / Fundación Médica San Cristóbal y otra". Disponible en <http://civil.poderjudicial.cl/CIVILPORWEB/>
  67. Perkins AC, Choi JM, Kimball AB. Reporting of ethical review of clinical research submitted to the Journal of the American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 279-284.
  68. Calise A, Monico E, Kociuba M, Calabro J, Larkin G, Degutis L. A Survey of Current Practices in Osteopathic Academic Emergency Medicine Departments. *The Internet Journal of Law, Healthcare and Ethics [internet].* 2008;5(2). Disponible en <http://ispub.com/IJLHE/5/2/5135>
  69. The Times of India. Supreme Court forces Centre to stop clinical trials of 162 drugs. Martes 1 de octubre de 2013. Disponible en <http://timesofindia.indiatimes.com/india/SC-forces-Centre-to-stop-clinical-trials-of-162-drugs/articles-how/23321842.cms>
  70. Inter Press Service. The Supreme Court has extended its ban on clinical trial of 162 new drugs till Dec. 16, 2013. Martes 5 de noviembre de 2013. Disponible en <http://www.ipnews.net/2013/11/over-2500-deaths-during-indian-clinical-trials/>
  71. The Telegraph. Calcutta, India. Supreme Court shocked at clinical trial deaths. Martes 11 de marzo de 2014. Disponible en [http://www.telegraphindia.com/1140311/jsp/nation/story\\_18067977.jsp#.U-wQbf50So](http://www.telegraphindia.com/1140311/jsp/nation/story_18067977.jsp#.U-wQbf50So)
  72. Bhattacharjee Y. Public health: clinical trials paused as India adopts new rules. *Science.* 2013;341(6144):327. doi:10.1126/science.341.6144.327.
  73. Strous RD. Psychiatry during the Nazi era: ethical lessons for the modern professional. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:8. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1828151/pdf/1744-859X-6-8.pdf>
  74. Reverby SM. Invoking "Tuskegee": Problems in Health Disparities, Genetic Assumptions, and History. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved* 2010; 21(3 Supl): 26-34.
  75. Seidelman WE. The professional origins of Dr. Joseph Mengele. *CMAJ.* 1985; 133(11): 1169-1171.
  76. Seidelman WE. Letter: The professional origins of Dr. Joseph Mengele. *CMAJ.* 1986; 134(8): 865.
  77. Strous RD, Edelman MC. Eponyms and the Nazi Era: Time to Remember and Time for Change. *Israel Medical Association Journal IMAJ* 2007; 9: 207-214.
  78. American Psychological Association. Obeying and Resisting Malevolent Orders. Stanley Milgram's famous experiment highlights the powerful human tendency to obey authority. Disponible en <http://www.apa.org/research/action/order.aspx>
  79. Blass T. Understanding Behaviour in the Milgram Obedience Experiment: The Role of Personality, Situations and their Interactions. *J of Personality and Soc Psychol* 1991; 60(3): 398-413. Disponible en [http://www.psychologie.uni-frankfurt.de/51624979/Blass\\_1991.pdf?](http://www.psychologie.uni-frankfurt.de/51624979/Blass_1991.pdf?)
  80. Haney C, Banks C, Zimbardo P. A Study of Prisoners and Guards in a Simulated Prison. *Naval Research Review.* Reprinted 1973: 1-17. Disponible en <http://www.zimbardo.com/downloads/1973%20A%20Study%20of%20Prisoners%20and%20Guards,%20Naval%20Research%20Reviews.pdf>
  81. American Psychological Association. Demonstrating the Power of Social Situations via a Simulated Prison Experiment. Disponible en <http://www.apa.org/research/action/prison.aspx>
  82. Pfeiffer ML. Investigación en medicina y Derechos Humanos. *Andamios* 2009; 6(12): 323-345.
  83. Harkness J, Lederer SE, Wikler D. Laying ethical foundations for clinical research. *Bull WHO* 2001; 79(4): 365-372. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566394/pdf/11357216.pdf>
  84. Murphy TF. Policy Forum. The Ethics of Research with Children. *American Medical Association. Virtual Mentor* 2003; 5(8). Disponible en <http://virtualmentor.ama-assn.org/2003/08/pfor2-0308.html>
  85. Allan M. Brandt. 1978. Racism and research: The case of the Tuskegee Syphilis study. *The Hastings Center Report* 8(6): 21-29. Disponible en <http://nrs.harvard.edu/urn-3:HUL.InstRepos:3372911>
  86. Tuskegee University. About the USPHS Syphilis Study. Disponible en [http://www.tuskegee.edu/about\\_us/centers\\_of\\_excellence/bioethics\\_center/about\\_the\\_us-phs\\_syphilis\\_study.aspx](http://www.tuskegee.edu/about_us/centers_of_excellence/bioethics_center/about_the_us-phs_syphilis_study.aspx)
  87. Louisiana State University Law Center. Historic Public Health Reports. Medical Research and Human Experimentation Law / Sexually Transmitted Diseases. Final Report of the Tuskegee Syphilis Study Ad Hoc Advisory Panel. Dis-

- ponible en <http://biotech.law.lsu.edu/cphl/history/reports/tuskegee/tuskegee.htm>
88. Centers of Disease Control and Prevention. U.S. Public Health Service Syphilis Study at Tuskegee. Disponible en <http://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm>
  89. Freimutha VS, Quinn SC, Thomas SB, Cole G, Zook E, Duncan T. African Americans' views on research and the Tuskegee Syphilis Study. *Social Science and Medicine* 2001; 52: 797-808. Disponible en [http://health-equity.pitt.edu/659/1/AAmer\\_views\\_on\\_research\\_%26\\_Tuskegee\\_Syphilis\\_Study.pdf](http://health-equity.pitt.edu/659/1/AAmer_views_on_research_%26_Tuskegee_Syphilis_Study.pdf)
  90. Thomas SB, Quinn SC. Public Health Then and Now. The Tuskegee Syphilis Study, 1932 to 1972: Implications for HIV Education and AIDS Risk Education Programs in the Black Community. *Am J Pub Health* 1991; 81(11): 1498-1504. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1405662/pdf/amjph00211-0136.pdf>
  91. Reverby SM. "Special Treatment": BiDiI, Tuskegee, and the Logic of Race. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2008; 36(3): 478-484. Disponible en [http://www.examiningtuskegee.com/Special\\_Treatment.pdf](http://www.examiningtuskegee.com/Special_Treatment.pdf)
  92. Länsimies-Antikainen H. Realization of Informed Consent in Health Research. Tesis para obtener el grado de Doctor. University of Kuopio. Finlandia, 2009. Disponible en [http://epublications.uef.fi/pub/urn\\_isbn\\_978-951-27-1307-3/urn\\_isbn\\_978-951-27-1307-3.pdf](http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-951-27-1307-3/urn_isbn_978-951-27-1307-3.pdf)
  93. Katz J. Experimentations with Human Beings. The Authority of the Investigator, Subject, Professions, and State in the Human Experimentation Process. Capítulo uno. Russell Sage Foundation. Segunda Edición, 1973. Disponible en <http://www.columbia.edu/itc/history/rothman/COL47615027.pdf>
  94. Lerner BH. Sins of omission-cancer research without informed consent. *N Engl J Med*. 2004 Aug 12; 351(7): 628-630.
  95. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Willowbrook Hepatitis Experiments. Disponible en [http://science.education.nih.gov/supplements/nih9/bioethics/guide/pdf/Master\\_5-4.pdf](http://science.education.nih.gov/supplements/nih9/bioethics/guide/pdf/Master_5-4.pdf)
  96. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. "Éticamente imposible". Investigación sobre las STD en Guatemala desde 1946 hasta 1948, Septiembre de 2011. Disponible en [http://bioethics.gov/sites/default/files/Eticamente-Imposible\\_Spanish\\_Translation.pdf](http://bioethics.gov/sites/default/files/Eticamente-Imposible_Spanish_Translation.pdf)
  97. U.S. Department of Health & Human Services. Fact Sheet on the 1946-1948 U.S. Public Health Service Sexually Transmitted Diseases (STD) Inoculation Study. Disponible en <http://www.hhs.gov/1946inoculationstudy/factsheet.html>
  98. Gobierno de Guatemala. Comisión Presidencial para el Esclarecimiento de los Experimentos Practicados con Humanos en Guatemala, durante el período 1946 a 1948. Consentir el Daño (2011). Disponible en <http://www.cityprojectca.org/blog/wp-content/uploads/2012/07/Guatemala-Report-Consentir-Spanish-201110.pdf>
  99. Silverman FH. The "Monster" study. *J. Fluency Disord*. 1988; 13: 225-231. Disponible en <http://www.uh.edu/ethicsinscience/Media/Monster%20Study.pdf>
  100. Wendell AL. Johnson (1906-1965). Memorial Home Page. Disponible en <http://www.uiowa.edu/~cyberlaw/oldinav/wjhome.html>
  101. Nicholas Johnson. Retroactive Ethical Judgments and Human Subjects Research: The 1939 Tudor Study in Context. Symposium on Ethics and The Tudor Study: Implications for Research in Stuttering. Ph.D. Program in Speech and Hearing Sciences Graduate Center. The City University of New York, December 13, 2002. Disponible en <http://www.uiowa.edu/~cyberlaw/writing/CUNY1213.html>
  102. New York Times. The Stuttering Doctor's 'Monster Study', por Gretchen Reynolds. Publicado el 16 de marzo de 2003. Disponible en <http://www.nytimes.com/2003/03/16/magazine/the-stuttering-doctor-s-monster-study.html>
  103. Ojanuga D. The medical ethics of the "Father of Gynaecology", Dr J Marion Sims. *Journal of medical ethics*. 1993; 19: 28-31. Disponible en <http://jme.bmj.com/content/19/1/28.full.pdf>
  104. Wall LL. The medical ethics of Dr J Marion Sims: a fresh look at the historical record. *J Med Ethics*. 2006; 32: 346-350. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2563360/pdf/346.pdf>
  105. University of California, Santa Cruz. Trial and Error: J. Marion Sims and the Birth of Modern Gynecology in the American South. *Urmi Engineer* (Ph.D candidate in History, UC Santa Cruz). Disponible en <http://cwh.ucsc.edu/Social-Biog.Engineer.pdf>
  106. Berer M Termination of pregnancy as emergency obstetric care: the interpretation of Catholic health policy and the consequences for pregnant women: An analysis of the death of Savita Halappanavar in Ireland and similar cases. *Reproductive Health Matters*. 2013; 21(41): 9-17. Disponible en <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0968-8080/PIIS0968808013417111.pdf>
  107. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1959-1969.
  108. Carta de Lisa R. Buchanan. Compliance Oversight Coordinator. Division of Compliance Oversight a Richard B. Marchase. V.P. for Research & Economic Development. University of Alabama at Birmingham. Disponible en [http://www.hhs.gov/ohrp/detrm\\_lettrs/YR13/mar13a.pdf](http://www.hhs.gov/ohrp/detrm_lettrs/YR13/mar13a.pdf)
  109. Editorial. An Ethical Breakdown, por el Comité Editorial. *The New York Times*. 15 de abril de 2013. Disponible en <http://www.nytimes.com/2013/04/16/opinion/an-ethical-breakdown-in-medical-research.html>
  110. Kramera ADI, Guilloryb JE, Hancockb JT. Experimental evidence of massive-scale emotional contagion through social networks. *PNAS*. 2014; 111(24): 8788-8790. Disponible en <http://www.pnas.org/content/111/24/8788.full.pdf+html>
  111. Editorial Expression of Concern and Correction. *PNAS*. 2014; 111(29): 10779. Disponible en <http://www.pnas.org/content/111/24/8788.full.pdf+html>
  112. Tal Yarkoni. Don't fear Facebook's emotion manipulation experiment. *New Scientist* [serial en internet]. 30 de junio de 2014. Disponible en <http://www.newscientist.com/article/dn25815-dont-fear-facebook-emotion-manipulation-experiment.html?full=true#.UGeclV5OSo>
  113. Bhutta ZA. Beyond informed consent. *Bull WHO* 2004; 82: 771-777. Disponible en <http://www.who.int/bulletin/volumes/82/10/en/771.pdf?q=informed>
  114. Muñoz de Cote Otero AT. El Tribunal Militar Internacional de Nuremberg, problemática e implicaciones de su instauración. *Rev Fac Der Mex*. 2012; 258: 41-61. Disponible en <http://www.juridicas.com>

- unam.mx/publica/librev/rev/facder-mx/cont/258/pr/pr4.pdf
115. Beecher HK. Ethics and Clinical Research. *N Engl J Med.*; 274: 1354-1360. Citado en Harkness J, Lederer SE, Wikler D. Laying ethical foundations for clinical research. *Bull WHO* 2001;79(4): 365-372. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566394/pdf/11357216.pdf>
  116. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf)
  117. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Studies In Support of Special Populations: Geriatrics E7. Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf)
  118. Consejo de Europa. Convenio de Oviedo. Disponible en [http://www.europarl.europa.eu/transl\\_es/plataforma/pagina/maletin/colecc/actual/genetica/convenio.htm](http://www.europarl.europa.eu/transl_es/plataforma/pagina/maletin/colecc/actual/genetica/convenio.htm)
  119. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11). Disponible en [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf)
  120. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. Disponible en [http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas\\_eticas\\_internacionales.htm](http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm)
  121. Conferencia General de la Organización Mundial de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Declaración Universal Sobre Bioética y Derechos Humanos de la Unesco. Disponible en [http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL\\_ID=31058&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)
  122. UNESCO. Declaración Universal Sobre Bioética y Derechos Humanos de la Unesco. Disponible en [http://portal.unesco.org/shs/fr/files/9695/11501239971/Brochure\\_UNESCO\\_SP.pdf/Brochure+UNESCO\\_SP.pdf](http://portal.unesco.org/shs/fr/files/9695/11501239971/Brochure_UNESCO_SP.pdf/Brochure+UNESCO_SP.pdf)
  123. Rose S. International ethical guidelines for epidemiological studies. *Am J Epidemiol.* 2009; 170: 1451-1452.
  124. Ferrer Lues M. Pautas CIOMS 2009 para Estudios Epidemiológicos: La extensión del paradigma biomédico. *Revista Redbioética/UNESCO.* 2011; 2(4): 26-33. Disponible en [http://www.unesco.org.uy/ci/fileadmin/shs/redbioetica/Revista\\_4/Ferrer-RBioetica4-p26.pdf](http://www.unesco.org.uy/ci/fileadmin/shs/redbioetica/Revista_4/Ferrer-RBioetica4-p26.pdf)
  125. World Health Organization. Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants, 2011. Disponible en [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502948\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502948_eng.pdf)
  126. Organización de Naciones Unidas. Declaración Universal de Derechos Humanos, 1948. Disponible en [http://www.un.org/es/documents/udhr/index\\_print.shtml](http://www.un.org/es/documents/udhr/index_print.shtml)
  127. Bauer A. Ficción y realidad de la medicina científico natural en Alemania en torno a 1900. *Folia Humanistica* 1990;XXVIII(317): 393-406. Disponible en [http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/16172/1/Bauer\\_Ficcion\\_y\\_realidad.pdf](http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/16172/1/Bauer_Ficcion_y_realidad.pdf)
  128. Pfeiffer ML. Bioética y derechos humanos: una relación necesaria. *Revista Redbioética/UNESCO.* Año 2, 2(4), 74-84, Julio - Diciembre 2011. Disponible en <http://unesdoc.unesco.org/images/0021/002166/216697m.pdf>
  129. Sierra X. ARTÍCULO DE OPINIÓN. Ética e investigación médica en humanos: perspectiva histórica. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102(6): 395-401. Disponible en [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=90021216&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revisa=103&ty=147&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=es&fichero=103v102n06a90021216pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90021216&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revisa=103&ty=147&accion=L&origen=actasdermo&web=www.actasdermo.org&lan=es&fichero=103v102n06a90021216pdf001.pdf)
  130. Suárez-Obando F, Ordoñez A. Ética de la Investigación científica: la fiebre amarilla, la Comisión Reed y el origen del consentimiento informado. *Infect* 2010; 14(3): 206-216. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v14n3/v14n3a07>
  131. Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *BMJ.* 1996; 313(7070): 1445-1449. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2352998/pdf/bmj00571-0035.pdf>
  132. Editorials. The Bacillus-Calmette-Guerin Tragedy In Lübeck. *Ann Intern Med.* 1930; 4(2): 190-192.
  133. Northern Times (Carnarvon, WA). Thursday 3 March 1932. Page 2. Disponible en <http://trove.nla.gov.au/ndp/del/article/74930689>
  134. Forschungsrichtlinien des Reichsinnenministeriums (1931). Richtlinien für neuartige Heilbehandlung und für die Vornahme wissenschaftlicher Versuche am Menschen. Disponible en <http://www.dg-pflegewissenschaft.de/pdf/ForschungsrichtlinienReichsinnenministeriums.pdf>
  135. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1931; 57(12): 509. Disponible en <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/issue/10.1055/s-002-16696>
  136. Sass HM. Reichsrundschreiben 1931: pre-Nuremberg German regulations concerning new therapy and human experimentation. *J Med Philos.* 1983 May; 8(2): 99-111.
  137. Tealdi JC. Investigación en salud. *Diccionario latinoamericano de bioética.* Unesco-Universidad Nacional de Colombia, Bogotá 2008, páginas 348-52. Disponible en <http://www.bioeticas.org/IMG/pdf/dl348371.pdf> y en <http://unesdoc.unesco.org/images/0016/001618/161848s.pdf>
  138. Lock T, Riem J. Judging Nuremberg: The Laws, the Rallies, the Trials. *German Law Journal.* 2005; 6(12): 1819-1832. Disponible en [http://www.germanlawjournal.com/pdfs/Vol06No12/PDF\\_Vol\\_06\\_No\\_12\\_1819-1832\\_Developments\\_LockRiem.pdf](http://www.germanlawjournal.com/pdfs/Vol06No12/PDF_Vol_06_No_12_1819-1832_Developments_LockRiem.pdf)
  139. The charter and judgment of the Nurnberg Tribunal history and analysis (Memorandum submitted by the Secretary-General). New York, 1949. Disponible en [http://legal.un.org/ilc/documentation/english/a\\_cn4\\_5.pdf](http://legal.un.org/ilc/documentation/english/a_cn4_5.pdf)
  140. Nuremberg International Military Trial-Statute. Disponible en <http://www.jura.uni-muenchen.de/fakultaet/lehrstuehle/satzger/materialien/img1945e.pdf>
  141. Anello CS. Tribunal Penal Internacional. *Fundació Solidaritat UB, Universitat de Barcelona.* Disponible en <http://www.solidaritat.ub.edu/observatori/dossiers/tpi/tpidossier.htm>
  142. Huhle R. Hacia una compren-

- sión de los “crímenes contra la humanidad” a partir de Nuremberg. *Estud. Socio-Juríd.*, Bogotá (Colombia). 2011; 13(2): 43-76. Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/733/73322590003.pdf>
143. Nino CS. El Castigo como Respuesta a las Violaciones a los Derechos Humanos. Una Perspectiva Global. Título original: “Punishment as a Response to Human Rights Violations”, publicado en *Radical Evil on Trial*, Carlos Santiago Nino, Yale University Press, New Haven y Londres, 1996, pp. 3-40. Disponible en <http://www.cdh.uchile.cl/media/publicaciones/pdf/18/56.pdf>
144. United States Holocaust Memorial Museum. “Background: Nuremberg Race Laws”. *Holocaust Encyclopedia*. Disponible en <http://www.ushmm.org/wlc/en/article.php?ModuleId=10007902>
145. Washington E. Social Darwinism in Nazi Family and Inheritance Law. Rutgers J.L. & Religion. 2011; 13: 173-225. Disponible en <http://lawandreligion.com/sites/lawandreligion.com/files/2011%20Vol%201%20Washington.pdf>
146. United Nations Audiovisual Library Of International Law. *Afirmación De Los Principios De Derecho Internacional Reconocidos Por El Estatuto Del Tribunal De Nuremberg Resolución 95 (I) De La Asamblea General*. Disponible en [http://legal.un.org/avl/pdf/ha/ga\\_95-I/ga\\_95-I\\_ph\\_s.pdf](http://legal.un.org/avl/pdf/ha/ga_95-I/ga_95-I_ph_s.pdf)
147. Resolución 95 (I), de la Asamblea General de las Naciones Unidas del 11 de diciembre de 1946. Confirmación de los principios de Derecho Internacional reconocidos por el estatuto del Tribunal de Nuremberg Disponible en [http://www.un.org/en/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/95\(I\)&Lang=E&Area=RESOLUTION](http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/95(I)&Lang=E&Area=RESOLUTION)
148. Cassese A. *Afirmación de los principios de Derecho Internacional reconocidos por el Estatuto del Tribunal de Nuremberg*. Disponible en [http://www.un.org/en/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/95\(I\)&Lang=E&Area=RESOLUTION](http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/95(I)&Lang=E&Area=RESOLUTION)
149. Resolución 177 (II), de la Asamblea General de las Naciones Unidas del 21 de noviembre de 1947. *Formulación de los principios reconocidos por el Estatuto y por las sentencias del Tribunal de Nuremberg*. Disponible en [http://www.un.org/en/ga/search/view\\_doc.asp?symbol=A/RES/177\(II\)&Lang=E&Area=RESOLUTION](http://www.un.org/en/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/177(II)&Lang=E&Area=RESOLUTION)
150. Office of Military Government for Germany (US). *Nuremberg, 1946. Nurnberg Military Tribunals. Indictments*. Disponible en [http://www.loc.gov/tr/frd/Military\\_Law/pdf/NT\\_Indictments.pdf](http://www.loc.gov/tr/frd/Military_Law/pdf/NT_Indictments.pdf)
151. Heller, KJ. *Dissertation. The Nuremberg Military Tribunals and the origins of International Criminal Law. Introduction*. 2011-06-16. Leiden University Repository. Disponible en <https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/handle/1887/17757/Introduction.pdf?sequence=22>
152. Harvard Law School Library. *Nuremberg Trials Project. A digital document collection*. Disponible en [http://nuremberg.law.harvard.edu/cgi-bin/display\\_tran\\_srch\\_results\\_2.cgi?63\\_24+high%20altitude%20conference+Keyword+1](http://nuremberg.law.harvard.edu/cgi-bin/display_tran_srch_results_2.cgi?63_24+high%20altitude%20conference+Keyword+1)
153. Harvard Law School Library. *Nuremberg Trials Project. A digital document collection*. Disponible en [http://nuremberg.law.harvard.edu/cgi-bin/display\\_tran\\_srch\\_results\\_2.cgi?69\\_30+high%20altitude%20conference+Keyword+1](http://nuremberg.law.harvard.edu/cgi-bin/display_tran_srch_results_2.cgi?69_30+high%20altitude%20conference+Keyword+1)
154. Harvard Law School Library. *Nuremberg Trials Project. A digital document collection*. Disponible en [http://nuremberg.law.harvard.edu/cgi-bin/display\\_tran\\_srch\\_results\\_2.cgi?256\\_217+conference%20freezing+Keyword+1](http://nuremberg.law.harvard.edu/cgi-bin/display_tran_srch_results_2.cgi?256_217+conference%20freezing+Keyword+1)
155. National Archives and Records Service. *General Services Administration, 1974. Records of the United States Nuernberg War Crimes Trials. United States of America v. Karl Brandt et al. (Case I). November 21, 1946-August 20, 1947*. Disponible en <http://www.archives.gov/research/captured-german-records/microfilm/m887.pdf>
156. Heller KJ. *Dissertation. The Nuremberg Military Tribunals and the origins of International Criminal Law. Conclusion*. 2011-06-16. Leiden University Repository. Disponible en <https://openaccess.leidenuniv.nl/bitstream/handle/1887/17757/Conclusion%20--%20Final.pdf?sequence=18>
157. United States Holocaust Memorial Museum. “Beer Hall Putsch (Munich Putsch)”. *Holocaust Encyclopedia*. Disponible en <http://www.ushmm.org/wlc/en/article.php?ModuleId=10007884>
158. *Nazi War Criminal Records Interagency Working Group (IWG). Implementation of the Nazi War Crimes Disclosure Act An Interim Report to Congress*. October, 1999. Disponible en <http://www.archives.gov/iwg/reports/nazi-war-crimes-interim-report-october-1999/>
159. *Nazi War Criminal Records Interagency Working Group (IWG). List Of Terms, Code Names, Operations, and Other Search Terminology To Assist Review and Identification Activities Required by the Act*. Disponible en <http://www.archives.gov/iwg/finding-aids/list-of-terms-code.html>
160. *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2, pp. 181-182*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949. Disponible en [http://www.loc.gov/tr/frd/Military\\_Law/pdf/NT\\_war-criminals\\_Vol-II.pdf](http://www.loc.gov/tr/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf)
161. *Código de Nuremberg (en castellano)*. Tribunal Internacional de Nuremberg, 1947. Disponible en <http://www.bioeticanet.info/documentos/nuremberg.pdf>
162. Harkness JM. *Nuremberg and the Issue of Wartime Experiments on US Prisoners*. *The Green Committee*. *JAMA*. 1996; 276(20): 1672-1675.
163. *Atrocities on Trial. Historical Perspectives on the Politics of Prosecuting War Crimes*. Ed. Patricia Heberer y Jürgen Matthäus. Ed. Univ of Nebraska 2008. 360 p.
164. *Asociación Médica Mundial. Declaración de Ginebra*. Disponible en <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/g1/index.html>
165. *Asociación Médica Mundial. Historia de la AMM*. Disponible en <http://www.wma.net/es/60about/70history/>
166. *Asociación Médica Mundial. Código Internacional de Ética Médica*. Disponible en <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/c8/>
167. *World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human*. Disponible en <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760318> y versión en español disponible en <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right={page}|{toPage}>
168. Millum J, Wendler D, Emanuel EJ. *The 50th Anniversary of the Declaration of Helsinki. Progress but Many Remaining Challenges*. *JAMA*, 2013; 310(20): 2143-2144. Disponible en <http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/929397/jvp130151.pdf>
169. Doyal L. *Journals should not*

- publish research to which patients have not given fully informed consent-with three exceptions. *BMJ*. 1997; 314: 1107-1110.
170. Korobkin R. Autonomy and Informed Consent in Nontherapeutic Biomedical Research. *UCLA Law Review*. 2007; 54: 605-630. Disponible en <http://ssrn.com/abstract=967818>
  171. Smith R. Editorial. Informed consent: edging forwards (and backwards). Informed consent is an unavoidably complicated issue. *BMJ*. 1998; 316: 950-951.
  172. Doyal L, Tobias J et al. Education and debate. *BMJ*. 1998; 316: 1000-1014.
  173. Ilfeld BM. Informed Consent for Medical Research: An Ethical Imperative. *Reg Anesth and Pain Med*. 2006; 31(4): 353-357.
  174. Capítulo XI "Investigación" por Florencia Luna. En "Bioética: nuevas reflexiones sobre debates clásicos". Editores Florencia Luna y Arleen Salles. Fondo de Cultura Económica, 480 páginas. Buenos Aires, 2008.
  175. Nbedele P. The Declaration of Helsinki, 50 Years Later. *JAMA*. , 2013; 310(20): 2145-2146. Disponible en <http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/929397/jvp130146.pdf>
  176. Bachelet VC, Rada G. Why the Helsinki Declaration now encourages trial registration, and publication and dissemination of the results of research. *Medwave* 2013; 13(10):e5846 doi: 10.5867/medwave.2013.10.5846. Disponible en <http://www.mednet.cl/medios/medwave/Noviembre2013/PDF/medwave.2013.10.5846.pdf>
  177. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research (Belmont Report). Disponible en <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/belmont.html>
  178. East Tennessee State University, Institutional Review Board. Informe Belmont en español. Disponible en <https://www.etsu.edu/irb/Belmont%20Report%20in%20Spanish.pdf>
  179. National Research Act. Public Law 93.348. Disponible en <http://history.nih.gov/research/downloads/PL93-348.pdf>
  180. Rabinovich-Berkman R. Actos jurídicos y documentos biomédicos. Buenos Aires: Editorial La ley; 2004.
  181. Anderlini L, Felli L, Riboni A, 2007. Statute law or case law? Manuscript. Available at: <http://faculty.georgetown.edu/la2/StatuteCase.pdf>
  182. Department of Health and Human Services Office of the Secretary Protection of Human Subjects; Compensating for Research Injuries; Request for Comments on Report of the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Federal Register* 1982; 47(226): 52911-529112. Disponible en <http://archive.hhs.gov/ohrp/documents/19821123.pdf>
  183. Eng Rep. Slater vs. Baker and Stapleton, 1767 (Slater vs. Baker and Stapleton 95 Eng Rep. 860 (k. b. 1767)).
  184. Carpenter V. Blake, 60 Barb. 488. (New York 1871).
  185. Jackson v. Burnham, 20 Colo. 532, 39 P. 577 (1895).
  186. Lenrow DA, Chou LH Focused Review. *Interventional Spine Research: The Evolution of Informed Consent*. *Pain Physician*, 2002; 5(1): 8-17. Disponible en <http://www.painphysicianjournal.com/2002/january/2002;5;8-17.pdf>
  187. Lenrow DH. The Treating Physician As Researcher: Is Assuming This Dual Role A Violation Of The Nuremberg Code? *Temple Journal of Science, Technology & Environmental Law* 2006; 25(1): 15-48. Disponible en <http://www.temple.edu/law/tjstel/2006/spring/v25no1-Lenrow.pdf>
  188. Fortner v Koch, 272 Mich 273; 269 NW 762 (1936).
  189. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. History of Bioethics Commissions. Disponible en <http://bioethics.gov/history>
  190. Advisory Committee on Human Radiation Experiments ,ACHRE (1994-95). Advisory Committee on Human Radiation Experiments: final report. Disponible en [https://archive.org/stream/advisorycommittee00unit/advisorycommittee00unit\\_djvu.txt](https://archive.org/stream/advisorycommittee00unit/advisorycommittee00unit_djvu.txt)
  191. U.S. Department of Defense. Assistant to the Secretary of Defense for Nuclear and Chemical and Biological Defense Programs, June 1997. Report on Search for Human Radiation Experiment Records 1944-1994. Disponible en <http://www.defense.gov/pubs/dodhre/Narratv.pdf>
  192. Moss W, Eckhardt R. Los Alamos Science. Radiation Protection and the Human Radiation Experiments 1995; (23): 177-223. Disponible en <http://library.lanl.gov/cgi-bin/getfile?23-09.pdf>
  193. Research ethics and the medical profession. Report of the Advisory Committee on Human Radiation Experiments. *JAMA*. 1996; 276(5): 403-409.
  194. The White House. Office of the Press Secretary. President Obama Establishes New Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, Names Commission Leadership. Disponible en <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/president-obama-establishes-new-presidential-commission-study-bioethical-issues-nam>
  195. The White House. Office of the Press Secretary. Read-out of the President's Call with Guatemalan President Colom. Disponible en <http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2010/10/01/read-out-presidents-call-with-guatemalan-president-colom>
  196. Welsh C. Cold War Nonconsensual Experiments: The Threat of Neuroweapons and the Danger it will happen again. *Essex Human Rights Review* 2012; 9(1): 1-32. Disponible en <http://projects.essex.ac.uk/ejhr/V9N1/WELSH.pdf>
  197. FDA. FDA's Origin & Functions. Disponible en <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/default.htm>
  198. FDA. ¿Cuál es la diferencia entre la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDCA, por sus siglas en inglés), los reglamentos de la FDA y la orientación de la FDA? Disponible en <http://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/EnEspañol/ucm196541.htm>
  199. Office of the Law Revision Counsel. United States Code. Disponible en <http://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter9&edition=prelim>
  200. U.S. Government Printing Office. Electronic Code of Federal Regulations. Disponible en <http://www.ecfr.gov/cgi-bin/ECFR?page=browse>
  201. U.S. Government Printing Office. Electronic Code of Federal Regulations. Disponible en <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2014-title21-vol1/pdf/CFR-2014-title21-vol1-part10.pdf>
  202. U.S. Government Printing Office. Electronic Code of Federal Regulations. Disponible en <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2014-title21-vol1-part50-subpartB.pdf>
  203. Grau L, Martínez Neira M. Univer-

- sidad Carlos II de Madrid. Historia del Constitucionalismo Americano. La era progresista y el new deal. Disponible en: [http://ocw.uc3m.es/historia-del-derecho/historia-del-constitucionalismo-americano/material-de-clase-1/ConstlismAme-roCW\\_2-5\\_ES\\_Ch6.pdf](http://ocw.uc3m.es/historia-del-derecho/historia-del-constitucionalismo-americano/material-de-clase-1/ConstlismAme-roCW_2-5_ES_Ch6.pdf)
204. FDA. FDA and Clinical Drug Trials: A Short History. Disponible en <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Overviews/ucm304485.htm>
205. FDA. ¿Cómo se creó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos? Disponible en <http://www.fda.gov/AboutFDA/TransparencyBasics/EnEspanol/ucm214754.htm>
206. FDA. Kefauver-Harris Amendments Revolutionized Drug Development. Disponible en <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm322856.htm>
207. FDA. 50 Years: The Kefauver-Harris Amendments. Disponible en <http://www.fda.gov/drugs/newsevents/ucm320924.htm>
208. Greene JA, Podolsky SH. History of Medicine. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals. The Kefauver-Harris Amendments at 50. *N Engl J Med* 2012; 367: 1481-1483.
209. International Conference on Harmonisation. Good Clinical Practice. Disponible en <http://ichgcp.net/cro-list/country/chile>
210. Sentencia 242-2010. Cuarta Sala de la Excelentísima Corte Suprema, de 11 de enero de 2010, confirmando Sentencia 6875-2007 de la Primera Sala de la Corte de Apelaciones de Santiago, de 23 de noviembre de 2009. Causa Clínica Las Condes S.A. con Meza Rodríguez Raúl Aníbal. Disponibles en <http://suprema.poderjudicial.cl/SITSUPPORWEB/InicioAplicacion.do>
211. Jiménez Schlegl D. Ética con códigos: un análisis filosófico-jurídico de la normativa deontológica en medicina y sus relaciones con el derecho y el Estado. Tesis presentada para optar al título de Doctor en Derecho. Director de la tesis Prof. Dr. José Antonio Estévez Araujo. Universidad de Barcelona, 2005. Disponible en [http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/34987/3/DJS\\_TESIS.pdf](http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/34987/3/DJS_TESIS.pdf)
212. McCullough LB, ChervenakFA. Informed Consent. *Clin Perinatol*. 2007; 34: 275-285.
213. Reportaje periodístico. Sanciones contra abogados suman 274 por negligencia en el ejercicio de la profesión. Cynthia Carvajal y Andrea Chaparro. El Mercurio, 21 de septiembre de 2014, página C-8, Chile. Disponible para suscriptores en <http://diario.elmercurio.com/2014/09/21/nacional/nacional/noticias/5fc0c689-2014-4c4d-9b39-5b01e9b14502.htm>
214. Primera Sala Excelentísima Corte Suprema de Chile. Sentencia 5.849-2009, de 28 de enero de 2011. Causa Wagemann Morales Consuelo Andrea con Vidal García- Huidobro Pedro. Disponible en <http://suprema.poderjudicial.cl/SITSUPPORWEB/InicioAplicacion.do>
215. Colegio Médico de Chile. Código de Ética, 2011. Disponible en [http://www.colegiomedico.cl/Portals/0/files/etica/120111codigo\\_de\\_etica.pdf](http://www.colegiomedico.cl/Portals/0/files/etica/120111codigo_de_etica.pdf)
216. ABIM Foundation. American Board of Internal Medicine; ACP-ASIM Foundation. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med*. 2002; 136(3): 243-246.
217. Asociación Médica Mundial. Manual de Ética Médica. Edición 2009. Disponible en [http://www.wma.net/es/30publications/30ethicsmanual/pdf/ethics\\_manual\\_es.pdf](http://www.wma.net/es/30publications/30ethicsmanual/pdf/ethics_manual_es.pdf)
218. Asociación Médica Mundial. Declaración de Lisboa de la Asociación Médica Mundial sobre los Derechos del Paciente. Disponible en <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/14/>
219. Colegio Médico de Chile. Declaración de Lisboa de la Asociación Médica Mundial sobre los Derechos del Paciente. Lisboa, 1981. Disponible en <http://www.colegiomedico.cl/Default.aspx?tabid=236>
220. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra 2002. Disponible en [http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas\\_eticas\\_internacionales.htm](http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm)
221. Colegio Médico de Chile. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Ginebra 2002. Disponible en [http://www.colegiomedico.cl/Portals/0/files/etica/Etica\\_CIOMS\\_sept2005.pdf](http://www.colegiomedico.cl/Portals/0/files/etica/Etica_CIOMS_sept2005.pdf)
222. Macklin, R. Dignity is a useless concept. *British Medical Journal*. 2003; 327(7429): 1419-1420.
223. Pinker S. The stupidity of dignity. *The New Republic*. 2008, May 28. Disponible en <http://www.newrepublic.com/article/the-stupidity-dignity>.
224. Baertschi B. Human Dignity as a Component of a Long-Lasting and Widespread Conceptual Construct. *Bioethical Inquiry*. 2014. Springerlink. Disponible en <http://www.unige.ch/medecine/ieh2/sciences-HumainesEnMedecine/collaborateurs/BernardBaertschi/Dignity.pdf>
225. Asamblea General de las Naciones Unidas. Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos. Disponible en <http://www2.ohchr.org/spanish/law/ccpr.htm>
226. Rome Statute of the International Criminal Court. Disponible en <https://treaties.un.org/doc/Publication/MTDSG/Volume%20II/Chapter%20XVIII/XVIII-10.en.pdf>
227. Sitio oficial del Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Disponible en <http://www.ispch.cl/ensayos-clinicos>
228. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Decreto 3 del Ministerio de Salud, publicado en junio de 2011. Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano. <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1026879&idVersion=>
229. Resolución 292 del Instituto de Salud Pública, de febrero de 2014. Fija texto refundido de la resolución que determina estructura del departamento agencia nacional de medicamentos y delega facultades. Disponible en [http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion\\_exenta\\_292\\_de\\_02-2014\\_estructura%20ANAMED.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/resolucion_exenta_292_de_02-2014_estructura%20ANAMED.pdf)
230. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Ley 20120, publicada en septiembre de 2006. Sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. Disponible en <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=253478>
231. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Historia de la ley 20584. <http://www.leychile.cl/Navegar/scripts/obtienearchivo?id=recurso legales/10221.3/37172/6/HL20584.pdf>
232. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Historia de la ley 20.120. <http://www.leychile.cl/Navegar/scripts/obtienearchivo?id=recurso legales/10221.3/566/1/HL20120>.



- pdf
233. Biblioteca del Congreso Nacional. Decreto 114 del Ministerio de Salud, publicado en noviembre de 2011. Aprueba reglamento de la ley N° 20.120, sobre la investigación científica en el ser humano, su genoma, y prohíbe la clonación humana. Disponible en <http://www.leychile.cl/>
234. Biblioteca del Congreso Nacional. Circular 4 del Ministerio de Salud, publicada en septiembre de 2009. Aclara y actualiza los requisitos y condiciones de autorizaciones de uso de productos farmacéuticos sin registro sanitario para fines de investigación científica y sus modificaciones. Disponible en <http://www.leychile.cl/N?i=1005882&f=2009-09-05&p=N?i=1005882&f=2009-09-05&p=>
235. Norma Técnica número 57, publicada en junio de 2001. Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos. Ministerio de Salud, 2001. Disponible en <http://medicina.uc.cl/docman/344/doc-download>

---

Correspondencia a:  
Dr. Gonzalo Mutizábal Mabán  
[gmutizabal@gmail.com](mailto:gmutizabal@gmail.com)