

Instituto Superior de Ciencias Médicas “Carlos J. Finlay”

Facultad de Estomatología

Artículo

**Reflexiones éticas sobre una aplicación científico-médica de actualidad:  
la distracción osteogénica.**

**Osteogenic Distraction: ethical considerations on this current medical  
application.**

**(1) Oscar Norberto García-Roco (2) Zoila Pérez González (3) Marco Antonio Moras  
Hernández (4) Alina Monteagudo Canto**

1. Especialista de II Grado en Cirugía Maxilofacial. Máster en Salud Pública. Aspirante a Doctor en Ciencias Médicas. Facultad de Estomatología. Carretera Central Oeste. Camagüey, Cuba. Teléfono: 297855
2. Licenciada en Ciencias Sociales. Profesor Instructor.
3. J' Servicio de Ortopedia. Especialista de 1er Grado en Ortopedia. Hospital Docente Provincial Manuel Ascunce Doménech.
4. Especialista en Medicina Interna 1er Grado. Hospital Docente Provincial Manuel Ascunce Doménech.

**Resumen**

Un aspecto importante del progreso científico es el experimento. Por lo tanto, las ciencias médicas tienen que apoyarse en este para incorporar nuevas tecnologías, diagnósticas y terapéuticas a la práctica clínica; validando su seguridad y eficacia en animales y seres humanos. La ética de la experimentación con seres humanos no es sólo una de las áreas fundamentales de la bioética, sino también una de las problemáticas que le dieron origen. Se describen en este trabajo algunas implicaciones éticas y aspectos sociales de la experimentación en seres humanos, particularmente en el marco de la incorporación de una tecnología de punta como es la distracción osteogénica en la cirugía maxilofacial, para la reconstrucción de defectos combinados en tejidos duros y blandos; se analizan el origen y evolución de la bioética, los aspectos regulatorios para la realización de ensayos clínicos y su valoración moral, los tipos de experimentación; la realidad mundial y cubana en cuanto a investigación clínica y tecnología y el consentimiento informado. Se

concluye que el criterio ético fundamental de las investigaciones en seres humanos es su disposición al servicio del hombre como fin y nunca como medio.

Palabras clave: CIENCIA, TECNOLOGÍA Y SOCIEDAD; OSTEOGÉNESIS POR DISTRACCIÓN.

## **Introducción**

Un aspecto importante del progreso científico es el experimento. La experimentación cuenta entre las propiedades más sobresalientes de la ciencia moderna. Por lo tanto, el progreso de la ciencia médica tiene que apoyarse en la misma para profundizar en el conocimiento etiopatogénico de las enfermedades y su prevención, y para incorporar nuevas tecnologías, diagnósticas y terapéuticas a la práctica clínica; validando su seguridad y eficacia en animales y seres humanos. La ética de la experimentación con seres humanos no es solo una de las áreas fundamentales en la bioética, sino también una de las problemáticas que le dieron origen y que hoy atrae la atención de muchas personas, aunque no estén directamente relacionadas con el mundo de la sanidad, lo cual no es de extrañar, dado el enorme desarrollo de la biotecnología moderna que repercute directamente en la medicina y por tanto, en la vida de todos.(1,2) Si se desea una medicina realmente humana, es imprescindible conocer bien las implicaciones morales de prácticas como la eutanasia, el aborto, la fecundación in vitro, trasplantes de órganos, la anticoncepción, la manipulación genética, el ingreso involuntario de pacientes psiquiátricos y la experimentación en seres humanos. (3)

Actualmente, en la cirugía máxilofacial, la distracción osteogénica es un ejemplo fehaciente de esta problemática, al ser una tecnología de punta adaptada a la especialidad y modificada e el marco de tendencias actuales que abogan por utilizar los mecanismos naturales de cicatrización del organismo para generar nuevo tejidos útiles en la reconstrucción de defectos congénitos o adquiridos (3).

La osteogénesis por distracción es un proceso biológico mediante el cual se forma tejido óseo entre dos fragmentos de hueso que son separados gradualmente. El nuevo tejido solamente se origina bajo una serie de condiciones, que son aquellas que no alteran los fenómenos fisiológicos que ocurren entre los fragmentos. Esta histogénesis activa no ocurre únicamente en el hueso, sino también en tejido cutáneo, muscular, vascular y nervioso periférico. La utilización de esta técnica en la patología craneofacial resulta especialmente útil para realizar elongaciones mandibulares, avances de tercios medios faciales y reconstrucción del proceso alveolar; esta es su aplicación más novedosa y sobre la que trata nuestro trabajo.

La distracción ósea del proceso alveolar puede ser aplicada en varias deformidades dentoalveolares congénitas o adquiridas. Las causas más comunes de los defectos alveolares son la avulsión traumática, las resecciones tumorales, atrofia alveolar por la edad, la fisura palatina y la enfermedad periodontal. (3,5-7)

A pesar de los esfuerzos realizados por nuestro país, estas afecciones continúan siendo un importante problema de Salud Pública, ya que aumenta la morbilidad por lesiones traumáticas y oncológicas del complejo bucal y se incrementan los niveles de desdentamiento de la población (53,3 – 67.1%, según grupo etáreo analizado), y con ello de atrofia alveolar que impide o dificulta el uso de prótesis dental con toda una serie de secuelas psicológicas, estéticas y funcionales que limitan al individuo como ser social y en su calidad de vida. Estas patologías afectan al tejido óseo y a los tejidos blandos. La distracción tiene la capacidad de reconstruir simultáneamente ambos tipos de tejidos. (5,8)

Otras opciones terapéuticas para la solución de este tipo de patología son los injertos superpuestos o en onlay sobre el reborde alveolar, pero sufren una reabsorción casi total a los dos años cuando sobre ellos se coloca una prótesis mucosoportada. Si sobre estos injertos se insertan implantes osteointegrados, se mantiene la altura por los estímulos que recibe el hueso. Los injertos de interposición o en inlay proporcionan una excelente estabilidad de la altura ganada, pero las lesiones del nervio dentario inferior son muy frecuentes.

También se ha recurrido a la colocación de materiales aloplásticos, los problemas comunes son la extrusión del implante y el fallo de unión con los tejidos adyacentes. En ambos casos, además, se plantean conflictos con los tejidos blandos, siendo muy frecuentes las dehiscencias de suturas e infecciones de los injertos. La distracción ósea, siempre a la espera de los resultados a largo plazo, representa una técnica muy ventajosa en este sentido.

En Cuba y particularmente en nuestro territorio, el alto costo de los dispositivos comerciales para distracción osteogénica ha limitado significativamente el acceso e incorporación de la tecnología a nuestro arsenal científico terapéutico por lo que nos dimos a la tarea del diseño, confección y desarrollo con recursos propios y a bajo costo de un dispositivo. Este desarrollo plantea interrogantes, para cuya solución es fundamental considerar también los aspectos éticos. (2-5).

Las primeras referencias éticas naturalistas aparecen en el código de Hammurabi (1730-1685 AC) y posteriormente se descubren otras en los libros sagrados de las más importantes religiones, en los códigos y leyes médicas de Babilonia, China e India, en el juramento Hipocrático (siglo 5 AC), en los Diálogos de Platón y en la oración de Maimónides. (9)

Sin embargo, el primer libro concreto de ética médica tarda mucho tiempo en aparecer. En 1803, Thomas Percival escribe el "Medical Ethics" y se inicia la objetividad moral de la conciencia del médico. (2,9,10)

En años posteriores y hasta nuestros días, se multiplican las investigaciones y realizan congresos. Es abrumadora la bibliografía sobre textos y normas éticas en el mundo, con preferencia en EE.UU, Inglaterra y Bélgica. (2,11)

Motivado en estas premisas, se describen algunas implicaciones éticas y aspectos sociales de la experimentación en seres humanos, particularmente en el marco de la incorporación de una tecnología de punta como es la distracción osteogénica en la cirugía maxilofacial, para la reconstrucción de defectos combinados en tejidos duros y blandos, lo cual tiene una gran repercusión como campo de los estudios sociales de la ciencia y la tecnología médicas.

Antecedentes históricos de la distracción osteogénica.

La técnica fue inicialmente empleada a comienzos del siglo XX para tratar de corregir los acortamientos de miembro inferior, realizando un corte en el fémur y colocando una escayola en el muslo que se reemplazaba por otras, progresivamente de mayores longitudes. Fue descrita por Codivilla en 1905, se observó rápidamente una gran cantidad de complicaciones ya que la fuerza de distracción o separación de los fragmentos no se aplicaba directamente al hueso sino a la escayola. En 1927 Abbot describió la aplicación de unas agujas intermedulares transfixivas, insertadas en los extremos de los fragmentos, a las cuales aplicaba la fuerza de distracción. Aunque no se observaron los casos de necrosis cutáneas que aparecían con la técnica anterior, sí se apreciaban infecciones y falta de unión de los fragmentos. A pesar de la gravedad y frecuencia de las complicaciones, máxime teniendo en cuenta que se realizaban en la era preantibiótica, despertaron un gran interés en Kirschner, Carrel, Putti y Dickson. (3,4)

Es a partir de 1940 cuando la técnica revisada por el doctor Gavriel O. Ilizarov (4) comienza a tener éxito. Siendo el único médico en Kurigen (Siberia), Ilizarov fue requerido para tratar a los supervivientes de la Segunda Guerra Mundial que habían sufrido fracturas de las extremidades y que habían cicatrizado con pseudoartrosis o consolidaciones con desviación. Utilizando los únicos materiales que tenía a su alcance, como partes de bicicletas, sierras y elementos de ferretería, diseñó unos fijadores externos que aplicaba sobre los fragmentos óseos que previamente había re-osteotomizado y sobre los cuales había resecado la zona de pseudoartrosis o había enderezado. Inicialmente esperaba que el miembro intervenido cicatrizase correctamente pero se produjese un acortamiento del mismo. Sin embargo, para su sorpresa, observó que manipulando las agujas del fijador externo que se introducían en el hueso, podía alargar el miembro a sus dimensiones normales. Esta fue la base de sus investigaciones sobre la biología de la técnica de la distracción, durante los siguientes 50 años. El doctor Ilizarov es considerado actualmente como el padre de la moderna técnica de distracción osteogénica.

Ilizarov describió la técnica quirúrgica en las extremidades realizando una corticotomía del hueso, preservando la medular y su aporte vascular. Recomendó un período de latencia de 5 días para permitir la formación del callo blando. Los fragmentos óseos los separaba 1 mm al día en 3 o 4 activaciones del distractor. El ideal sería que la fuerza de distracción fuese aplicada de forma continua, a lo largo de todo el período de distracción, pero esta posibilidad está aún en fase experimental. Si la tasa de distracción es muy lenta, el tejido regenerado osificará prematuramente y no se podrán separar ya los fragmentos. Si la tasa es demasiado rápida, la calidad del hueso producido es muy pobre. El periodo de consolidación permite que el tejido regenerado se osifique, con evidencia de una opacidad en las radiografías, que es el mejor indicador de la finalización de esta técnica.

La gran contribución de Ilizarov a esta técnica consiste, tras haber ensayado con multitud de modelos experimentales, en haber determinado las circunstancias bajo las cuales se obtiene el éxito y en el descubrimiento de fenómenos fisiológicos nuevos conocidos como principios de Ilizarov.

La distracción ósea en el esqueleto craneofacial comenzó con Snyder, quien en 1973 escribió el primer artículo de elongación mandibular en perros. La aplicación clínica de la técnica en el esqueleto craneofacial fue descrita inicialmente por McCarthy en 1992 que la utilizó para corregir deformidades congénitas como las microsomías craneofaciales, síndromes de Treacher-Collins y Nager's y las micrognacias. Utilizando unos aparatos de distracción externos, rígidos, consiguió regenerar tejido óseo y tejidos blandos en mandíbulas hipoplásicas. Al mismo tiempo, Molina y Ortiz Monasterio desarrollaron un aparato de distracción semi-rígido que les permitió utilizar la corticotomía como corte óseo para la distracción. Los dispositivos extraorales presentaban una gran cantidad de inconvenientes. Se producían cicatrices antiestéticas, lesiones del nervio facial y alveolar inferior, infecciones y aflojamiento de los pins transcutáneos. Cuanto más grueso era el tejido blando que tenía que atravesar el pin, había mayor riesgo de infección, además el pin debía ser más largo, lo que facilitaba que se doblara y aflojase. Por otro lado,

afectan la calidad de vida del paciente, pues son muy incómodos de mantener y visibles desde el exterior. (3, 5,12)

Block sugirió las ventajas de aparatos sumergidos, intraorales y de pequeño tamaño para ser aplicados en esta región anatómica. Al penetrar solamente la delgada mucosa oral, el dispositivo está más cerca del hueso y por tanto el sistema de fijación es mucho más corto. Por otra parte no son visibles y no generan cicatrices. También comprobó que la lesión del nervio dentario inferior es menos frecuente. Bell en 1997 publicó los resultados de un ensanchamiento de 8 mm en zona sinfisaria mandibular en monos con un dispositivo intraoral.

La utilización de esta técnica en la patología craneofacial resulta especialmente útil para realizar elongaciones mandibulares, avances de tercios medios faciales (Le Fort III) y reconstrucción del proceso alveolar para la inserción de implantes dentales.

La distracción vertical alveolar, que fue descrita inicialmente por Chin y Tooth en 1996 (5), suscitó rápidamente un gran interés. En junio de 1997, se celebró en París y posteriormente en Stuttgart en septiembre del mismo año, las primeras Reuniones Internacionales.

Como resultado de la distracción ósea, un segmento de hueso maduro separado del hueso basal mediante una osteotomía, es transportado verticalmente en el defecto, convirtiéndose en el nuevo reborde alveolar. Se regenera nuevo hueso en la zona de la osteotomía, así como los tejidos blandos afectados por el defecto, siendo posible colocar posteriormente sobre este hueso implantes osteointegrados, con lo que se logra una correcta rehabilitación masticatoria al disponer de una mejor calidad y mayor volumen de hueso residual. Hidding refiere que es posible aplicar la distracción también a zonas dentadas, en las que haya una mordida abierta localizada. (5-7)

Noción y tipos de experimentación, la Bioética como reguladora.

La Bioética, según su estructura, deriva de los vocablos griegos bio (vida) y ethos (moral). Por lo que si analizamos la etimología, la bioética es la moral de

la vida. (13) Para Drame (14), es el estudio sistemático de la conducta moral en las ciencias de la vida.

En sus primeras fases, Potter VR fue precursor de la bioética, luego solo se ocupaba de las cuestiones éticas generadas por la medicina. En esta etapa era sinónimo de “Ética de la Investigación” y “Ética Clínica”; luego el concepto se amplió para incluir otros aspectos de la medicina y más tarde, de todas las biociencias (Bienestar de los animales y conservación del medio ambiente. (10,14)

La relación entre ciencia y medicina comenzó a fructificar en forma de nuevos medicamentos, técnicas de trasplantes de órganos e intervenciones quirúrgicas milagrosas. Sin embargo, con cada nuevo avance, surgen nuevos problemas éticos; entre ellos figura la investigación en seres humanos, particularmente enfocada en este caso a la distracción osteogénica. (2,15)

Todo tratamiento terapéutico lleva consigo una dosis de experimentación, ya que todo sujeto enfermo comporta un modo individual de capacidades reactivas y de modalidades bioquímicas en respuesta a los fármacos, que exponen fatalmente al experto y toda su terapia o intervención a un cierto margen de riesgo. (2)

El experimento propiamente dicho es una auténtica investigación clínica que verifica o constata determinadas hipótesis o intuiciones relativas a la aplicación de nuevos fármacos y técnicas aún no probadas en seres humanos. Puede dividirse en: experimentación terapéutica (con drogas o procedimientos quirúrgicos), y experimentación no terapéutica (diagnóstica o con equipos médicos). (10,16)

Por lo que respecta a la experimentación de nuevos medicamentos y prácticas médicas, hay que evitar daños al paciente, bien privándole de los medicamentos seguros para experimentar con otros o exponiéndolos a efectos secundarios no deseados. El uso frecuente de placebos plantea problemas en dos circunstancias: si el placebo se aplica en lugar de un tratamiento al que tiene derecho la persona y si se comete algún engaño a los participantes. (11)

En el caso de la distracción osteogénico alveolar, es preciso señalar que las otras modalidades terapéuticas disponibles actualmente no satisfacen las necesidades, y que las complicaciones esperadas son menores que las descritas en los injertos o implantes aloplásticos para aumentos del reborde alveolar. (2, 6,10)

Cuando se trata de una experimentación no terapéutica, no se realiza en beneficio directo de los pacientes, trascendiendo en todo caso la consideración individual. Tales experimentos sólo pueden ser aceptados con las siguientes garantías:

1. Consentimiento libre por el sujeto
2. No exposición del valor de la vida
3. Proporción entre el posible daño y el bien que se pretende
4. Posibilidad de interrumpir el experimento cuando se solicite. (2, 11)

Investigación clínica y tecnología: una visión de la realidad mundial y cubana.

La ciencia contemporánea se orienta cada vez más a fomentar el desarrollo tecnológico y con éste, la innovación. La realización de la investigación científica depende, entre otros factores, de la existencia en la mayoría de los casos de un equipamiento tan sofisticado como caro, el cual además influye en el curso mismo de la investigación, determinará en lo que contará como hecho científico, en las posibilidades y las modalidades de acceso a los objetos investigados. (11)

La presencia progresiva de la experimentación a partir del siglo XVII, así como la complejidad creciente de los recursos y habilidades técnicas que ellas reclaman, determinan que la relación del investigador con los procesos que estudia esté cada vez más mediada por toda una extensa red de dispositivos tecnológicos. Lo que se puede investigar y las conclusiones que es posible alcanzar sobre los procesos estudiados, es altamente dependiente de la tecnología disponible.

Esto explica por qué la capacidad científica y tecnológica se concentra en un reducido grupo de países y sin embargo, la mayor parte del mundo, apenas

tiene participación en la definición y ejecución de los proyectos científicos-tecnológicos. Se ha dicho que la ciencia mundial está más concentrada que la riqueza mundial. Esa concentración del poderío científico y tecnológico tiene enormes consecuencias en el poder económico y militar; se señala que ya no se debe hablar de globalización, sino de trilaterización, pues el trío EUA, Japón, y Europa concentra el mayor poderío mundial. (2, 14,17)

La tecnología no es un artefacto inocuo. Sus relaciones en la sociedad son complejas y ciertamente es movida por intereses sociales. Por ello los problemas éticos asociados con ciencia y tecnología constituyen preocupaciones cotidianas y actuales. La pregunta ¿Qué se puede hacer? Ha sido desplazada por ¿Qué se debe hacer?. (18)

El proceso salud – enfermedad humano es un proceso complejo que integra sistemas de procesos biológicos, psíquicos y sociales y sus interacciones forman parte de la actividad humana. (17,19)

En la actividad médica la globalización adquiere manifestaciones muy específicas. La creciente privatización de los servicios de salud convierte a la medicina en un negocio y a los médicos en hombres de negocio. El paciente deviene cliente y la relación medico – paciente pasa a ser una relación contractual, lo que unido al golpeante desarrollo tecnológico y al fardo de las regulaciones jurídicas, despersonaliza dicha relación. (20)

El galeno deja de transformar positivamente el estado de salud del paciente, para convertirse en un facilitador de técnicas y medicamentos, más las novedosas tecnologías se colocan al servicio de la ganancia y en detrimento de los valores humanos. (20)

Las corporaciones interesadas en obtener lucro a corto plazo, estimulan la industria Biológica médico-farmacéutica. La industrialización de la práctica médica subraya el criterio de que son más importantes los fármacos para curar las enfermedades que los cambios socioeconómicos que posibilitan condiciones de vida más saludables para los seres humanos.

La búsqueda de concepciones teóricas más coherentes con la naturaleza social de la ciencia y la tecnología deberá contribuir a cambiar esa forma de ver, interpretar y de actuar en estos ámbitos de la salud, hoy en el centro de la dinámica de la generación de innovaciones. (21)

Durante las últimas cuatro décadas el desarrollo de la cultura y la ciencia ha constituido una prioridad fundamental del estado cubano. Esto se ha expresado no sólo en avances significativos en estos campos sino también en una mentalidad y estructura de valores entre los profesionales, donde el sentido de responsabilidad social se encuentra ampliamente extendido. Existe una percepción ético-política del trabajo científico que incluye la clara concepción de que el mismo se realiza para satisfacer las urgencias del desarrollo social y la satisfacción de las necesidades de los ciudadanos.

Todo lo anteriormente abordado es válido para la especialidad de Estomatología donde los problemas de la Bioética se manifiestan en su mayor exponente en la relación estomatólogo-paciente; las particularidades propias del Consentimiento Informado, la Ética del cuidado, el tratamiento del dolor, la cuestión de los valores propios de cada cultura con relación a la estética y la salud bucal, y sobre todo en la accesibilidad de los servicios estomatológicos por su alto costo en el mundo, particularmente los de rehabilitación bucal. Sin embargo, estos servicios se brindan de manera gratuita a la población cubana, siendo un objetivo importante del Programa Nacional de Atención Estomatológica Integral a la Población y del Plan de Estudio de la carrera para la formación de estos profesionales perfeccionar el enfoque humanístico en el proceso docente educativo, por lo que es necesario coordinar e integrar los contenidos de las disciplinas con estos enfoques bioéticos. (22)

Aspectos regulatorios de la investigación clínica en seres humanos.

Existen bases legales y éticas internacionales para realizar ensayos clínicos en seres humanos. Sus inicios se remontan al juramento hipocrático con frases como: <sup>2</sup> Daré mis disposiciones médicas para utilidad del enfermo, según mi fuerza y mi juicio y cuando trae perdición y daños, quiero alejarlo de él”;... “A nadie facilitaré un veneno mortal, aunque me lo pidan”;... “Del mismo modo, no

facilitaré a una mujer ningún medio para la destrucción de la vida germinal”;...“Guardaré en silencio y consideraré como secreto todo lo que vea y oiga en el tratamiento”. (16)

El primer antecedente con significación histórica fue el código de Nuremberg en 1947, dictado a raíz del procesamiento de 20 médicos nazis acusados de experimentar con seres humanos durante la Segunda Guerra Mundial. (11) Este código establece tres principios básicos descritos por Ivy: un consentimiento informado necesario para participar en ensayos clínicos como reconocimiento del derecho a la libre autodeterminación de la persona, estudios previos en animales para determinar los riesgos posibles (ensayos preclínicos) y un control médico adecuado del ensayo. Además, establece seis “Requisitos” descritos por Alexander, para la validación ética y legal de los ensayos clínicos: obtención del consentimiento informado, naturaleza humanitaria del experimento (carácter terapéutico o preventivo), exclusión de experimentos dañinos, condiciones materiales necesarias y suficientes para evitar daños físicos con adecuada competencia del médico, adecuada proporción entre los riesgos asociados al experimento y la importancia humanitaria del problema, además de una cuidadosa concepción y preparación científica del experimento con un objetivo:“ el bien de la sociedad” y un basamento en datos preclínicos con animales. (23)

En 1964, tuvo lugar la “Declaración de Helsinki”, adoptada por la XVIII Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, que establece los principios de la experimentación en seres humanos: evaluación de la calidad científica en los protocolos de investigación biomédicos, su ponderación en términos de riesgos y beneficios, la determinación de su valor potencial para el paciente en caso de experimentos diagnósticos o terapéuticos o para la ciencia y la sociedad y la obtención del consentimiento informado de forma oral y escrita que en caso de incapacidad debe otorgarse por un representante legal. (23)

A diferencia del Código de Nuremberg, que daba prioridad a la protección de los sujetos a través de consentimiento informado, la Declaración de Helsinki enfatiza la preservación del rigor científico en la investigación, por medio de

protocolos bien confeccionados. La declaración plantea que la investigación debe ajustarse a principios científicos y basarse en conocimientos profundos de las publicaciones científicas , que deberá formularse en un protocolo debidamente examinado por un comité independiente , estar a cargo de personas con una debida preparación científica , el interés del sujeto debe prevalecer sobre el interés de la ciencia y la sociedad ,respetar el derecho de cada participante y salvaguardar su integridad personal y los resultados de la investigación deben ser publicados con exactitud.(24)

La Segunda Declaración de Helsinki significó una ruptura con lo anteriormente establecido en la ética de las investigaciones biomédicas. En esta reunión se estableció una distinción clara entre "una investigación con fines esencialmente de diagnóstico o terapéutica respecto al paciente" y "una investigación cuyo objeto esencial es puramente científico y sin finalidad diagnóstica o terapéutica respecto al paciente". En cuanto a la protección de las personas se plantearon 3 aspectos que muestran un avance significativo en la esfera de los ensayos clínicos. En primer lugar, se indicaba que "los intereses del sujeto deben siempre pasar delante de los de la ciencia y la sociedad"; en segundo lugar, se establecía el consentimiento libre y claro del sujeto con plenas facultades físicas y psíquicas y que en caso de "una situación de dependencia" como la incapacidad legal de un menor o física(enfermos mentales) se debían tener en cuenta precauciones especiales; en tercer lugar, la ética pasaba a un primer plano, pues todo proyecto de experimentación debía definirse explícitamente en un protocolo sometido a dictamen por un comité independiente, debía, además, contener un capítulo que planteara las consideraciones éticas previstas en el estudio y justificar las razones por las cuales iba a realizarse en sujetos humanos. (2,24)

Posteriormente, se han hecho revisiones de la misma en Tokio 1975, Venecia 1983 y Hong Kong 1989, que muestran un progresivo refinamiento de los requisitos éticos de la experimentación en seres humanos. Aquí se menciona por primera vez que hay que tener cuidado especial con las investigaciones capaces de causar daños al medio ambiente y se obliga a que en el texto de

los protocolos figure el compromiso de respetar los principios enunciados en la Declaración. (23)

La Declaración de Manila (1981), elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, acentuaba más el carácter estrictamente ético de los ensayos clínicos. En cuanto al consentimiento de los sujetos se planteaba: "el consentimiento claro constituye una salvaguarda imperfecta para el sujeto, y en todos los casos deberá completarse con un examen ético independiente de los proyectos de investigación". Se precisaba que ciertos individuos (niños, disminuidos mentales y personas totalmente ignorantes de los conceptos médicos modernos) eran declarados incapacitados para dar su consentimiento. Con respecto a los países en vías de desarrollo, se recomendaba contar con un jefe respetado de la comunidad para obtener la adhesión de las personas y se condenaban las diversas estrategias de los investigadores para hallar en los países del Tercer Mundo personas que les sirvieran de campo de experimentación. Se exigía la formación de los Comités de Revisión y Ética, formados por profesionales no vinculados con los investigadores del proyecto ni con su institución, quienes estaban encargados de regular deontológicamente las premisas del ensayo y de velar por los derechos y problemas vinculados con los sujetos que intervenían en estos estudios. (24)

La otra línea evolutiva de los códigos posteriores proviene de iniciativas no médicas. En el Informe Belmont (1978) la parte más importante se encuentra en el enunciado de los principios éticos fundamentales de la experimentación: autonomía o respeto por las personas, que implica un tratamiento autónomo de los pacientes y la protección de aquellos que tengan la autonomía disminuida, así como la utilización del consentimiento informado; beneficencia y no maleficencia y la justicia que se refiere a la distribución equitativa de los beneficios y daños-riesgos provocado por la experimentación y el tratamiento diferencial justificado de los individuos como por ejemplo: los criterios de selección de los sujetos que implican la concepción de establecer un experimento bien diseñado que lleve a resultados válidos y beneficios para la sociedad. (18, 23)

La ley Huriet (1988-1989) no fue aceptada por el código civil francés porque abre una brecha para el comercio del cuerpo humano (venta de sangre, de células, de órganos, de "funciones"); al expresar en uno de sus artículos: "En medicina, el cuerpo humano se contempla, además, como un objeto parcelizado... la reivindicación de cada sujeto a la libertad individual absoluta se traduce, para algunos, en el derecho de todo ser humano a disponer de su cuerpo". Como se observa, este planteamiento induce a que toda una población sea "prestada" a participar en la investigación clínica y a ser introducida en el espacio del liberalismo económico. En otro artículo, dicha ley también se refiere a que la participación de sujetos sanos en investigaciones biomédicas sería modestamente "indemnizada" (20 000 francos al año como máximo).(24) Como se puede ver, la ley Huriet se opone a lo expresado en el artículo 19 del Código de Deontología Médica (decreto del 28 de junio de 1979), en el cual se expone que "el empleo en un enfermo de una terapéutica nueva puede contemplarse sólo después de estudios biológicos adecuados, bajo una vigilancia estricta y si esta terapéutica puede representar un interés directo para la persona". Las buenas prácticas clínicas establecen que los pacientes que participan en estudios para evaluar nuevas variantes terapéuticas deben dar su consentimiento de forma voluntaria, libre y sin coacción; una vez que hayan sido informados de los objetivos, beneficios y riesgos de éste, así como de las alternativas terapéuticas existentes, tal como prescriben las normas éticas internacionales. Como se explica en la Guía de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización, conocida por las siglas ICH, un ensayo debe ser iniciado y continuado sólo si los beneficios previstos justifican los riesgos. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participan en el ensayo son los aspectos más importantes que se deben tener en cuenta y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad. (24, 25)

En Cuba, el avance y desarrollo de la industria médico farmacéutica condujo al aumento en el número, magnitud y complejidad de las investigaciones para evaluar las innovaciones en materia de diagnóstico, profilaxis o terapéutica. La producción de elementos biotecnológicos y de alta tecnología, trajo aparejado la creación del Centro para el Control de los Medicamentos en 1989,

encargado de velar y garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que circulan en Cuba, reglamentar los requisitos a cumplir en los ensayos clínicos y establecer el cumplimiento de las “Buenas Prácticas Clínicas” (21,24).

La creación del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, el Instituto de Sueros y Vacunas Carlos J. Finlay, el Centro de Química Farmacéutica y Centro de Inmunología Molecular permitió acumular experiencia en las normas éticas a utilizar. El aumento de fármacos y su puesta en el mercado con la exigencia requerida, condujo en 1991 a la creación del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. (14)

Valoración moral de la experimentación en seres humanos.

El paso de la experiencia del laboratorio o del animal al hombre constituye algo tan decisivo que requiere un discernimiento ético.

Valores a tener en cuenta:

El supremo criterio para discernir sobre la moralidad de un experimento es la consideración del hombre como persona. Toda experimentación que convierta al ser humano en “objeto” no tiene la garantía de autenticidad humana. Únicamente tiene sentido aquella experimentación que acepte y prosiga la dignidad inalienable de la persona.

Respetado el valor absoluto del hombre en cuanto a persona, un experimento no se puede efectuar sin la libre disposición del sujeto sobre sí mismo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el sujeto no puede disponer arbitrariamente de sí mismo. Un interés injustificado del paciente no justifica cualquier investigación o tratamiento.

La dignidad de la persona y el respeto a su libre decisión han de entenderse, no en un contexto individualista, sino dentro de una consideración comunitaria (2, 11, 21,24).

El consentimiento informado.

El consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial. Esto quiere decir que la persona debe tener capacidad legal para dar su consentimiento, debe estar informada de tal forma que le permita ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier otro elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor posterior para obligar o coercer, y debe tener el suficiente conocimiento y comprensión de los elementos para permitirle tomar una decisión correcta.

Este último elemento requiere que antes de aceptar una decisión afirmativa del sujeto sometible al experimento, debe explicársele la naturaleza, duración y propósito del mismo, el método y las formas mediante las cuales se conducirá, todos los inconvenientes y riesgos que pueden presentarse y los efectos sobre la salud o persona que puedan derivarse posiblemente de su participación en el experimento. (26)

Debe reunir por lo menos tres elementos: voluntariedad, información y comprensión. El primero implica una decisión libre de los sujetos para participar en un estudio sin que exista persuasión, manipulación ni coerción. El carácter voluntario resulta vulnerado cuando es solicitado por personas en posición de autoridad o de gran influencia sobre el sujeto de investigación y cuando no se da un tiempo suficiente para la reflexión, consulta o decisión. (26,27)

El deber y la responsabilidad para determinar la calidad del consentimiento recaen sobre el individuo que inicia, dirige, o toma parte del experimento. Es un deber personal y una responsabilidad que no puede ser delegada a otra persona con impunidad.

El precursor de la Ética Médica, doctor Thomas Percival, (1740-1804) nacido en Warrinton, Lancashire, y graduado de medicina en Leydon escribió la obra (Percival's Medical Ethics), que se consideró como la obra fundacional de la Deontología Médica, que fue editada en 1792 como reglamento para el Manchester Royal Infirmary y se publicó en 1805. Esto provocó una viva polémica del ambiente médico de la época.(2) De acuerdo con Montserrat Busquets (28), el consentimiento informado es un proceso que comienza con la relación sanitaria y finaliza con el alta. Desde esta perspectiva la persona

siempre mantiene un nivel de autonomía y competencia. Sólo en casos de urgencia inmediata es muy poco justificable actuar en contra de su voluntad o sin contar con ella, aún persiguiendo su mejor beneficio. La persona siempre participa en el proceso de decisión; por ello el consentimiento no es una finalidad, es decir, no concluye con la obtención de la firma, ni se ciñe sólo a algunos tratamientos y pruebas diagnósticas, sino que engloba los tratamientos médicos, las pruebas diagnósticas, los cuidados de enfermería, el planteamiento del ingreso y del alta hospitalaria. Visto así, la obtención de la firma del documento puede ser el mínimo ético exigible desde la legalidad, pero no puede ser el límite de la información del profesional.

Nuestro Héroe Nacional, José Martí expresó en un discurso pronunciado en Tampa que... "la ley primera de la república fuera el culto de los cubanos a la dignidad plena del hombre..".<sup>3</sup> Este pensamiento martiano precisamente rige en nuestro país y es un requisito ético en la investigación con los seres humanos, ya que le permite elegir al hombre libremente, el prestar sus servicios al desarrollo de la investigación de la ciencia. (26)

Procedimiento del consentimiento informado.

El diálogo permite el flujo de la información, la instauración de la confianza y la negociación hacia una finalidad terapéutica común. Se mantiene sobre la confidencialidad, uno de los pilares éticos de la medicina. (26)

El consentimiento informado debe exponer que: el ensayo supone investigación; el propósito del ensayo, los beneficios esperados; el tratamiento propuesto, los efectos secundarios posibles asociados al tratamiento; los principales tratamientos alternativos con sus efectos secundarios y beneficios, la duración del tratamiento y los procedimientos a seguir en el ensayo, la participación voluntaria del sujeto y su derecho a rechazarla sin penalización o pérdida de los beneficios a los que hubiera tenido de otro modo; toda información es confidencial, el personal con quien contactar para obtener información adicional del ensayo y sobre los derechos del sujeto y prejuicios relacionados con el ensayo, así como el número de pacientes, no sólo debe ganarse su aprobación, sino también se debe ganar su confianza y obtener su

colaboración; ellos deben participar por convicción y un deseo consciente, no por intereses erróneos, beneficios triviales, malentendidos o engaños.

Es importante que todos los participantes en una investigación clínica tengan conciencia y cultura de los principios que se postulan en la Bioética Médica para la búsqueda y obtención del Consentimiento Informado, y además que se familiaricen con las regulaciones y recomendaciones para una buena práctica clínica. (21,22)

El Consentimiento Informado no es sólo la información verbal que se le trasmite a los participantes de una investigación clínica, este lo conforma además, un documento escrito donde se le señalan todos los aspectos o elementos obligados que aseguren el conocimiento en forma real de los riesgos y beneficios que el estudio signifique..(25-27)

La forma de obtener el consentimiento del paciente y las obligaciones de los Comités Institucionales de Revisión han sido detalladamente descritas por la Food and Drug Administration (FDA). El respeto por las personas requiere que los sujetos, en el grado de sus capacidades y nivel intelectual: a) puedan comprender la información que contiene el consentimiento informado; b) tengan tiempo suficiente para analizarla, considerarla o cuestionarla; c) y puedan conocer detalladamente qué procedimientos de investigación serán utilizados con él durante el ensayo, sus beneficios y riesgos, la existencia de otros procedimientos y terapias alternativas en caso de que existieran. El investigador debe cerciorarse que los sujetos han comprendido y asimilado correctamente esa información. Otro aspecto ético de importancia radica en la obligación que tiene el investigador de registrar y comunicar todos los sucesos adversos que se observan en el curso de un ensayo clínico a los comités de revisión y ética y a las autoridades regulatorias responsables del control y registro de los medicamentos. El objetivo de esta medida es asegurar una adecuada valoración de la seguridad que ofrece el nuevo fármaco y a la vez lograr que los pacientes incluidos en la investigación no se hallen sometidos a riesgos mayores que los previstos inicialmente.(10,11)

Ensayos clínicos en el mundo

El desarrollo acelerado de las Industrias Médicofarmacéuticas y biotecnológicas en el mundo en los últimos 20 años, unido a la introducción de novedosas tecnologías de producción y al desarrollo de regulaciones para el registro de medicamentos cada día más exigentes, favoreció la aparición de las Organizaciones de Investigación por Contrato (Contract Research Organizations, CROs) en los años 70.

En la actualidad, las CROs participan de forma parcial o completa en una, varias o todas las etapas de evaluación clínica del nuevo producto que va ser registrado y comercializado. En la década de los 90, las CROs se convierten en proveedores ágiles, eficientes y con experiencia en estos servicios, lo que permite acelerar el desarrollo del mercado farmacéutico mundial debido a la sobrecarga de trabajo relacionada con la evaluación clínica de drogas, equipos médicos, biomateriales, métodos y técnicas de diagnóstico que obtienen las industrias farmacéuticas y biotecnológicas. En la actualidad existen más de 450 instituciones en Estados Unidos y en la Unión Europea. Japón por ser el segundo país en tamaño del mercado farmacéutico, después de los EE.UU., hace poco tiempo ha comenzado a realizar grandes transformaciones en su registro sanitario; en 1994 creó una Asociación de Centros de Investigación por Contrato no sólo para disminuir costos, sino también para garantizar seguridad y calidad en los ensayos clínicos y en los estudios de postmercado. (26)

En Latinoamérica no existen antecedentes de este tipo de organización. Cuba ha sido el único país de la región que ha adoptado la tendencia a utilizar de forma estable una CRO, al crear en 1991 el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), institución que actualmente asume la evaluación clínica de numerosos fármacos, equipos médicos y biomateriales producidos en nuestro país. (24) En 1994 surgen pequeñas compañías privadas, de tipo "consultores", con muy poca estabilidad y sólo en algunos países como México y probablemente, Argentina y Brasil.

Por otra parte; hace algunos años la mayor parte de las investigaciones biomédicas se realizaban en los países desarrollados, por ser éstos los que cuentan con los medios económicos y tecnológicos necesarios. Esta situación ha ido cambiando y actualmente varios de estos países acuden a los países en

vías de desarrollo para llevar a cabo este tipo de estudios, por las siguientes razones:

La realización de sus ensayos clínicos en países en vías de desarrollo se hace mucho menos costosa.

Existen mayores facilidades para eludir las regulaciones éticas de los países desarrollados, pues en muchas naciones del tercer mundo todavía no se han expedido las normas jurídicas que establecen la vigilancia ética de los ensayos clínicos. En algunos lugares sí existen tales normas, pero las personas responsables de asumir la labor de vigilancia no son debidamente identificadas o no tienen la preparación adecuada. (29,30)

Entre las causas que se reportan como negativa a participar en el ensayo están: las que se presentan por problemas religiosos o filosóficos, los que sobrestiman la magnitud de los riesgos, la subestimación de la posibilidad de los beneficios de un ensayo clínico, el desagrado por el médico o el equipo de investigadores o por las facilidades que se le dan, los que consideran que las demandas del protocolo, el tiempo de duración de la investigación y otras obligaciones son excesivas, las que no comprenden la posibilidad de obtener un tratamiento alternativo y las que están influenciadas por la familia o por los amigos y los que creen que las pruebas del ensayo clínico obstaculizan el tratamiento adecuado para su padecimiento. (21,26)

Situación en Cuba en el campo de la salud en relación con el consentimiento informado en los ensayos clínicos:

En nuestro país, el desarrollo científico y la salud del pueblo son unos de los aspectos que mantiene priorizado el Partido y el Estado Socialista. Dentro de los problemas que se le han dado extraordinaria importancia se encuentran: satisfacer las necesidades crecientes de nuestra sociedad, incluida la salud y asegurar el libre y total desarrollo de todos los miembros de la misma. Todo esto hace que los problemas relacionados con la bioética y en particular con el consentimiento libre e informado adquieran en nuestro medio una dimensión especial.

Por tal razón las investigaciones en humanos en el campo de nuestra salud pública tiene, como premisa, dedicar sus conocimientos científicos y sus esfuerzos al mejoramiento de la salud del hombre y buscar las posibles soluciones a los problemas que planteen la aparición de las enfermedades, respetando en estos estudios su libertad de decisión.

Con el desarrollo alcanzado en estos últimos años en el campo de la investigación y la creación de centros dedicados a este fin, los cuales han logrado resultados científicos que han permitido que ya en nuestro país se produzca un número importante de tecnologías y productos médicos para ser aplicados en humanos, se le ha dado una importancia fundamental a la elevación de los niveles de exigencia que rigen, en el ámbito internacional, la conducción de los estudios sobre nuevos medicamentos, equipos médicos y su control ulterior una vez en el mercado.

Jean Vaysser, director de marketing de la División PF de la casa matriz de la firma Bayer a propósito de las celebraciones por los 100 años de relaciones con Cuba, aseguró el interés de su empresa en fortalecer vínculos por el alto nivel de tecnología médica del país y las impresionantes instalaciones para la investigación científica. (24)

Debido a este desarrollo y para controlar la aplicación de las buenas prácticas clínicas se creó en nuestro país el centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) en el año 1989; y posteriormente se creó el Centro de Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM) y como centro asesor para los ensayos clínicos, el Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

Cada uno de ellos, de acuerdo a sus características, han establecido sus normas y regulaciones para la realización de los ensayos clínicos en las instituciones de más alto nivel científico en el país. Dentro de estos un capítulo importante lo constituyen los principios en que se basan las investigaciones clínicas en humanos y se establecen los aspectos relacionados con el consentimiento libre e informado de los sujetos que participan en el mismo. (26)

Se plantean dentro de estos principios: que el derecho de sujeto investigado de salvaguardar su integridad debe ser siempre respetado, deben tomarse todas las precauciones con respecto a la privacidad de los sujetos y minimizar el impacto del estudio sobre la integridad física y mental y sobre la personalidad del mismo, además que cada posible sujeto de la futura investigación debe ser adecuadamente informado de los objetivos, métodos, beneficios anticipados, riesgos potenciales y las molestias que se les causa.

Deben ser informados también, sobre la libertad de abstenerse de participar en el estudio y que es libre de retirar su consentimiento en cualquier momento. Por otra parte el médico debe obtener el formal consentimiento del sujeto preferiblemente por escrito, que al obtener el consentimiento para el proyecto de investigación, se debe tener precaución particular, si el sujeto se encuentra en una relación de dependencia con el médico y el consentimiento no es totalmente libre. (26,28)

En caso de incompetencia legal, el consentimiento puede obtenerse del guardián legal del sujeto que participa en la investigación. Por último, se establece que si algún paciente se rehusa a participar en el ensayo clínico no debe interferir nunca en la relación médico-paciente.

Consideraciones éticas de la distracción osteogénica alveolar.

Preservar el aspecto ético del ensayo clínico es fundamental, ya que en nuestro trabajo el individuo es el fin y nunca un medio, o sea los objetivos están orientados a lograr la satisfacción y calidad de vida del paciente, particularmente en un aspecto tan sensible como es la estética y función bucofacial, que puede verse comprometida por las diferentes afecciones descritas, que causan mutilaciones naturales o postterapéuticas, desde la pérdida de dientes hasta recepciones oncológicas; por lo que es fundamental una adecuada reconstrucción que garantice la incorporación plena del individuo a la sociedad.

Se informará a los sujetos de los beneficios y riesgos individuales a los que se exponen y sobre la eficiencia y seguridad del proceder en estudio y se obtendrá

por escrito su consentimiento a participar en la investigación de forma libre, conciente y voluntaria, sin que una negativa afecte la relación médico – paciente o sus posibilidades de obtener un tratamiento alternativo. La distracción osteogénica alveolar, introducida por Ilizarov (4) basado en 35 años de experiencia, aplicada al esqueleto maxilofacial ha demostrado buenos resultados clínicos y experimentales, con grandes ventajas como buena aceptación por los pacientes, no cicatrices visibles, cuestión altamente valorada por los pacientes, no hay morbilidad de sitio donante, se logra distracción de hueso vital con aporte sanguíneo seguro, hay mínimos problemas de infección, menor resorción comparado con osteoplastias “onlay”, mineralización temprana de nuevo hueso, posibilidad de colocar implantes dentales después de tres meses y además de osteogénesis, histogénesis de tejidos blandos (mucosa, músculos, vasos sanguíneos y nervios) y mínimas desventajas como la posibilidad de parestesias temporales y la necesidad de una segunda intervención, bajo anestesia local para la remoción del distractor.

El dispositivo de distracción en estudio, aunque en fase de evaluación y con diseño propio está confeccionado de acero inoxidable certificado, material biotolerado, empleado en múltiples dispositivos y equipos médicos, y basado en principios y métodos bien conocidos de distracción avalados por serias publicaciones científicas de trabajos de investigación de alta calidad. (3, 5, 7,12). El mismo se validó experimentalmente en perros Beagles, biomodelo animal proporcionado por el CENPALAB según premisas abordadas anteriormente. La información se recogerá en el cuaderno de recogida de datos y será estrictamente confidencial.

El impacto esperado a nivel de la sociedad y los beneficios potenciales derivados del ensayo para las poblaciones portadoras de la enfermedad se basan en que en nuestro país a pesar de los esfuerzos realizados el nivel de desdentamiento se incrementa, con necesidades de prótesis estomatológica que varían de un 53.3 a 67.0% según grupo etáreo y que un tercio de esta población presenta atrofia alveolar total o parcial, este es un problema de salud que se incrementa si se tiene en cuenta que el 14% de la población cubana tiene más de 60 años y que las expectativas de vida aumentan (8). Si tiene

éxito el dispositivo en estudio permitirá, con recursos propios, aumentos significativos del reborde sin grandes cirugías o colocación de materiales aloplásticos, adecuada rehabilitación protésica y mejoría de la calidad de vida de la población desdentada, permitiéndoles un uso mejor y más prolongado de sus prótesis dentales e incorporar al arsenal científico – terapéutico de nuestras instituciones una tecnología de punta como es la distracción osteogénica, que para muchos redefinirá el futuro de la Especialidad.

## **Conclusiones**

Las investigaciones clínicas en seres humanos deben estar reguladas por los principios éticos expuestos en el Código de Nuremberg, Declaración de Helsinki y el Informe Belmont, así como por una sensibilidad médica a los principios éticos.

Debe concederse gran importancia al consentimiento informado del paciente y por ende a su autonomía.

Los proyectos y protocolos de investigación deben avalarse por su rigor científico y se realizarán según la metodología descrita.

El criterio ético fundamental en las investigaciones en seres humanos es estar siempre al servicio del hombre.

La tecnología es un proceso social y por tanto deben tenerse en cuenta los aspectos éticos que contiene.

La distracción ósea del reborde alveolar deficitario representa una técnica eficaz y fiable para conseguir un determinado volumen de masa ósea en una posición predeterminada, sobre la cual insertar implantes osteointegrados y lograr una correcta rehabilitación prostodóntica.

Este trabajo da información y retroalimenta a la propia investigación en el sentido de los estudios sociales de la ciencia y la tecnología.

## **Summary**

An important aspect of the scientific progress is the experiment. Therefore, the medical sciences have to lean on this to incorporate new technologies, diagnostic and therapeutic to the clinical practice; validating their security and effectiveness in animals and human beings. The ethics of the experimentation with human being is not only one of the fundamental areas of bioethics, but also one of the problems that brought about its origin. Some ethical implications and social aspects of the experimentation in human beings are described in this work, particularly while talking about the incorporation of a high technology in the osteogenic distraction in maxillofacial surgery for the reconstruction of defects combined in hard and soft fabrics; the origin and evolution of bioethics are analysed, the regulatory aspects for the realization of clinical rehearsals and their moral valuation, the experimentation types; the world and Cuban reality as for clinical investigation and technology and the informed consent. As a conclusion it is said that the fundamental ethical approach of the investigations in human beings is its disposition to the man's service as a goal and never as a way.

Key words: SCIENCE, TECHNOLOGY AND SOCIETY, OSTEOGENESIS, DISTRACTION.

Recibido: 20/11/04 Aprobado: 17/1/05

### **Referencias bibliográficas.**

- (1) Guerrero JM. Para orientarse en Bioética. Madrid: Ciudad Nueva; 1996
- (2) Lolas F, Quesada A. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Chile: Serie Publicaciones; 2003.
- (3) Gorian AK. Distraction osteogenesis of the craneofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(1): 278-80.
- (4) Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. *Bull Hospital Joint Dis Orthop Inst* 1988; 48:1-5.

- (5) Chin M, Toth BA. Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 45-53.
- (6) García AG, Martín MS, Vila PG, Rey JM. Complications arising in alveolar distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 496-9.
- (7) García AG, Martín MS, Vila PG, Rey JM. A preliminary morphologic classification of the alveolar ridge after distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 563-6.
- (8) Zacca, G, Sosa M, Mojaiber A. Situación de salud de la población cubana. *Rev Cubana Estomatol* 2001; 39(2): 90-110.
- (9) Lolas F. Bioética y medicina. *Acta Bioética* 2002; 8(1):149-54.
- (10) Rovalletti, M.L. La investigación biomédica actual: un cuestionamiento a la sociedad en su conjunto. *Acta Bioética* 2003; IX(1):105-12.
- (11) Mc Carthy JG. The role of distraction osteogenesis in the reconstruction of the mandible in unilateral craniofacial microsomia. *Clin Plast Surg* 1994; 21:625-31.
- (12) Thevenot, X. La bioética. Mensajero. Bilbao 1990.
- (13) Drane JF. Origen y evolución de la bioética en Estados Unidos. *Médico Interamericano*, 1998; 17(6):298-304.
- (14) Correa Soares BE. Aspectos éticos del entendimiento público de la biotecnología. *Acta Bioética* 2003; 9(1):63-8.
- (15) La Farga JL. Derechos de los usuarios. *Institut Borja de Bioética* 1999; 5(18): 1-7
- (16) Prieto Ramírez DM. La globalización: efectos en el cambio del patrón valorativo de la sociedad y la medicina. *Rev Hum Méd* 2002; 2(5).

(17) Aguirre del Busto R, Macías Llanes ME. Una vez más sobre el proceso salud enfermedad. Hacia el pensamiento de la complejidad. Rev Humanidades Médicas 2002; 2(4).

(18) Macías Llanes ME, Saavedra Roche R., Prieto Ramírez DM, Aguirre del Busto R. El estilo de pensamiento y las revoluciones científicas en la medicina. En: Filosofía, Salud Y Sociedad: Editorial Ecimed; 2001.

(19) Macías Llanes ME. Una nueva mirada para el estudio de la ciencia y la tecnología: El enfoque de los estudios sociales. Rev Humanidades Medicas 2002; 2(5).

(20) Acosta Sariego JR. Bioética desde una perspectiva Cubana. La Habana.p.79-88; 1997

(21) Chiu Navarro V, Colás Costa M, Alonso Pardo M, Cossío F. Algunas reflexiones de la bioética en las ciencias médicas. Rev Cubana Educ Med Sup 1999; 13(1): 15-8

(22) Nuñez Jover J. La ciencia y la tecnología como procesos sociales. La Habana: Editorial Félix Varela; 1999.

(23) Baluja Condell I. Bioética en ensayos clínicos, su aplicación actual. Rev Cubana Med Gen Integr 1998; 14(4): 340-6.

(24) Laporte JR. Principios de investigación clínica. Madrid:Zeneca Farma1993:1-4-32-38.

(25) Amaro Chelala JR, González Revuelta ME. El consentimiento informado en la realización de ensayos clínicos. Rev Cubana Med Milit 1998; 27(1):54-61.

(26) Cascais F. La ética de la experimentación con seres humanos. Médico Interamericano 1998; 17(6): 306-12.

(27) Busquets M. El consentimiento informado: Una visión enfermera. Tribuna Abierta del Instituto Borja de Bioética 1998; 4(14):11-5.

(28) Herranz G. De la obtención del consentimiento libre e informado y de la función de los comités de ética de investigación. *Mapfre Med* 1996; 7: 41-6.

(29) Lolas F. Ciencias sociales empíricas y bioética. Reflexiones de circunstancia. *Acta Bioética* 2002; 8(1):47-54.