

Análisis

Medwave, Año XII, No. 5, Junio 2012. Open Access, Creative Commons.

Ética clínica e investigación biomédica: compatibilidad entre ser médico tratante y ser investigador clínico

Autor: Miguel Kottow⁽¹⁾

Filiación: ⁽¹⁾Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Correspondencia: mkottow@med.uchile.cl

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2012.05.5424>

Ficha del Artículo

Citación: Kottow M. Ética clínica e investigación biomédica: compatibilidad entre ser médico tratante y ser investigador clínico. *Medwave* 2012 Jun;12(5) doi: 10.5867/medwave.2012.05.5424

Fecha de envío: 16/4/2012

Fecha de aceptación: 15/5/2012

Fecha de publicación: 1/6/2012

Origen: solicitado

Tipo de revisión: con revisión externa por pares

Resumen

Las políticas y estrategias de investigación biomédica tienden a incentivar la participación de médicos clínicos en investigaciones biomédicas, incorporando o refiriendo a sus pacientes para ser reclutados en estudios clínicos. El análisis ético de esta duplicidad de roles requiere mantener la distinción entre investigaciones terapéuticas y no terapéuticas, e insistir que los pacientes incorporados a un estudio clínico deben continuar siendo resguardados por la ética clínica, además de la protección que les otorga la bioética de la investigación con seres humanos.

Diversas voces proponen que toda persona tiene la obligación de participar en estudios clínicos, puesto que la ciencia biomédica apunta al progreso médico, al bienestar común y al uso universal de sus hallazgos. Al perderse la voluntariedad de participar en investigaciones, se erosiona asimismo la diferencia entre médico asistencial e investigador si todo paciente es potencialmente probando.

Dado que la actividad científica no se orienta al conocimiento *per se*, sino al acopio de información que sirve a intereses corporativos, individuales y sólo eventualmente sociales, no hay justificación moral para erosionar la distinción entre pacientes y probandos, a menos que el estudio sea terapéutico y muestre expectativas razonables de beneficios médicos directos para los reclutados. En consecuencia, el médico tratante no debe utilizar sus pacientes para investigación por cuanto su obligación primaria es la de otorgar los mejores cuidados médicos, lo cual no es compatible con los rigores del método científico, sobre todo si los probandos son sometidos a orfandad terapéutica *-wash-out*, uso de placebos o medicación subóptima-.

Abstract

Research policies and strategies tend to encourage the participation of clinicians in biomedical research, either by referring their patients or directly recruiting them as research subjects. In order to analyze whether this simultaneous duplicity is ethical, the distinction between therapeutic and non-therapeutic studies must be upheld, also insisting that when patients become research subjects, they are entitled to full protection of both clinical and research ethical guidelines.

A number of authors suggest a universal obligation of participating in research that purportedly serves the common weal, medical progress and future patients. If voluntariness no longer exists, the distinction between attending physician and researcher is eroded.

Accepting that scientific knowledge is not valuable *per se*, since information gained serves corporate, individual and, possibly social ends, there is no ethical argument to impose research obligations on patients, unless expectations of direct medical benefits convince them to voluntarily consent. Physicians should not conduct research on their patients unless they are convinced that it is in their best medical interest, lest they neglect their primary duty of care, which is incompatible when wash-out periods, the use of placebos or sub-medication are required by the rigors of scientific method.

Palabras clave: bioética de investigación, ética clínica, ensayos clínicos, investigación biomédica, clinical research, clinical ethics, research ethics

Abreviaturas:

CRO: Contract Research Organizations

FDA: Food and Drug Administration

GES: Garantías Explícitas en Salud

RCT: Randomized Clinical Trials

CI: Consentimiento Informado

Introducción

La investigación biomédica ha evolucionado a lo largo de tres ejes que tienen marcada influencia sobre la relación entre investigación biomédica y medicina clínica:

- La creciente injerencia de la gran industria de medicamentos y dispositivos médicos en la realización de estudios clínicos, cuyos intereses comerciales priman poderosamente sobre la motivación del progreso médico y el bien común.
- La migración de estudios clínicos a países de menor desarrollo donde la escasez de profesionales y el desarrollo precario de laboratorios de investigación favorecen que los médicos asistenciales asuman concomitantemente funciones de investigación.
- El acelerado paso de la investigación básica a ensayos clínicos, junto a la comercialización de las actividades científicas asumidas por las CRO (*Contract Research Organizations*), las cuales "establecen redes de médicos que, trabajando bajo la supervisión de las organizaciones, son pagados para administrar el estudio de medicamentos y recolectar información sobre sus efectos"¹.

Por razones de estrategia mercantil, la investigación biomédica se traslada precozmente del laboratorio a la clínica, siendo un factor que contribuye a la despersonalización de la relación médico-paciente y a confirmar al médico como "extraño a los pies de la cama"².

Con ser cada vez más frecuente la amalgama de funciones terapéuticas con participación en ensayos clínicos, cabe preguntarse si esta duplicidad simultánea de funciones puede ser aceptada éticamente o, para evitar conclusiones tajantes, bajo qué condiciones podría entenderse al médico tratante/investigador como cumpliendo con los cánones morales a que su profesión lo conmina.

Desarrollo

La distinción entre estudios clínicos y no clínicos

Es usual clasificar las investigaciones biomédicas en seres humanos en clínicas y no clínicas, las primeras

refiriéndose por definición a estudios realizados en personas enfermas. Los estudios clínicos, a su vez, se agrupan en cuatro niveles o fases³.

Fase I: el estudio de seguridad (tolerabilidad) realizados en voluntarios sanos, salvo excepciones como el análisis de citostáticos que deben estudiarse en pacientes.

Fase II: estudios de farmacodinamia y la farmacocinética en el ser humano, buscando definir el margen o recorrido de las dosis que se usarán en estudios posteriores y en la práctica. Se realiza en "voluntarios sanos o en pacientes, según el fármaco y su indicación".

Fase III: generalmente es un conjunto de ensayos clínicos propiamente dichos. Tienen por objetivo establecer el valor terapéutico. Esto es la relación beneficio/riesgo del nuevo fármaco, por comparación con un placebo y/o con fármacos alternativos utilizados en las mismas indicaciones potenciales, generalmente mediante el ensayo clínico controlado.

Fase IV: son todos los estudios realizados sobre un fármaco después de su comercialización.

Algunos aspectos de estas definiciones son objetables. Por ejemplo, los estudios de Fase I no son clínicos sino preclínicos, puesto que se realizan en individuos sanos y obedecen a normas éticas propias; los estudios de Fase IV tienen finalidades mercantiles más que de investigación, residiendo su valor científico en una farmacovigilancia estricta. Las iniciativas en esta fase postaprobación y con el medicamento en distribución, suelen ser iniciativas voluntarias generalmente emprendidas por los productores, motivados por intereses de mercado y, frecuentemente, por la intención de ampliar el espectro de indicaciones originales.

En rigor, son investigaciones clínicas aquellas de Fase II que se realizan con pacientes y las de Fase III en que los probandos (sujetos de investigación) siempre son pacientes. La presente reflexión se centra en los estudios clínicos en Fase III, enfocando solo aquellos aspectos que inciden sobre la interrogante planteada en el título.

La distinción entre estudios terapéuticos y no terapéuticos

La tan clara y normativa distinción entre estudios clínicos terapéuticos y no terapéuticos ha sido cuestionada por investigadores y aquellos bioeticistas inclinados a reforzar la investigación científica biomédica aun cuando ello desmedre derechos y protección a los probandos. Las más recientes versiones de la Declaración de Helsinki han abandonado la explícita mención de esta distinción, lo cual es sintomático de la tendencia anglosajona a desvincularse de la Declaración como expresamente lo ha hecho la FDA en 2008⁴.

La distinción terapéutico/no terapéutico no siempre es tajante, incluso se dan situaciones en que el único tratamiento existente no ha sido validado por estudios clínicos previos, aplicándose en forma experimental cuando la urgencia de intervenir se complica por la ausencia de terapias comprobadas. En rigor, estos casos son acciones terapéuticas experimentales, inciertas y de excepción, que solo se validan por la urgencia de la situación, mas no debieran erosionar la diferencia entre terapia e investigación.

Algunos autores señalan que en estudios terapéuticos, el investigador "busca tanto beneficiar al pacientes que es sujeto de investigación como también recoger datos de naturaleza generalizable"⁵. En forma análoga, se considera que "la así llamada investigación terapéutica siempre tiene dos componentes: una componente de investigación pura destinada a producir conocimiento médico generalizable, y una componente de terapia, cuya intención es beneficiar al paciente en particular"⁵. Siguiendo la reformulación de la Declaración de Helsinki (2000), se ha propuesto hablar de "investigación médica combinada con cuidados médicos"⁵. Es ésta una postura ecléctica escasamente convincente, por cuanto la labor terapéutica es siempre contextual a la situación clínica e indicada según las características y necesidades del individuo enfermo, mientras que la generalización buscada por la investigación debe reducir variables, formalizar observaciones y ceñirse a un protocolo de acción reproducible.

Quienes insisten que toda situación clínica tiene elementos de investigación y toda investigación es potencialmente beneficiosa para los afectados, no consideran que estos presuntos beneficios son inciertos, indirectos y no ponderan la proporcionalidad con los riesgos incurridos. Más convincente es la postura en que el paciente, al convertirse en sujeto de investigación -probando- debe saber que abandona el amparo de la ética clínica, donde prima el beneficio médico, y será protegido por la bioética de la investigación que enfatiza la incorporación voluntaria y la ponderación de riesgos. Aunque sea una nomenclatura poco utilizada, conviene distinguir entre paciente y paciente-probando.

Al desconocer la diferencia entre estudios terapéuticos y no terapéuticos, el paciente queda sometido a riesgos adicionales a los de su situación médica: orfandad terapéutica si el estudio contempla un período previo de

blanqueo -wash-out-, o si aleatoriamente es asignado al grupo control y recibe placebos. Incierto también es acaso recibirá "tratamiento ancilar" por episodios de enfermedades intercurrentes o descompensaciones no directamente relacionadas con el estudio, o acaso será retirado oportunamente del estudio si se producen episodios negativos en algunos otros participantes o en otra locación cuando el protocolo es multicéntrico.

La distinción terapéutico/no terapéutico es de especial importancia en estudios con pacientes que por edad, condición mental o deterioro, no pueden participar en el proceso de consentimiento informado, puesto que es éticamente inaceptable someterlos a los riesgos de una investigación que no tiene beneficios médicos directos para ellos. "Ningún niño o adulto incompetente puede elegir la participación en emprendimientos médicos, y nadie en el mundo debe decidir que se someta a estas personas a investigaciones que no tienen relación con su tratamiento. Es éste un canon de lealtad hacia ellos"⁶.

La distinción entre ética clínica y ética de la investigación

Las mismas voces que pretenden erosionar la distinción entre ensayos terapéuticos y no terapéuticos insisten, por otro lado, que la investigación se ciñe a sus propias normas éticas porque el rigor científico es incompatible con los requerimientos de la ética clínica. "La conclusión más razonable es que los RCT, *Randomized Clinical Trials*, deben regirse por normas éticas apropiadas para la investigación clínica, que difieren del beneficio terapéutico y la no maleficencia terapéutica"⁷. "La orientación científica ayuda a especificar adecuadamente los principios éticos biomédicos del contexto de la investigación clínica como distintos a los cuidados médicos"⁸.

Desde el punto de vista del paciente hay aquí una lógica perversa según la cual, si un estudio clínico no tiene por qué ser terapéutico, tampoco hay razón para ceñirse a la ética clínica cuyo objetivo fundamental es el beneficio médico del paciente. Lo impropio de esta postura queda a la vista si se recuerda la claridad conceptual con que Hans Jonas abordó en 1969 el tema en los albores de la bioética, señalando categóricamente que la "primera y enfática regla es que la experimentación en pacientes, si es que se contempla, *solamente* podría realizarse con referencia a su enfermedad. Jamás debe agregarse a la gratuita disponibilidad de un experimento como tal, la gratuita disponibilidad de servir a una causa ajena"⁹. En más de 40 años no se ha presentado un argumento éticamente sólido en oposición a lo planteado por Jonas y que también queda indicado en la sugerencia a los investigadores de no someter a otros a los riesgos que no asumirían para sus hijos, en lo que es una aplicación puntual de la *Regla de Oro*.

Médico tratante, reclutador, investigador

La disposición de los investigadores y la práctica de estudios clínicos tienden a restarle protección clínica al paciente que se convierte en probando, como se puede leer en el "Reglamento de la ley N° 20120, Decreto 114,

publicado en noviembre de 2011, con vigencia diferida para mayo de 2012, que consigna:

Artículo 15.- En el evento que la investigación científica biomédica que se pretenda efectuar suponga algún tratamiento o procedimiento que resulte incompatible con alguno de los procedimientos o tratamientos de alguna patología GES a que se encuentre acogida la persona que participe en la investigación y que, eventualmente, suponga la necesidad de renunciar a dichos procedimientos o tratamientos a que tiene derecho; esta circunstancia deberá ser informada en los términos de los artículos precedentes, quedando formalizada la renuncia temporal de éstos, en el evento de generarse, en el acta de consentimiento informado, en forma expresa.

"Sin perjuicio de lo anterior, y en resguardo del régimen general de garantías en salud previsto por la ley N° 19.966, la persona sometida a una investigación científica biomédica podrá reincorporarse a dicho régimen, al término de ella o mediando renuncia expresa a su participación".

El reglamento aparece autorizando a los médicos para suspender los cuidados terapéuticos que el paciente requiere y convertirlos en (o asociarlos con), investigadores biomédicos que no asumen la responsabilidad de proteger clínicamente al paciente-probando, sin quedar estipulado que el paciente recibirá durante la investigación los cuidados y tratamientos equivalentes a los renunciados. Lo éticamente requerido es que pacientes incorporados al programa de Garantías Explícitas en Salud, GES, no deben participar en investigaciones a menos que estas sean necesarias o promisorias de beneficiarle sin aumentar los riesgos inherentes a toda persona enferma. El médico que actúa conjuntamente como tratante e investigador, o que es convocado para que derive sus pacientes a un protocolo de estudio, está menguando sus deberes éticos como terapeuta a favor de las exigencias del protocolo y en aras de la pureza metódica del estudio. En consecuencia, el terapeuta sólo puede participar en el estudio o referir a sus pacientes en caso que las expectativas de beneficios médicos directos para sus pacientes sean mayores que el tratamiento rutinario que están recibiendo.

Naturalmente, esta condición sólo podrá cumplirse para estudios terapéuticos y nunca se justifica en investigaciones no terapéuticas, de manera que la ética debiera claramente proscribir la participación del terapeuta en cualquier estudio biomédico que no tenga por expectativa probable el beneficio médico para los pacientes a su cuidado.

¿Existe la obligación de ser sujeto de investigación?

Desde hace algún tiempo se viene argumentando que todo individuo tiene la obligación de ingresar a estudios biomédicos que benefician a la sociedad, al progreso médico y, eventualmente, en el futuro al propio sujeto. (doi: [10.5867/medwave.2012.05.5415](https://doi.org/10.5867/medwave.2012.05.5415)). La obligación

ciudadana de estar a disposición de la investigación biomédica es presentada como una especie de impuesto o inversión que toda persona le debe a la sociedad, puesto que pretende llegar a beneficiar del progreso médico en alguna situación futura. La obligación de participar como sujeto de investigación cumpliría con el deber moral de evitar daños y de no beneficiar gratuitamente, como "pasajero de pisadera"^{10,11}. Estos argumentos provienen de Gran Bretaña, donde existe un *National Health Service* al cual efectivamente tienen derecho de acceso todos los ciudadanos y habitantes del territorio. Menos entendible es que se haya propuesto el mismo deber ciudadano en países donde prima la medicina liberal con servicio pago, agregando el requerimiento extremo que toda persona – sea mentalmente competente o no-, pueda ser obligatoriamente reclutada como sujeto de investigación¹². A lo más, podría entenderse como una obligación moral imperfecta, loable pero no pasible de ser exigida¹³. En efecto, se plantea que existe una "*obligación prima facie*" de participar en una investigación biomédica. Esta obligación emerge porque la investigación biomédica produce el bien público del conocimiento biomédico, un bien al que todos tienen acceso y "que conserva su valor en independencia del número de individuos que acceden a ese bien"¹⁴.

Para siquiera contemplar la plausibilidad de esta supuesta obligación, la ciencia biomédica debería cumplir con ciertas condiciones ineludibles:

1. Dar fe, sobre la base de estudios preliminares, que la investigación clínica propuesta promete en realidad un avance cognitivo importante.
2. Que los beneficios de la investigación sean relevantes para la sociedad que hospeda el estudio y para los probandos reclutados.
3. Asegurar la participación de los probandos en los beneficios materiales que incentivan a patrocinadores e investigadores, beneficios que no faltarán si efectivamente el estudio promete un beneficio público importante.
4. Garantizar el acceso universal al bien obtenido, lo cual significa una disponibilidad que no dependa de factores de mercado.

Basta leer el libro de M. Angell para comprobar que estas exigencias no están siquiera pensadas en el mundo de la ciencia biomédica que, ante todo la industria farmacéutica, se rige menos por la necesidad de desarrollar agentes preventivos y terapéuticos necesarios para poblaciones con severas cargas de enfermedad –por ejemplo la malaria–, que mediante estrategias de mercado, protección de monopolios y patentes, desarrollo de medicamentos redundantes –"*drugs*"–, que sólo buscan incrementar sus ya abultadas ganancias¹.

Muchos investigadores desarrollan programas de investigación que apuntan a intereses individuales de carácter académico y monetario, opacando el móvil del progreso médico o de fomento del bien común que usurpa la buena voluntad, o el eventual deber, de participación de la ciudadanía. Aun si la investigación biomédica es racionalmente relevante a los problemas de salud y

enfermedad, no hay argumentos plausibles para obligar a los ciudadanos a correr los riesgos y las incertidumbres de ser sujetos de investigación, erosionando la autonomía y el consentimiento informado. En cambio, los argumentos para negar incentivos a la participación voluntaria parecen débiles, en el entendido que la selección de sujetos no sea por razones materiales sino por idoneidad para el problema a estudiar¹⁵.

Conflicto de intereses [2]

El Instituto de Medicina de las Academias Nacionales de EE.UU. indica que *"Un conflicto de interés es un conjunto de circunstancias que suscitan el riesgo de que el juicio profesional o los actos debidos a un interés primario serán indebidamente influidos por un interés secundario"*¹⁶. La definición es imprecisa, dejando a la interpretación prudencial los términos "debido, indebido, primario, secundario".

La participación del médico clínico en protocolos de investigación que reclutan pacientes, ha sido discutida desde el punto de vista de posibles conflictos de intereses. La tendencia ha sido a minimizar benévolamente el problema, enfocado a los posibles beneficios monetarios que entrega la industria farmacéutica a quienes ensayan sus productos y dando por resuelto el dilema si el médico/investigador revela a pie de página su conexión con los patrocinadores. Sólo algunas voces han tenido la entereza de indicar que la magnitud de los conflictos de intereses en medicina son más vastos, más serios y de difícil solución, ya que comprometen los intereses económicos de la medicina académica¹⁷.

Cuando el agente contempla caminos alternativos que son igualmente atractivos sin que la elección tenga efectos negativos para otros, se trata de un genuino conflicto de intereses carente de connotaciones morales. En cambio, si las alternativas ofrecen un camino beneficioso para el agente pero perjudicial para el paciente en comparación con otro en que se respeta el objetivo principal de cuidar al enfermo, el médico no está ante un conflicto de intereses, sino ante el riesgo de tomar una decisión para él ventajosa –interés secundario– que transgrede la ética al incumplir el principio de no maleficencia –interés primario–¹⁸.

Con alguna frecuencia la derivación de pacientes a un protocolo de investigación es premiada con un pago *per cápita* por cada paciente referido o incorporado al estudio. Al aplicar criterios estratégicos de selección donde no prima, incluso se debilita, el mayor beneficio posible para el paciente, queda violado el compromiso fiduciario del médico¹⁹, y se roe la ya deteriorada confianza en la medicina²⁰. La controversia en torno a conflictos de intereses en la práctica médica y en el ámbito académico de la medicina "emerge de nuestro fracaso en mantener la confianza de la sociedad en la autoridad moral del médico en tanto sanador y educador"²¹. Sería un eufemismo catalogar de conflicto de intereses lo que es una decidida falta a la ética médica.

En opinión de algunos, el conflicto de intereses entre ser médico tratante y al mismo tiempo investigador sería adecuadamente controlado por los Comités de Bioética en Investigación. Presumiendo la idoneidad de estos Comités se podría, en efecto, confiar en la adecuada protección a los probandos contra coerción, explotación, desinformación y exposición a riesgos desproporcionados o insuficientemente explorados. Aun así, la tendencia a preferir el rigor de la investigación sobre la ética de cuidar el bienestar del paciente, de asignar personas enfermas a la orfandad terapéutica de un grupo control que recibe placebos o medicaciones subóptimas, vuelve a desproteger a los probandos y restarles la confianza de ser protegidos por los mejores esfuerzos médicos dedicados a su bienestar, por encima de consideraciones "científicas" y económicas.

El uso de material biológico

El almacenamiento de material biológico obtenido con fines diagnósticos que luego se utiliza, en forma coetánea o retrospectiva, para investigaciones científicas ajenas a los propósitos clínicos originales, ha sido motivo de polémica. Las revisiones de fichas, bases de datos, material de laboratorio o las ampliaciones y derivaciones de estudios que habían contado con el consentimiento informado expreso de los pacientes, generan protocolos que utilizan información clínica con objetivos ajenos al propósito inicial de su recolección, para obtener beneficios –cognitivos, académicos, materiales– en que no participan las personas de quienes provienen los datos. El médico que determinó la toma de muestra o el acopio de información con fines de una mejor orientación clínica, suele a su vez actuar como investigador cuando utiliza este material para estudios ajenos a las necesidades de los examinados.

La ética de la investigación sugiere que las investigaciones donde no es posible renovar o ampliar el consentimiento original, solo podrán realizarse si:

- a) Se ha hecho lo posible por obtener la aprobación de los afectados.
- b) El estudio es decididamente relevante para la sociedad.
- c) La estrategia del estudio no es reemplazable por otra que no tenga reparos éticos.

Alternativamente, se ha propuesto que el paciente no tiene patrimonio exclusivo sobre la ficha clínica y sus contenidos, más aún "que en toda científica en el ser humano, y por honestidad con el proceso científico, el CI (Consentimiento informado) debería ser muy amplio y abierto a futuras investigaciones de las cuales no se puede saber su contenido"²². Esta propuesta, que pone en jaque la privacidad cuando no la confidencialidad, erosiona los límites entre asistencia médica e investigación biomédica, y plantea a la ciencia como una actividad que únicamente debe lealtad al conocimiento, un concepto que ancla en un positivismo estricto que ha tiempo fue destronado por el giro pragmático del pensamiento filosófico²³, y por perspectivas más centradas en la relevancia social de la investigación que por el conocimiento como valor en sí²⁴.

Discusión/Conclusión

Una bioética preocupada por la protección de los desmedrados y los insuficientemente empoderados, debe mantener la distinción entre ensayos terapéuticos y no terapéuticos, oponerse al reclutamiento de personas enfermas en protocolos de investigación que son irrelevantes para su condición médica y desincentivar los consentimientos de pacientes para ingresar a estudios donde los cuidados médicos serán menores y los riesgos mayores que en la práctica médica rutinaria. Si las circunstancias aconsejan que los pacientes participen en un ensayo clínico que pudiese beneficiarlos, habrá que cuidar el cumplimiento de la bioética de investigación que protege al individuo en cuanto probando, sin desmedrar los requerimientos de la ética clínica que resguarda al paciente en tanto persona enferma.

Aun con la mejor voluntad y la mayor sensibilidad ética, es imposible que el médico tratante mantenga estos criterios de protección si autoriza o participa en estudios clínicos que serán científicamente rigurosos a costa del mejor tratamiento médico posible, haciendo recomendable que las tareas asistenciales y los intereses de investigación no estén simultáneamente presentes en pacientes que requieren cuidados terapéuticos, salvo excepciones calificadas.

Notas

Declaración de conflictos de intereses

El autor ha completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por *Medwave*, y declara no haber recibido financiamiento para la realización del artículo/investigación; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. El formulario puede ser solicitado contactando al autor responsable.

Referencias

1. Angell M. The truth about the drug companies. New York: Random House, 2005. ↑
2. Rothman DJ. Strangers at the bedside. New York: Basic Books, 1991. ↑
3. Brody, B.A. The ethics of biomedical research. New York, Oxford: Oxford University Press, 1998. ↑
4. Kimmelman J, Weijer C, Meslin EM. Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):13-4. ↑ | [PubMed](#) |
5. Lucas P-.Is "therapeutic research" a misnomer? En: *Arguments and analysis in bioethics*. Amsterdam, New York: Rodopi, 2010: 229-239. ↑
6. Ramsey P. The patient as person. New Haven: Yale University Press, 1970. ↑
7. Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise. *Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials*. *Hastings Cent Rep*. 2003 May-Jun;33(3):19-28. ↑ | [PubMed](#) |
8. Joffe S, Miller FG. Bench to bedside: mapping the moral terrain of clinical research. *Hastings Cent Rep*. 2008 Mar-Apr;38(2):30-42. ↑ | [PubMed](#) |
9. Jonas H. Philosophical reflections on experimenting with human subjects. En: *Ethics in medicine*. Cambridge, London: The MIT Press, 1977:304-315. ↑
10. Evans HM. Should patients be allowed to veto their participation in clinical research? *J Med Ethics*. 2004 Apr;30(2):198-203. ↑ | [PubMed](#) |
11. Harris J. Scientific research is a moral duty. *J Med Ethics*. 2005 Apr;31(4):242-8. ↑ | [PubMed](#) | [PMC](#) |
12. Rhodes R. Rethinking research ethics. *Am J Bioeth*. 2005 Winter;5(1):7-28. ↑ | [PubMed](#) |
13. Shapshay S, Pimple KD. Participation in biomedical research is an imperfect moral duty: a response to John Harris. *J Med Ethics*. 2007 Jul;33(7):414-7. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
14. Schaefer GO, Emanuel EJ, Wertheimer A. The obligation to participate in biomedical research. *JAMA*. 2009 Jul 1;302(1):67-72. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) | [PMC](#) |
15. Wertheimer A, Miller FG. Payment for research participation: a coercive offer? *J Med Ethics*. 2008 May;34(5):389-92. ↑ | [PubMed](#) |
16. Lo B, Field. MJ. Conflict of interest. Washington, D.C.: Institute of Medicine, 2005. ↑
17. Kachuck N.J. Reframing the conflicts of interest debacle: academic medicine, the healing alliance and the physician's moral imperative. *J Med Ethics*. 2009 Sep;35(9):526-7. ↑ | [PubMed](#) |
18. Kottow M. Ethical quandaries posing as conflicts of interest. *J Med Ethics*. 2010 Jun;36(6):328-32. ↑ | [PubMed](#) |
19. Pellegrino ED, Thomasma DC. *A philosophical basis of medical practice*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1981. ↑
20. O'Neill, O. *Autonomy and trust in bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004. ↑
21. Kachuck N J. Managing conflicts of interest and commitment: academic medicine and the physician's progress. *J Med Ethics*. 2011 Jan;37(1):2-5. ↑ | [PubMed](#) |
22. Valenzuela CY. Ética científica y uso de material o datos colectados de seres humanos. *Rev Med Chil*. 2012; 140:383-388. ↑
23. Bernstein R.J. *The pragmatic turn*. Cambridge, Malden: Polity Press, 2011. ↑
24. Callon M, Lascoumes P, Barthe Y. *Agir dans un monde incertain*. Paris: Éditions du Seuil, 2001. ↑



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción
del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito
correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.