

311

BIOÉTICA EN LA EXPERIMENTACIÓN EN SERES HUMANOS EN COSTA RICA

Leonardo J. Mata ¹
José M. Esquivel ²

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores avances de la civilización ha sido la discusión filosófica sobre las intervenciones que el Homo sapiens ha hecho en su propia especie, ya motivado por el afán de mejorarla, ya estimulado por el poder, la conquista o el egoísmo. En esa discusión resalta que las intervenciones no siempre son beneficiosas, pues en ocasiones causan daño a una persona, a grupos de personas o a sectores de la sociedad. Desde los albores de la historia se captó esa realidad, al punto de estimular prohibiciones y regulaciones orientadas a proteger al ser humano y a su entorno físico y biológico. Se promulgaron leyes y reglas para prevenir males y sancionar personas que incurrieren en dolo. Las religiones y filosofías de las culturas y

¹Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica y Academia Nacional de Ciencias.

²Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica y Caja Costarricense de Seguro Social.

civilizaciones incorporaron la inquietud dictando códigos y postulados ético-filosóficos alusivos al respeto al ser humano, y a la prevención de acciones que pudieren resultar lesivas.

El germen de la ética fraguó en los escritos del gran Hipócrates de Coos, más de 400 años a.Cr. No obstante, todavía a finales del Siglo XVIII poco se hablaba de una ética médica, porque la medicina permanecía imbuida en creencias, tradiciones primitivas, chamanismo, brujería, alquimia, religión y espiritismo. Las revoluciones científicas de Galileo, Newton, Darwin, Pasteur, Bernard, Freud y Einstein, ampliaron esa condición, cambiando el curso de la medicina y aportando nuevas ideas que generalmente tardaron mucho en surtir efecto. En muchos casos como para ser regla, la ética no se mencionaba en lo atinente al manejo de pacientes, predominando mas bien los principios de caridad, consideración y espiritualidad. No fue sino hasta finales de la Segunda Guerra Mundial que se constató que los nazis habían hecho experimentos crueles en sus prisioneros de guerra, mayoritariamente judíos. El incidente condujo a la celebración de los juicios de Nuremberg donde se juzgaron médicos y guardianes de las víctimas de los experimentos nazis. El evento fue la reacción social ante la crueldad del ser humano, que reconocía esa posibilidad, con participación incluso del médico, motivado por extremos de racismo, poder y lucro. De esa experiencia renació con ímpetu el estudio y devoción por la ética médica, y más recientemente, por la bioética.

A. ÉTICA Y BIOÉTICA

Ética es un concepto antiguo que puede ser definido como “el campo de la filosofía que trata de la moral y de los hombres”. El término proviene de la raíz griega *ethos* (*ethikos*) que significa carácter (Enciclopedia Británica, 1997). Bioética es un concepto

de hace como 30 años, para connotar la reacción social a recientes avances en salud y medicina humanas. Bioética se define como “el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y de la atención de la salud, hasta donde esa conducta pueda examinarse a la luz de los valores morales” (Encyclopedia of Bioethics, 1982; Scholle-Connor & Fuenzalida-Puelma, 1990).

1. Juramento hipocrático

El origen de la ética y bioética se encuentra en el pensamiento y práctica de Hipócrates, que sobrevivió en escritos como el “Juramento Hipocrático” (Adams, 1939), que por su valor reproducimos como Anexo I. Algunos elementos del Juramento merecen ser destacados: a) El respeto a la vida, dignidad y creencias del paciente; b) El precepto “primum non nocere” (primero, no hacer daño); c) La devoción al arte y ciencia de curar y sanar; d) La dedicación a la enseñanza de la medicina; y e) El desinterés por el dinero. El estudio y comprensión de la bioética aumentó al desarrollarse contemporáneamente varias manipulaciones clínicas como la reproducción asistida, la prolongación de la vida en estado de coma, la eutanasia, el trasplante de órganos, los ensayos clínicos en humanos (“clinical trials”), la ingeniería (cirugía) genética, y la clonación de mamíferos.

2. Códigos Internacionales

La ejecución de experimentos inhumanos en prisioneros de los nazis tuvo las siguientes secuelas:

- a) Juicios de Nuremberg para juzgar médicos a cargo de esos experimentos;

- b) Código de Nuremberg (1947) que amplió y fortaleció los principios de Hipócrates y que fue adoptado por los países del Hemisferio Occidental;
- c) Declaración de Helsinki, Academia Médica Mundial (1964) que dio nuevo ímpetus a la ética médica y sanitaria. En forma inaudita se supo de nuevos experimentos tipo nazi, específicamente el “Estudio Tuskegee” en la comunidad del mismo nombre, en los Estados Unidos de América (EUA), en que numerosos afro-americanos sifilíticos fueron privados del tratamiento con penicilina para estudiar la “evolución natural” de la enfermedad (Jones, 1993);
- d) Comités Científicos Institucionales de Revisión Biomédica (“Institutional Review Biomedical Science Committees”, RBSC), en los EUA en 1966, para que profesionales independientes se encargaran de analizar y vigilar los estudios clínicos, para evitar ineficiencias y abusos;
- e) Declaración de Tokio, que ampliaba la de Helsinki (1975);
- f) Pautas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (“International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects”), del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, CIOMS (Bankowski & Gutteridge, 1993). Estas pautas fueron ampliadas en 1991 y 1993, y traducidas al castellano en el Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER, CIOMS, 1993);
- g) Pautas de la Buena Práctica Clínica (“Good Clinical Practice, GCP”), en los EUA (1995);
- h) Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, adoptada universalmente en 1998 (ver compendio de Esquivel, 2000).

B. TIPOS DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

La investigación en humanos puede ser observacional o experimental. Ambas se asemejan en su forma de emerger, estructura y características patentes del "Protocolo de Investigación", documento fundamental elaborado por el investigador principal para guiar su investigación. En el Protocolo de las dos formas de investigación figura la "idea conceptual" (cómo nació y se concibió el estudio), la (las) "hipótesis de trabajo" (qué se desea probar y por qué), la "justificación del estudio" (razón del estudio, aspecto crucial en el caso de estudios en humanos), el "diseño experimental" (cuándo, dónde y cómo se hará el estudio), los "materiales y métodos" a emplear, la "metodología de selección de las personas" a estudiar, etc.

En la investigación observacional, las personas (sujetos) se observan con mínima perturbación de sus organismos y su entorno. El estudio solo podrá hacerse bajo amplia justificación de que es necesario, siempre que se haya obtenido previamente el consentimiento informado firmado por los pacientes, y en el caso de niños, por sus padres o tutores legales. El consentimiento debe acentuar el que no se causará ningún daño a los sujetos. En contraste, en la investigación experimental pueden haber manipulaciones, procedimientos, intervenciones y otras acciones molestas, peligrosas y hasta letales. Por ejemplo, hace unas décadas se experimentó en nuestro país una droga anti-helmíntica aprobada previamente como eficaz e inocua en ensayos clínicos. La sustancia causó varias muertes de menores de edad, cuyos cuerpos azulados vimos en la mesas de autopsia del Hospital San Juan de Dios. Así, los daños que pudieren acaecer por la investigación experimental deben ser analizados cuidadosamente, para establecer mala praxis y dolo si es del caso, para sancionar. Por ello, los organismos internacionales y los gobiernos responsables han creado

reglamentos y leyes adecuadas específicas para garantizar la calidad de las investigaciones y salvaguardar los derechos de las personas que participan en las investigaciones.

Los estudios observacionales y experimentales pueden concentrarse en disciplinas como anatomía, bioquímica, salud pública, medicina interna, microbiología, o abarcar varios campos (estudios Interdisciplinarios y multidisciplinarios). Según el enfoque, las investigaciones pueden ser básicas o aplicadas. En las primeras el propósito puede no parecer noble o justificable, sino caprichoso, respondiendo a la curiosidad o interés personal del científico, aunque en el fondo eso no sea el caso. Los estudios aplicados tienen por objetivo lograr resultados beneficiosos para uno o varios pacientes, para todo un grupo de personas o para la sociedad global. Como ejemplo mencionaremos la investigación básica en laboratorios de EUA, Inglaterra, India y Bangladesh que llevaron a comprender el transporte de agua y electrolitos del lumen intestinal al espacio intracelular. Los primeros estudios fueron *in vitro*, luego en adultos sanos y posteriormente en pacientes con el cólera clásico, de alta letalidad. El propósito de esos estudios fue conocer la fisiopatología de la diarrea aguda, y luego diseñar soluciones acuosas para corregir la deshidratación que es la causa de la muerte en la diarrea aguda. Pronto se pensó en la necesidad de diseñar soluciones prácticas que pudieran administrarse por la boca, pues la vía intravenosa acarrea cierto peligro, en especial en países subdesarrollados donde la diarrea es más frecuente. Así, los primeros intentos fueron de ciencia básica, y luego de ciencia aplicada. Los estudios clásicos con el cólera clásico fueron seguidos por ensayos en Costa Rica y Bangladesh, en diarreas agudas causadas por agentes recientemente descritos como rotavirus, *Escherichia coli enterotoxigénica*, y *Campylobacter*. Los experimentos cruciales en Costa Rica requirieron de la colaboración entre el Instituto de Investigaciones en Salud (INISA) de la Universidad de Costa Rica donde teníamos la metodología para diagnosticar la gama de

etiologías de las diarreas, y donde preparamos el Protocolo inicial, así como los 1000 sobrecitos de sales de rehidratación oral que se emplearon en los experimentos; el Centro de Desarrollo de Vacunas de la Universidad de Maryland, que aportó al Dr. David Nalin, director de los estudios en niños hospitalizados; y el Hospital Nacional de Niños que además de aportar los casos de diarrea, colaboró en la vigilancia y tratamiento médicos de los niños diarreicos (Mata, 1992). Los estudios demostraron la bondad de la Terapia de Rehidratación Oral (TRO) al igual que ocurrió en Bangladesh (Nalin, et al., 1978; 1979). Los estudios de Costa Rica fueron experimentos biomédicos de ciencia aplicada. Siendo potencialmente peligrosos, su resultado mostró la inocuidad de las soluciones, y sobre todo su poder casi mágico para corregir la deshidratación. Por ser la primera vez que eso se demostraba en lactantes muy enfermos, en cierto modo los experimentos en Bangladesh y Costa Rica pueden considerarse también de ciencia básica, en especial porque la solución se experimentaba por vez primera en niños con diarrea por rotavirus o bacterias entero-toxigénicas, lo que solo podía lograrse en laboratorios que dispusieran de esa metodología. Los resultados en Costa Rica y Bangladesh fueron promocionados por la OPS/OMS y el UNICEF en todos los países del mundo. Debe indicarse que los científicos que participaron en esos estudios clásicos no recibieron remuneración especial, a no ser su salario regular y el estímulo de contribuir a la sociedad. La terapia de rehidratación oral (TRO) quedó así establecida, y puede decirse que ha salvado millones de vidas.

Lo prioridad en investigación científica en humanos es no causar daño a los pacientes. Además, debe siempre justificarse en función de la ética médica. Finalmente, no puede ser motivada por el afán del comercio, lucro o interés del investigador. Estas actitudes son opuestas a la ética y pueden interferir con la imparcialidad del investigador para vigilar que lo primero es el bienestar del paciente, observar el propósito científico, y

garantizar el interés social. Sobre los ensayos clínicos ("clinical trials"), muchos científicos experimentados no los consideran investigaciones biomédicas *sensu stricto*, sino ensayos de drogas y vacunas de casas comerciales -mas o menos estereotipados - en voluntarios que previamente dieron su consentimiento informado. Los ensayos en países anfitriones (como Costa Rica) se hace si las drogas y vacunas han pasado varios tamices que aseguren su efectividad e inocuidad. Los filtros comprenden pruebas de laboratorio, ensayos en animales experimentales, pruebas en adultos sanos y en adultos enfermos que participan voluntariamente. Finalmente, se pueden hacer pruebas en personas de países del Tercer Mundo. Una garantía crucial para responsabilizarse de ese tipo de estudios es que el científico demuestre que las nuevas drogas y vacunas le acarrearán beneficios directos a los sujetos bajo estudio. Sabemos que el costo de producir nuevas vacunas o nuevas drogas ha motivado a los países avanzados a ensayar sus productos en el Tercer Mundo, donde pueden conducirse con mayor facilidad por mano de obra barata, carencia de leyes y controles para autorizar y vigilar los estudios, menor riesgo de demandas judiciales en caso de que ocurran daños o lesiones en pacientes bajo tratamiento experimental. No debe ignorarse que la pobreza que caracteriza a la mayoría de países como el nuestro favorece la participación bajo compensación económica de profesionales de las ciencias de la salud y de los propios sujetos de la investigación.

C. FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN SERES HUMANOS

Una de las mayores deficiencias de los "ensayos clínicos" en países en desarrollo, es el desconocimiento frecuente (y a veces negligencia) de la teoría y práctica a observar en los experimentos con nuevas vacunas y drogas en humanos. La

CIOMS (1993) menciona tres Fases en el estudio de nuevas vacunas: a) Ensayo experimental en alrededor de 100 voluntarios para medir inocuidad, inmunogenicidad y efectos secundarios de la droga o vacuna; b) Ensayo clínico de eficacia e inocuidad en un número más pequeño de voluntarios; y c) Evaluación final de inocuidad y eficacia en un número muy alto, hasta miles de voluntarios.

Para nuevas drogas, la CIOMS menciona cuatro Fases: a) Ensayo en personas sanas, para evaluar toxicidad y efectos secundarios; b) Ensayo en enfermos para evaluar eficacia e inocuidad; c) Ensayo en enfermos para evaluar eficacia y efectos adversos; y d) Ensayo en personas enfermas para evaluar reacciones adversas y efectos a largo plazo, así como factores de "pre-comercialización" del producto, en el país contratante o en el anfitrión. Con nuevos medicamentos, la primera fase se concreta en el país donde se manufactura la droga. Las fases restantes pueden ejecutarse en el país anfitrión como ocurre hoy en Costa Rica. De acuerdo con Zivin (2000), la primera fase - en 10 a 100 voluntarios - sirve para tamizar y establecer la dosis mínima; la segunda para desarrollar el protocolo en 50-500 pacientes con la enfermedad, y la fase final para conocer la eficacia y efectos secundarios, en 300 a 30.000 voluntarios.

D. PAUTAS DE LA CIOMS PARA EXPERIMENTAR EN SERES HUMANOS

Pautas alusivas al Consentimiento Informado:

1. Es obligatorio obtener el consentimiento informado (CI) de cada persona que participa como sujeto en los experimentos. El CI debe indicar claramente los propósitos, beneficios y peligros para la salud y bienestar que el experimento pudiere acarrearle al voluntario.

2. Los investigadores deben aportar información esencial a los pacientes sobre la naturaleza de los experimentos, los pormenores de los mismos, duración de su participación, posibles beneficios, riesgos, alternativas al tratamiento, confidencialidad, responsabilidad del investigador, posibilidad de indemnización, libertad de negarse a participar y de retirarse del estudio sin compromiso.
3. Obligaciones de los investigadores de explicar claramente los alcances del CI, obligación de escuchar todas las preguntas que sobre el CI se le hagan, y de obtener el CI firmado de cada paciente en el estudio, sin presionar, y de renovar el CI cuando se hagan cambios en el Protocolo.
4. Debe contemplarse incentivos para los participantes, como servicios médicos y otros incentivos gratuitos, así como reembolso por gastos incurridos en tiempo utilizado, molestias acaecidas, transporte, etc.
5. No podrá hacerse investigación en niños, cuando ella puede ejecutarse igualmente en adultos. En el caso excepcional en que una experimentación en niños sea justificable, los padres deben otorgar el CI sin presión de ningún tipo. Debe respetarse cualquier negativa del niño a participar en un estudio.
6. No se podrá hacer investigación en pacientes con trastornos mentales o de la conducta, si ella puede hacerse en personas exentas de esos problemas. El CI debe obtenerse en la medida que las facultades de los pacientes lo permitan, y cuando los pacientes sean incompetentes de otorgarlo, es el tutor legal u otra persona autorizada quien debe firmarlo. En todos estos casos los beneficios deben ser tan ventajosos como los posibles daños acarreados por el estudio.

7. No deben negársele los medicamentos, vacunas o tratamientos potencialmente beneficiosos y gratuitos, en forma arbitraria a aquellas personas privadas de libertad que participan en las investigaciones clínicas y que están gravemente enfermas o en peligro de enfermarse.
8. No podrá llevarse a cabo investigación en personas de comunidades subdesarrolladas, si ella puede hacerse en poblaciones desarrolladas. Si esa investigación es preciso hacerla en sociedades subdesarrolladas, ella debe adecuarse a la cultura y necesidades de las mismas. Los Comités que evalúen los protocolos respectivos deben incorporar en su seno a personas de esas comunidades.
9. En todo estudio epidemiológico también debe cumplirse con el requisito del CI.

Pautas alusivas a los Participantes en la Investigación:

10. Las personas o comunidades invitadas a participar en estudios clínicos deben seleccionarse de manera tal que exista una distribución equitativa de costos y beneficios de la investigación. Se requiere de una justificación especial para incluir personas vulnerables. Deben aplicarse, con rigidez, medidas para proteger los derechos y bienestar de esas personas.
11. Las mujeres que están embarazadas o amamantando no deben participar del todo en actividades de investigación clínica, a menos que el estudio acarree el mínimo riesgo para el feto o el lactante, o que el objetivo del estudio sea obtener nuevos conocimientos sobre el embarazo o la lactancia. La regla es que las mujeres no participen en ensayos clínicos.
12. El investigador debe establecer las medidas necesarias para proteger la confidencialidad de los datos de la investigación.

13. Los participantes que desarrollen lesiones a raíz de la intervención o estudio, tienen el derecho a recibir ayuda financiera o de otro tipo que les indemnice equitativamente por cualquier daño o invalidez temporal o permanente. En caso de muerte, los familiares o personas a cargo de las personas que participaron en el estudio, tienen derecho a una indemnización material. No se puede renunciar a esa indemnización.

Pauta alusiva a los Procedimientos de Evaluación:

14. Todos proyecto con seres humanos debe someterse a evaluación y aprobación por uno o más comités de evaluación ética y científica. El investigador debe obtener la aprobación del proyecto para realizar la investigación, previo a iniciarla.

Pauta alusiva a las Obligaciones del País Patrocinador y del País Anfitrión:

15. El organismo patrocinador debe someter el protocolo de investigación para evaluación ética y científica, de acuerdo a las normas vigentes en su país. Las normas éticas aplicadas no deben ser menos exigentes de lo que serían si la investigación se llevare a cabo en ese país patrocinador. Después de la aprobación científica y ética en el país del organismo patrocinador, las autoridades respectivas del país anfitrión, sea un comité nacional o local de evaluación ética o su equivalente, deben cerciorarse de que la investigación propuesta satisfaga sus propias exigencias.

E. BIOÉTICA EN COSTA RICA

A finales de la década de 1940, nuestro país carecía de leyes sobre la ética en experimentación en humanos. La Junta de Gobierno aprobó el Código Sanitario (1949), que no tenía

disposición alguna ni regulación alusiva al tema, pues el planteamiento de la ética apenas comenzaba en el planeta. La primera legislación sobre el tema formaba parte de la Ley General de Salud No. 5395, del 30 de octubre de 1972, en los artículos Nos. 25, 26, 64-68, 108, 117 y 345 (Rodríguez-Cordero, 1996). La materia es dispersa, pero la Ley es sorprendentemente completa, al cubrir aspectos cruciales como la necesidad del Consentimiento Informado de cada paciente o de su representante legal, antes de iniciar cualquier estudio. La Ley contempla varios tipos de investigación, la necesidad de que el investigador esté calificado para esos ensayos y el que el centro donde éste opere también esté autorizado para ello por el Ministerio de Salud. La Ley dicta que el proceso esté sujeto al Código de Moral Médica y se remita a la Declaración de Helsinki. También establece el atributo del Ministerio de Salud de normar sobre la materia, en colaboración con la Universidad de Costa Rica y los Colegios Profesionales respectivos (Rodríguez-Cordero, 1996).

En resumen, el país había avanzado bastante en el planteamiento ético de experimentos en humanos, un logro aparentemente mayor que en los países vecinos. En parte, ello resultó de la conciencia desarrollada después de la Segunda Guerra Mundial, tanto que la Ley mencionaba las Declaraciones de Nuremberg y de los Derechos Humanos, y la obligatoriedad de obtener el CI de todo paciente en los experimentos. No obstante, esa Ley no prevenía la posibilidad de experimentos no éticos en que hubiera dolo. Esa deficiencia tendría serias repercusiones en el caso de un centro de investigación extranjero que se instaló en nuestra Patria en 1963, y que mencionaremos a continuación.

1. Un centro de investigación foráneo

Mencionamos el caso por estar documentado en los archivos de la Asamblea Legislativa, y porque sus protagonistas ya no figuran en la entidad. El Centro fue amparado por un convenio de

cooperación entre el Gobierno de Costa Rica (Ministerio de Salud) y la Universidad de Louisiana (Centro), y fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EUA, con cierto aporte de Costa Rica. Con el tiempo, los EUA cortaron su donación, y el Centro empezó a percibir ingresos por el ensayo clínico de vacunas y drogas de compañías farmacéuticas transnacionales. Las nuevas actividades ocultas para el Ministerio de Salud, salieron a la luz pública con motivo de quejas de profesores de la Universidad de Costa Rica cuyos hijos fueron "vacunados" repetidamente en una guardería de San José, supuestamente contra los "resfriados". Solo que después de cada "vacunación" los niños cayeron con esos padecimientos. Las vacunas y las inoculaciones estaban a cargo del Centro de marras (Asamblea Legislativa, 1977; Trejos Willis, 1986). Por ese tiempo también se denunció una campaña de vacunación del mismo Centro en cientos de alumnos de segunda enseñanza, en que se empleó una vacuna de virus influenza A inactivado con adyuvante 65-4, que inducía dolores y abscesos en el sitio de inoculación. Para investigar las denuncias el Ministro de Salud nombró una Comisión integrada por Leonardo Marranghello Bonifatti, Víctor Jiménez Brenes, Edgar Mohs Villalta, Alfonso Trejos Willis, Guillermo Rojas, Napoleón Prendas y Leonardo Mata Jiménez. Las noticias de la prensa alertaron al teólogo Francisco Herrera, cura párroco de la Iglesia de Santa Teresita en Aranjuez, a entregar a uno de nosotros (L. Mata) cerca de 40 protocolos de estudios del Centro, que tenía en su poder en su condición de miembro del comité del Centro para "Riesgos en Experimentación Humana". El Ministerio de Salud desconocía la existencia de los estudios, que en general irrespetaban las regulaciones internacionales sobre ensayos clínicos en humanos. El presbítero Herrera no leía los protocolos por su lenguaje técnico, y los aprobaba de buena fe por su confianza en los directores del Centro. La importancia histórica del incidente amerita mencionar los títulos de algunos protocolos en el ANEXO II. La Comisión descubrió que el médico a cargo de los niños de la guardería donde se

hicieron las "vacunaciones" ocupaba un alto cargo en la compañía farmacéutica que auspiciaba muchos experimentos; por su trabajo en la guardería, el médico recibía el pequeño salario mensual de 60 colones (\$7).

Los experimentos más criticables del Centro fueron con la "vacuna" de virus sincicial respiratorio (VSR), que indujo resfriados después de cada inyección. Supuestamente el virus estaba "atenuado", pero en la realidad era todavía salvaje, virulento. El VSR es uno de los agentes etiológicos del crup o bronquiolitis, que en lactantes puede causar una enfermedad que puede hasta causar la muerte. Los Diputados de la Asamblea Legislativa enviaron un cable al Dr. Maurice Hilleman, Presidente de la empresa que manufacturaba la "vacuna", preguntándole sobre la atenuación del VSR; el científico Hilleman contestó que sí había sido atenuado. Años después, el propio Hilleman publicaba todo lo contrario en una prestigiosa revista científica. Podemos concluir que cientos de niños ticos fueron inoculados con una o varias cepas de VSR virulento. ¡A 25 años del incidente todavía no contamos con el VSR atenuado!

Sobre ese triste incidente, la Asamblea Legislativa concluyó: a) El Centro hizo experimentos con el VSR virulento en humanos sin permiso del Ministerio de Salud; b) El Centro vacunó niños con una "vacuna de sarampión vencida"; y c) El Centro aumentó fraudulentamente la cifra de vacunados estipulada en un protocolo (Asamblea Legislativa, 1977), etc. El Centro fue fuertemente defedido por prominentes abogados. Arnoldo Ferreto Segura, Eduardo Mora Valverde y otros diputados recomendaron sanciones. Mas los responsables fueron sobreseídos por un Juez de Instrucción que se basó en que la Ley no estipulaba penas por hacer daño con vacunas o drogas empleadas en ensayos clínicos.

Después del incidente se plantearon modificaciones a la Ley (Artículos #s 40, 64, 65 y 68), que fueron vetadas

sistemáticamente por los Presidentes y Ministros de Salud a partir de la Administración Oduber inclusive (Rodríguez-Cordero, 1996). La Ley mantuvo su inconveniente inseguridad jurídica en lo tocante a la vigilancia de los derechos humanos en experimentos de naturaleza médica y sanitaria, favoreciendo la mala praxis, dolo e impunidad. Siempre hubo interés en evitar demandas, favoreciendo a las compañías farmacéuticas y a los encargados de los experimentos, en contravención de los derechos de niños y adultos enfermos y sanos.

A raíz del incidente del "Centro", el Ministro de Salud le solicitó a uno de nosotros (L. Mata) preparar el texto de un Decreto Ley para regular los ensayos clínicos de vacunas y drogas en humanos. El borrador fue revisado por Rodrigo Gutiérrez Sáenz (decano, Facultad de Medicina), Edgar Mohs Villalta (director, Hospital Nacional de Niños), Herman Weinstok Wolfowicz (Ministro de Salud), Eduardo Mora y Arnoldo Ferreto (diputados de la Asamblea Legislativa), y por la Junta Directiva del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICIT). Así emergió el "Reglamento para Investigaciones y Experimentaciones en Seres Humanos" (Ministerio de Salud, 1975), que en su Artículo 1 creaba el Comité Científico Institucional (CCI), órgano asesor y consultivo del Ministerio de Salud. Los miembros del CCI se escogían de sendas ternas del Ministerio de Salud; Instituto de Investigaciones en Salud (INISA); Caja Costarricense de Seguro Social; Colegios de Médicos y Cirujanos, Microbiólogos y Farmacéuticos; y CONICIT. El Consejo conocería y dictaminaría sobre la calidad y utilidad científica de los proyectos de investigación y experimentación que le fueren sometidos (Artículo 2). Con 15 Artículos más, el Decreto cubría la mayoría de aspectos relativos a ensayos clínicos, incluyendo la necesidad de revisiones acorde a la normativa en los derechos humanos. La orientación y propósito del Reglamento eran nobles. Por ejemplo, el Artículo 4 claramente estipulaba: "no será permitida ninguna clase de investigación o de experimentación que sea peligrosa para la salud de los seres humanos".

El CCI fue coordinado con gran éxito por Leonardo Marranghello, que logró reunirlo con frecuencia a lo largo de la administración Carazo. Pero el quórum comenzó a flaquear en la Administración de Arias hasta tornarse inoperante en las de Calderón Fournier y Figueres Olsen. Los protocolos fueran entonces aprobados en el Despacho del Ministro o Viceministro de Salud sin el beneficio de estudio y aprobación por un Comité competente. En la Administración Figueres se impulsó un nuevo Decreto que resultaría de reuniones de dos años en el INCIENSA. El documento resultante, sin embargo, ignoraba lo relativo a la Bioética y a las Pautas de la CIOMS. Por buena fortuna el texto no fue aprobado. Pero en la Administración Rodríguez se preparó un nuevo Decreto, sometido por el director del Instituto de los ensayos clínicos, el director de investigación del Hospital Nacional de Niños y el director del CENDEISSS. El nuevo texto fue ratificado como Decreto Ley No. 27449-S (Ministerio de Salud, 1998) dejando sin efecto el viejo Decreto Ley de 1975. Pero ese nuevo Decreto, a nuestro juicio, estanca el proceso de incorporar la bioética, las Pautas de la CIOMS y otros desarrollos, en tanto genera conflicto con el Reglamento respectivo de la CCSS que sí incorpora la normativa internacional y los principios de la bioética (Scholle Connor & Fuenzalida Puelma, 1990; Bankowski & Gutteridge, 1994). Por ejemplo, el nuevo Decreto no menciona el término bioética y omite referirse a las Pautas de la CIOMS. El actual Decreto entra en grave conflicto con el Reglamento de la CCSS que ha incorporado el avance internacional inherente a las Pautas de la CIOMS.

Otra anomalía del Decreto de 1998 es el limitado poder, si lo tiene, de su máximo órgano director, el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS), órgano asesor y consultivo del Ministerio de Salud. El CONIS teóricamente está formado por cinco miembros seleccionados de sendas ternas del Ministerio de Salud, CCSS, Colegios de la Profesiones de la Salud, Universidades estatales, y Defensoría de los Habitantes. En la

práctica, se trata de solo cuatro miembros, dado que la Defensoría declinó participar. Curiosamente, la selección del representante del Ministerio no se hace en el Despacho del Ministerio de Salud, una acción acorde con nuestra tradición sino en la Dirección de Registros y Controles (DRC) del Ministerio, donde se otorgan los permisos de nuevas drogas y vacunas para los experimentos clínicos, y donde también se aprueban todos los medicamentos para distribución nacional. La DRC es una poderosa dependencia casi tan importante como la Contraloría General de la República.

El actual Decreto también favorece otra grave deficiencia, cual es el dejar en manos de los Comités Ético-Científicos (CEC's) de cualquier hospital o clínica estatal o privado a lo largo y ancho del país, la aprobación de protocolos para experimentar en humanos. Eso es gravísimo dado que nuestra nación no cuenta con una masa crítica abundante de médicos y científicos con doctorados académicos o postrados, que pueda integrar algunos comités científicos y de bioética. Citamos como ejemplo que aún en la UCR es difícil formar dichos comités. La limitación indicada es evidente en la escasísima bibliografía nacional en bibliotecas y redes de internet. Las excepciones son tan pocas que saltan a la vista, por ejemplo el área de biología y ciencias exactas, los centros de investigación del Clorito Picado, Ciencias del Mar e INISA en la UCR (Lomonte & Ainsworth, 2000). En algunos centros la producción fue tan baja que llegó a casi cero artículos en los últimos años. Por último, el nuevo Reglamento no se refiere y por ende no previene los "conflictos de interés" - frecuentes en nuestro medio - cuando un miembro del CONIS o del CEC es simultáneamente investigador en un protocolo que ha sido sometido a consideración, o que ya está en marcha. El nuevo Decreto prácticamente acepta el ser juez y parte, una contravención a la normativa internacional.

Los defectos apuntados en este delicado campo parecen haberse gestado en el curso de las últimas cinco administraciones gubernamentales. De nuestra revisión se

deduce la necesidad de crear una amplia y efectiva Ley que deje sin efecto el actual Decreto, y que evite caer en los defectos apuntados, todo en aras del bienestar y protección de los niños y adultos que participan en ensayos clínicos.

2. Un instituto costarricense privado

En 1992 se creó un Instituto de investigaciones de naturaleza privada, con el propósito primordial de llevar a cabo ensayos clínicos en humanos para probar drogas y vacunas elaboradas por compañías farmacéuticas extranjeras. El Instituto ha sido cuestionado por esa actividad que continua vigente. Presentamos este caso por su similitud con el del Centro extranjero mencionado atrás, sin otro afán que analizar la situación basándonos en la siguiente documentación: a) Tres informes de Auditoría de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS, 1995, 1998, 2000); b) Archivo de Bioética de la Asamblea Legislativa (1999); y c) Cuatro reportajes del Semanario Universidad liberados en 1999, cuestionando a los aludidos (Ugalde, 1999). El presente análisis es necesario por la enseñanza que deja en lo alusivo a la bioética.

El Instituto privado se robusteció al firmarse un Convenio entre los Presidentes del Instituto y de la CCSS, que no fue del conocimiento de la Junta Directiva de la Caja (Asamblea Legislativa, 1999). Técnicamente el Convenio era ilegal, lo que no parece haber interferido con sus actividades. Así, el Instituto ejecutó cientos de ensayos clínicos en pacientes de hospitales y clínicas de la Caja, aparentemente sin contar en todos los casos con la aprobación de protocolos por el Comité Científico Consultivo (CCI) vigente en esos años. Como indicamos, el CCI venía en decadencia por varias razones, quedando la aprobación relegada al despacho del Ministro o Viceministro de Salud de turno. Ese proceder contraviene la normativa internacional que recomienda la autorización de estudios con peligro potencial para los humanos por parte de Comités altamente capacitados,

cuerpos colegiados ético-científicos multidisciplinarios, capaces de juzgar la idoneidad de los estudios en todos sus ángulos. Aunque el Ministro de Salud en Costa Rica tiene autoridad legal para aprobar protocolos, no debe hacerlo para no contravenir la Declaración Internacional de los Derechos Humanos y otras normativas internacionales.

Como el Instituto privado no dispone de personal científico *per se*, ni de personal especializado ni laboratorios de investigación, ha contratado extramuros los servicios de funcionarios de la CCSS y del sector privado. De ese modo el Instituto logró captar ingresos estimados por su Director en más de mil millones de colones (Ugalde, 1999a; 1999b, 1999c, 1999d). Los archivos revelaron que cerca de doscientos protocolos fueron implementados en la corta existencia del Instituto, pero no pudo precisarse la amplitud de sus operaciones. Los ensayos clínicos fueron primordialmente de drogas en niños y adultos en facilidades clínicas de la CCSS, pero no se descarta que hayan sido hechos en consultorios y clínicas privadas y en población abierta, lo que requeriría un permiso del Ministerio de Salud, custodio de la salud de los costarricenses. Algunas drogas probadas en nuestro país apenas se encontraban en Fase 1 o 2, que por lo tanto no podían hacerse con el viejo Decreto Ley abolido por la Administración Rodríguez (CENDEISSS, 1998; 1999; Asamblea Legislativa, 1999). Los informes de Auditoría de la CCSS (1998; 2000) revelan que las personas responsables de los estudios negaron suministrar copias de los consentimientos informados alegando confidencialidad. Sabemos que existen consentimientos en expedientes de niños hospitalizados. La aserción de confidencialidad no es correcta puesto que existen esos consentimientos que no pueden negarse en una investigación de la administración.

Los fondos percibidos por el Instituto en concepto de ensayos clínicos provinieron de compañías transnacionales, en una relación de tipo comercial. Esas compañías hace tiempo vienen mirando hacia Costa Rica y países similares, en parte porque

sus médicos y científicos empezaron a desinteresarse en los ensayos clínicos, creando un "embotellamiento de ensayos clínicos".

Además, la población de esos países se encuentra mejor informada sobre abusos e irregularidades en la investigación en humanos, como el "fantasma de Tuskegee" que sigue asustando. Eso la predispone a participar ahora con el entusiasmo anterior.

Finalmente, los estudios en países avanzados son muy onerosos, por los riesgos y altas demandas si ocurren lesiones o malapraxis. En contraposición, los ensayos clínicos son poco costosos en el Tercer Mundo, donde no hay buena legislación para regularlos. En el caso del Instituto, los exámenes de laboratorio y otros servicios de la CCSS aparentemente le resultaron gratuitos al Instituto. Finalmente, el desconocimiento de la bioética en el Tercer Mundo facilita la aprobación de protocolos, a menudo deficientes.

Según el último informe de los auditores de la CCSS sobre ensayos clínicos en sus facilidades (CCSS, 2000), el 15% de los fondos percibidos por el Instituto fue transferido a FUCODOCSA (Fundación Costarricense para Docencia en Ciencias de la Salud), una entidad privada actualmente bajo el escrutinio de la Auditoría. El grueso de los fondos fue destinado a los ensayos clínicos, salarios, honorarios, infraestructura, viajes y becas de médicos, etc. Los coordinadores de los ensayos pudieron haber sido funcionarios de la CCSS o personas contratadas de novo, mas se desconoce el desglose del presupuesto del Instituto.

El Convenio de los directores del Instituto y de la CCSS fue denunciado por unos médicos del Hospital México y la Junta Directiva de la CCSS lo anuló en 1995. No obstante, un error de procedimiento le permitió al Instituto recuperar su status para seguir operando. Curiosamente, el informe de la Auditoría de la

CCSS revela lo que parece ser otra anomalía, la propuesta del Subdirector del Hospital Nacional de Niños para cristalizar un Convenio similar al del Instituto, que le permitiría al “Grupo de Investigaciones Pediátricas de Costa Rica” (consorcio de pediatras asalariados de ese Hospital), operar como ente privado dentro de la propia Caja. No obstante, el Informe de Auditoría (CCSS, 1995; 1998) revela que aún así, el Grupo llevó a cabo ensayos clínicos, obtuvo ganancias económicas, y donó el 15% de ellas a FUCODOCSA. El subdirector del Hospital es la misma persona que previamente había firmado el Convenio con el Instituto, a nombre de la CCSS.

La prensa ha vertido críticas y elogios superlativos al Instituto y a sus funcionarios. Entre las primeras destaca las publicaciones del Semanario Universidad (Ugalde, 1999a; 1999b; 1999c; 1999d) sobre la naturaleza mercantil del Instituto, que cuenta con una “zona franca” para anunciar y “experimentar” con ensayos clínicos en especie de “maquila” (Ministerio de Comercio Exterior, 1993). Los compradores son transnacionales de los EUA y de Europa. En los países industrializados se plantean las ideas, se preparan los protocolos y se hacen los planes de estudio. Los protocolos se traducen al idioma local en esos países, para luego ser desarrollados en países anfitriones del Tercer Mundo. La crisis socio-económica con su pobreza generalizada, la ignorancia de los pacientes, y la corruptela institucional favorecería los experimentos azuzados por el afán desmedido por el dinero.

Los archivos mencionados mostraron resúmenes de algunos protocolos que revelan defectos de concepción, metodología y redacción, que además, soslayaron las Pautas de la CIOMS (adoptadas por la CCSS) y las disposiciones de bioética. El Instituto viene fomentado los ensayos clínicos de vacunas y drogas en personas hospitalizadas y visitantes de las facilidades de la CCSS (Ugalde, 1999; CENDEISS; Asamblea Legislativa,

1999), un inventario parcial de los cuales se enumera, con sus aparentes deficiencias y lagunas, a continuación:

Ensayos clínicos (“clinical trials”) examinados:

a) 113 protocolos para fármacos de empresas transnacionales:

- No aparecen los originales; solo existen los títulos y autores;
- No se encontró referencia a los autores;
- No se localizaron los consentimientos informados;
- No se encontró los informes de los resultados;
- No se encontró los informes de los Comités que valoraron los protocolos;
- No se encontró datos del monto aportado por las compañías por ensayo clínico;
- No se supo sobre sumas en concepto de salarios y honorarios;

b) 3 protocolos de “estudios epidemiológicos” prioritarios:

- No se ubicaron los consentimientos informados;
- No se estipuló el número de pacientes en cada estudio;
- No se encontró resultados, beneficios ni daños potenciales de los ensayos.

F. DISCUSIÓN

¿Por qué continúan apareciendo anomalías relativas a la experimentación en seres humanos en Costa Rica? Hasta que emergió el concepto de bioética como actividad civilizadora, hace escasos decenios, Costa Rica se mantuvo al margen de la discusión. En 1975 nuestro país mostró su alta vulnerabilidad al abuso, en el incidente del centro foráneo privado. Otro incidente, ahora en evolución, involucra a varias entidades, entre ellas al

instituto costarricense de carácter privado. En este caso se ignoraron los preceptos del Juramento Hipocrático, los postulados del Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki. Los acontecimientos estuvieron divorciados de la filosofía de la bioética, por ejemplo, al soslayarse las Pautas de la CIOMS. Por otro lado, nuestra legislación sigue siendo defectuosa al permitir la recurrencia de esos incidentes. Es molesto que los traspiés no hayan estimulado a los médicos y salubristas responsables de vigilar la salud y bienestar del pueblo, así como a los científicos y políticos, para subsanar la deficiencia. El Decreto No. 27349-S de 1998 es defectuoso en tanto permite que los estudios clínicos en humanos puedan ser aprobados aunque sean defectuosos y exista trasiego de honorarios para los responsables de los estudios. La observación de la bioética vendría a robustecer y garantizar los derechos de los sujetos en los estudios, comenzando por el cumplimiento del "consentimiento informado", ceremonia que crea conciencia en el médico, paciente y población general. Los jóvenes profesionales y los estudiantes desde su estadío en las universidades deben robustecer su altruismo, respeto al individuo, solidaridad y compasión, en contraposición a la inclinación mercantil y al lucro. Esa actitud será un freno contra el deterioro que se viene observando en fecha reciente en ámbitos de ciencia y medicina. En la década de 1970 Costa Rica todavía presentaba un pronóstico halagador, de una ciencia, medicina y salud autóctonas y nobles. En esa época nacieron centros de investigación que llamaron la atención internacional. En las décadas subsiguientes, la producción científica medida en publicaciones *per capita* empezó a decaer (Lomonte & Ainsworth, 2000). Se ha notado un aumento en la supeditación de la actividad científica al patrocinio económico de núcleos foráneos, en algunos casos reduciendo la actividad local al envío de especímenes hacia el extranjero, donde se concretan los análisis primordiales. La actividad científica en algunos casos queda gobernada por el dinero que se recibe a cambio de la

colaboración local. Durante la persistente crisis económica de los últimos años se observó algún crecimiento institucional carente de producción. La ciencia se fue rezagando, con destellos de esoterismo, reduccionismo y cierta espectacularidad, a menudo estimulada por los medios de comunicación.

El incidente del Centro aconteció durante la bonanza de los 60's y 70's, en tanto el caso del Instituto acaeció en los deteriorados 90's. Durante la crisis se aprobaron cientos de protocolos de ensayos clínicos que la ciencia médica no la mira como investigación biomédica. Los ensayos en la realidad emplean un protocolo estándar de prueba de drogas y medicamentos conocidos previamente por experimentación más seria concretada en países donde esas drogas fueron desarrolladas. Los ensayos clínicos pueden resultar inadecuados en ausencia de comités de bioética conformados por científicos, clínicos, abogados, sociólogos, teólogos, padres de familia, etc., que puedan juzgarlos y vigilarlos. La situación se agrava ante el desconocimiento de la ética y bioética, y la carencia de un alto nivel moral antagónico al interés por el lucro. No existe evidencia sólida de que Costa Rica haya tenido algún Comité de Bioética *sensu stricto*, sino meros comités institucionales, uno de ellos "transformado" en "comité de bioética" por el trazo de un bolígrafo.

No hay todavía suficiente conocimiento ni conciencia sobre la importancia de la bioética en nuestro país para incorporarla de lleno al acervo de la investigación nacional, a la rutina en la prestación de servicios y a la práctica de la salud pública. La crisis actual corre parejas con el incremento de profesionales involucrados en ensayos clínicos remunerados. La masa de científicos con un doctorado académico no ha aumentado proporcionalmente. Algunos graduados de alto nivel no encontraron trabajo en nuestras universidades, y otros se albergaron en la empresa privada, o emigraron. Muchos

profesores de ciencias médicas que habían demostrado su capacidad, bajaron su producción o no publican del todo. Con algunas excepciones, las escuelas de medicina no enseñan la bioética, en tanto la Escuela de Medicina de la UCR recientemente suprimió la enseñanza de la salud pública.

Los protocolos de los ensayos clínicos financiados por compañías transnacionales son elaborados en el extranjero en idioma inglés, luego son traducidos - a veces defectuosamente - y finalmente exportados a países anfitriones para ejecutarlos. No se tienen datos sobre el volumen de publicaciones científicas que emana de esos ensayos, ni se conoce el grado de responsabilidad de los profesionales costarricenses en los mismos. Los resultados de los ensayos usualmente no se dan a ver en congresos científicos locales. Menos se sabe sobre los descubrimientos, hallazgos, hitos clínicos, o beneficios derivados de docenas de estudios en niños y adultos, estudios que generaron sumas multimillonarias en pocos años.

Consideramos que la investigación clínica descrita es un pobre ejemplo de desarrollo nacional. Aparte de todo lo dicho, los mejores hallazgos son producto de la actividad intelectual de personas de países industrializados donde se han elaborado las drogas y vacunas, pero no de los científicos ticos en ciernes que son relegados a ser "técnicos" clínicos, asistentes de laboratorio o ayudantes de investigación. En esa condición tienen menos rango que nuestros asistentes en su mayoría sub-profesionales, pues éstos participan en el desarrollo y discusión de ideas y resultados. En las pocas publicaciones científicas a menudo no queda ni constancia de los nombres de los profesionales que recogieron la información. El modelo descrito es muy pobre, en cuanto condena a los aspirantes a científicos a ser recolectores de información prácticamente sin oportunidad de demostrar su iniciativa.

En suma, en cuanto a los ensayos clínicos observamos un deterioro institucional y moral en nuestro país que debilita el

paradigma de que la ciencia y la medicina deben estar siempre al servicio de la sociedad y no de individuos en busca de poder y de riqueza. El medio se ha ido saturando de profesionales cuyo móvil aparente es el comercio de la salud, de la medicina y de la ciencia. Eso debe ser corregido, por ejemplo mediante una Ley que norme y capacite para examinar los protocolos y vigilar su desarrollo. La Ley debe contemplar la aplicación de sanciones en caso de dolo o mala praxis.

Referencias

Adams F. The Genuine Works of Hippocrates, Williams & Wilkins Company, Baltimore, p x, 1939.

Asamblea Legislativa. Dictamen de Mayoría Afirmativo. Comisión que investiga las actividades en Costa Rica del Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médicos (CIAM), en inglés "ICMRT". La Gaceta No. 64, 1º. de abril, 1977. (Dictamen, Adendos, y Actividades del Centro).

Asamblea Legislativa. Archivo sobre Bioética, Fracción del Partido Fuerza Democrática. Volúmenes, República de Costa Rica, San José, 1999.

Bankowski Z, Gutteridge F. International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Council of International Organizations of Medical Sciences, CIOMS, Geneva, 1993.

CCSS. Actas de la Junta Directiva, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica, 1995.

CCSS. Evaluación Convenio CAJA-ICIC para el Desarrollo Proyecto de Investigación en el Área de Salud, No. AO-360-95, del 20 de julio de 1995, Informe de Auditoría, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

CCSS. Análisis del Conflicto Surgido entre el Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas S.A. (ICICSA) y la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) así como la Facultad de la Junta Directiva (CCSS) para Aceptar Transacciones Judiciales y Extrajudiciales. Informe de Auditoría Hospitales y Clínicas, AHC-300-R-98, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica, 11 de noviembre de 1998.

CCSS. Evaluación del Cumplimiento de la Normativa Institucional e Internacional sobre la Investigación en Seres Humanos en los Centros Asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social Caja Costarricense de

Seguro Social. Informe AHC-125-R-2000 (Camacho Elizondo, W & Luna Mora, O, Auditores), 78 pp, San José, Costa Rica, 2000.

Colins WE, Jeffery GM. A retrospective examination of sporozoite-and trophozoite-induced infections with Plasmodium falciparum: development of parasitologic and clinical immunity during primary infection. *Am J Trop Med Hyg* 61(1, Suppl):4-19, 1999.

Encyclopaedia Britannica, Inc. *New Encyclopaedia Britannica*, 15a edición, Vol 18, p 647G, Chicago, London, 1986.

Encyclopedia of Bioethics. The Free Press, MacMillan, p. xix, 1982.

Esquivel JM. Normas y políticas institucionales para la investigación y experimentación en seres humanos. *Revista de Ciencias Administrativas Financieras de la Seguridad Social Gestión* 7(1):59-68, 1999.

Esquivel JM. *Fundamentos de la Bioética*, CENDEISSS, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica, 1999.

Esquivel JM. *Archivos de la Unidad de Investigación y Bioética*, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica, 1999.

Esquivel JM. *La Bioética y la Declaración Universal de los Derechos Humanos (compendio)*, Editorial EDNASSS, San José, Costa Rica, 55 pp, 2000.

ICMER. *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos*, Traducción del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva, ICMER, del documento original de la CIOMS (Bankowski & Gutteridge, 1991), 1993.

Jones JH. *Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment*. New York: The Free Press, 1993.

Lomonte B & Ainsworth S. *Desarrollo científico en Costa Rica: un análisis bibliométrico a través del Science Citation Index, 1980-1998*. Academia Nacional de Ciencia, este volumen, 2000.

Mata L. *El Cólera: Historia, Prevención y Control*. Editoriales de la UNED y UCR, San José, Costa Rica, 1992.

Ministerio de Salud. Reglamento para las Investigaciones y Experimentaciones en Seres Humanos. Decreto Ley No. 5463-SPPS, La Gaceta No. 241, 19 de diciembre, 1975. (Daniel Oduber y Herman Weinstok Wolfowicz, 5 de diciembre de 1975. Reformas Nos. 24396-S y 26523-S de 6 de junio de 1995 y 7 de noviembre de 1997, respectivamente.

Ministerio de Salud. Veto del Poder Ejecutivo, 06 de diciembre de 1976. La Gaceta No. 99.4, enero de 1977.

Ministerio de Salud. Reglamento para las investigaciones en que participan seres humanos. Decreto Ley No. 27449-S, 13 de octubre de 1998. Miguel Angel Rodríguez Echeverría y Rogelio Pardo Evans, 16 de setiembre de 1998.

Ministerio de Comercio Exterior. Concesión de "zona franca" al Instituto Costarricense de Investigaciones Clínicas, La Gaceta No. 199, martes 19 de octubre, p. 3, 1993. R.A. Calderón F. y Roberto Rojas López, Solicitud No. 9381, 1993.

Nalin DR, Levine MM, Mata L, De Céspedes C, Vargas W, Lizano C, Loría AR, Simhon A, Mohs E. Comparison of sucrose with glucose in oral therapy of infant diarrhoea. *Lancet* 1:39-40, 1978.

Nalin DR, Levine MM, Mata L, De Céspedes C, Vargas W, Lizano C, Loría AR, Simhon A, Mohs E. Oral rehydration and maintenance of children with rotavirus and bacterial diarrhoeas. *Bull Wild Hlth Org* 57:453-459, 1979.

Rodríguez Cordero M. La Tutela Institucional del Derecho a la Vida y los Actos de Experimentación sobre Seres Humanos, (Tesis, Derecho), Universidad de Costa Rica, 216 pp, 1996.

Sáez-Llorens X, Castaño E, Null D, Steichen J, Sánchez PJ, Ramilo O, Top FH, Connor E & MEDI-493 Study Group. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary displasia. *Pediatr Infect Dis* 17:787-791, 1998.

Scholle Connor S, Fuenzalida-Puelma, HL (editores). BIOETHICS. Issues and Perspectives, Pan American Health Organization, Sci. Pub. No. 527, Washington, D.C., 238 pp, 1990.

Trejos-Willis A. Los procedimientos no éticos del LSU-ICMRT, Semanario Universidad de Costa Rica, No. 754, 28 de noviembre de 1986

Ugalde RA. Costarricenses indefensos ante experimentos humanos. Semanario Universidad, Costa Rica, No.1347 (23 - 29 jun): 4 - 5, 1999a.

Ugalde RA. País a la cabeza en investigaciones clínicas. Semanario Universidad, Costa Rica, No. 1348 (30 jun - 6 jul): 7, 1999b.

Ugalde RA. Costa Rica: Experimentación en humanos gana terreno. Semanario Universidad, Costa Rica, No. 1352 (29 jul - 3 ago):7, 1999c.

Ugalde RA. Experimentación en humanos. Helsinki vista de reojo. Semanario Universidad, Costa Rica, No. 1588 (8-15 set): 6-7, 1999d.

Weijer C. Another Tuskegee? Am J Trop Med Hyg, 61(1, Supp):1-3, 1999.

Zivin JA. Understanding clinical trials. Scientific American, 282 (abril): 49-55, 2000.

ANEXO I

JURAMENTO HIPOCRÁTICO

Yo juro por Apolo el médico, y Asclepios e Higía, y todos los Sanados, y todos los dioses y las diosas, que, de acuerdo a mi habilidad y juicio, mantendré este Juramento y su contrato - para remunerarle a él que me enseñó este Arte igualmente querido para mí como mis padres, para compartir mi substancia con él, y aliviar sus necesidades si fuere necesario; para velar por su descendencia en la misma condición como mis propios hermanos, para enseñarles este arte, si ellos causaran aprenderlo, sin honorario o convenio; y que por precepto, conferencia, y cualquier otra forma de instrucción, yo les impartiré un conocimiento de mi Arte a mis propios hijos, y a aquellos de mis maestros, y a los discípulos vinculados por un acuerdo y juramento acorde con la ley de la medicina, mas no con ninguna otra. Yo seguiré aquel sistema del régimen que, de acuerdo a mi habilidad y juicio, yo considere para el beneficio de mis pacientes, y me abstendré de aquello que es de letreo o malévolos. Yo no le daré ninguna medicina mortal a nadie que la pida, ni sugeriré ningún consejo tal; y de la misma manera, yo no le daré a una mujer un pesario para producir el aborto. Con pureza y santidad yo pasaré mi vida y practicaré mi Arte. Yo no cortaré personas que laboran bajo la piedra, pero dejaré que eso lo hagan hombres que sean practicantes de este trabajo. En cualesquiera casa en que yo entre, lo haré para el beneficio de los enfermos, y me abstendré de todo acto voluntario de daño o corrupción; y, además, [me abstendré] de la seducción de hembras y varones, de hombres libres y esclavos. Todo lo que, en conexión con mi práctica profesional, o sin esa conexión, yo vea u oiga, en la vida de los hombres, que no debiera ser hablada más allá, yo no lo divulgaré, por reconocer que ello debe mantenerse secreto. Mientras yo continúe observando este Juramento inviolable, que me sea concedido el disfrutar de la vida y la práctica del arte, respetado por todos los hombres, ¡en todos los tiempos! Pero si yo traspasare y violare este Juramento, ¡que lo inverso sea mi sino!

Traducido del griego al inglés por Francis Adams, LL.D., Cirujano (1939), y del inglés al castellano por Leonardo Mata, D.Sc., Microbiólogo (1995).

ANEXO II

Protocolos de un centro foráneo, 1975-1976*

Nombre del Protocolo (traducido del Inglés)	Personas en el ensayo
Vacuna de polisacárido de Neisseria meningitidis tipo A	niños, 8m-2a
Actividad de vacuna de influenza-adyuvante 65-4	5000, menores
Vacuna de polisacárido de Haemophilus influenzae tipo B*	40 niños, 1-6a
Vacuna de virus vivo de Rubéola**	75 niños, 1-6a
Vacuna de virus varicella zoster	30-100 niños 1-,6a
Vacuna trivalente de virus de la gripe	2000-4000 adolec.
Vacuna contra hepatitis B	100-200 personas
Mezcla de virus vivos, vacuna de virus contra rubéola	75 niños
Vacuna de virus sincicial respiratorio "atenuado" (salvaje)	6 niños, 2-3a
Vacuna de virus de la gripe "atenuado" (salvaje)	20-30 niños, 1-6a
Vacuna inactivada de Neisseria gonorrhoeae (se encontró protocolo)	niños?, adultos?

Padre Francisco Herrera;
Aprobada por la FDA