

La ética de la investigación en seres humanos en debate

Sebastián Lema Spinelli*, Sebastián Toledo Suárez*, María Rosa Carracedo†, Hugo Rodríguez Almada‡

Unidad Académica de Bioética. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay

Resumen

La investigación en seres humanos permite mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades. Sin perjuicio de los beneficios indudables para la humanidad, se debe tener presente que la historia de este tipo de investigación muestra que cada vez que su práctica se separó de la reflexión moral y del control social, se produjeron hechos aberrantes y diversos atropellos a los derechos humanos (antes, durante y después de la Segunda Guerra Mundial). Actualmente se asiste a un vivo debate entre las tendencias favorables a una flexibilización ética, que permita abatir los tiempos y los costos de la experimentación, y las contrarias, que sostienen que es inaceptable permitir un doble estándar ético que convertiría a personas y poblaciones vulnerables en meros medios para el logro de un beneficio para la humanidad o la ciencia. El debate se centra en abrir la puerta o no al uso de placebo en ensayos clínicos controlados cuando existe un tratamiento conocido y en asegurarle o no a los participantes los beneficios de tratamientos sin costo. Hasta el momento, la legislación nacional en la materia (decreto 379/008) ha resistido la tendencia a la flexibilización. Pero el país no escapa al debate global en la materia. La revisión de las normativas éticas es un proceso necesario, producto de la reflexión ética permanente. Sin embargo, esta actualización no debe retroceder en los estándares éticos consensuados, priorizando la protección de los participantes de la investigación sobre cualquier otro interés.

Palabras clave: DISCUSIONES BIOÉTICAS
ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HUMANOS

Keywords: BIOETHICAL ISSUES
ETHICS, RESEARCH
HUMANS

Introducción

Prevenir enfermedades, diagnosticarlas y tratarlas es una necesidad. También lo es intentar validar técnicas que nos permitan realizar estas prácticas. La investigación es una vía que nos permite lograr avances en esos terrenos. Sin embargo, la historia de la investigación en seres humanos ha cursado inconvenientes y situaciones muchas veces alejadas de la búsqueda del beneficio colectivo. Frente a estas situaciones hemos presenciado el surgimiento de consensos, pautas y declaraciones que buscan regular esta actividad.

En los últimos años se ha asistido a un intenso debate en torno a la ética de la investigación en seres humanos y en particular en relación con los consensos internacionales que la regulan. Podemos identificar como punto de inflexión la versión del año 2000 de la Declaración de Helsinki. Esta polémica en torno a aspectos centrales en la ética de la investigación, como son el uso del placebo cuando existe un tratamiento probado, la obligación de brindar beneficios posinvestigación, o la diferenciación entre ensayos terapéuticos y no terapéuticos debe ser tomado en cuenta para la reflexión⁽¹⁾.

* Ayudante de la Unidad Académica de Bioética. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Profesora Adjunta (Int.) de la Unidad Académica de Bioética. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Profesor de la Unidad Académica de Bioética. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Hugo Rodríguez Almada. UAB. Avda. Gral. Flores 2125 CP 11.800. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: hrodriguez@fmed.edu.uy

Recibido: 2/12/13

Aprobado: 23/12/13

Es significativo que la normativa nacional vigente adhiere a la versión 2000 de la Declaración de Helsinki sin tomar en cuenta las revisiones posteriores. Se repasarán los orígenes del marco regulatorio en torno a esta temática, analizando sus flexibilizaciones y adentrándonos en la regulación nacional que oficia de herramienta para asegurar el desarrollo de investigaciones enmarcadas en un ámbito ético que permita desarrollar una actividad fructífera, salvaguardando los derechos de las personas y asumiendo una protección especial sobre aquellas más vulnerables que participen en la misma.

Surgimiento de las pautas éticas y principales normativas

Para comprender la necesidad de que existan pautas éticas reguladoras de la investigación en seres humanos debemos mencionar los sucesos que las inspiraron a lo largo de la historia. Es interesante destacar que la reflexión moral reguladora siempre existió, al igual que la ética del investigador, pero a medida que surgieron distintas transgresiones y abusos hacia los participantes, se fueron estableciendo respuestas en forma de pautas, guías y declaraciones tendientes a normatizar la investigación y consensuar los mínimos estándares éticos. Este ciclo de “transgresión-respuesta normativa” en relación con la investigación con seres humanos aún sigue en vigencia.

El primer intento de establecer pautas éticas básicas en la investigación con seres humanos fueron las directivas del Ministerio de Sanidad del Reich alemán (Richtlinien) relativas a los nuevos tratamientos médicos y la experimentación científica sobre el hombre, establecidas en 1931. Estas normativas no tenían comparación alguna en su época y fueron el primer gran código ético sobre ensayos clínicos⁽²⁾. Durante la Segunda Guerra Mundial este código nunca se aplicó en los campos de concentración y de esta manera fueron cometidos distintos crímenes contra la humanidad, durante investigaciones científicas, efectuados por los médicos nazis (pruebas de supervivencia bajo situaciones de hambre, congelamiento, infecciones provocadas y exposición a gas mostaza, hasta diversas mutilaciones quirúrgicas y actos de esterilización y eugenesia)⁽³⁾.

Ya finalizada la guerra y con la conclusión general de que dichas investigaciones fueron posibles debido a la ausencia de un Estado democrático y al no respeto por la dignidad intrínseca de todo ser humano, se establecieron las primeras normas éticas de carácter universal, el Código de Nüremberg, en 1947. Este intento “normatizador” de la investigación con seres humanos fue la piedra fundacional de la regulación contemporánea, incorporando el consentimiento informado como herramienta protectora de la autonomía individual^(2,3).

En la segunda mitad del siglo XX, la Asociación Médica Mundial (AMM) comenzó a discutir la idea de un documento de posición sobre experimentación humana, estableciéndose en 1954 la Resolución sobre experimentación humana: principios para aquellos en experimentación e investigación. Dicha resolución sería la base para la Declaración de Helsinki establecida durante la 18ª reunión de la AMM, en 1964. Esta declaración pasó a ser entonces la norma internacional de referencia sobre ética de la investigación biomédica que recogió el espíritu del Código de Nüremberg, para perfeccionarlo desde un punto de vista procedimental y sustantivo.

En la posguerra se conocieron múltiples investigaciones biomédicas que no habían cumplido los mínimos estándares morales. Entre ellas el caso de Willowbrook State School, en 1956, donde se estudió la historia natural de la hepatitis A, inoculando deliberadamente el virus a niños con retardo mental; el caso del Jewish Chronic Disease Hospital, en 1963, donde se inyectaron células cancerosas de forma subcutánea a pacientes ancianos⁽⁴⁾; y, por último, el Caso Tuskegee: investigación de 40 años de duración, finalizada en 1972, donde se utilizó a 400 hombres afroamericanos para estudiar la historia natural de la sífilis y sus complicaciones a pesar de que en 1941 ya existía la penicilina como tratamiento disponible^(5,6). Tras la revelación de estos acontecimientos surgieron dos respuestas destacadas: por un lado, en 1975, se realiza la primera revisión de la Declaración de Helsinki introduciendo, como paso fundamental en la investigación, la revisión del protocolo por un comité de ética en investigación (CEI) y, por otro lado, en 1978, la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica de Estados Unidos presenta el Informe Belmont, identificando los tres principios fundamentales a tener en cuenta en las investigaciones en seres humanos (Respeto a la persona, Beneficencia, Justicia).

En 1982, frente a una iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Consejo Internacional de Organizaciones de Ciencias Médicas (CIOMS) se publicó la “Propuesta de pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos”. Estas pautas surgen con el objetivo de establecer el modo en que los principios éticos que guían la conducta de la investigación biomédica, establecidos por la Declaración de Helsinki, puedan ser aplicados de manera efectiva, especialmente en los países en vías de desarrollo, considerando sus circunstancias socioeconómicas, sus leyes y regulaciones, así como sus disposiciones ejecutivas y administrativas, destacando una concepción más amplia de la vulnerabilidad humana.

En las dos últimas décadas del siglo XX se expandió la infección por VIH, lo cual transformó de manera radi-

cal las normativas internacionales en torno a la investigación en seres humanos. En respuesta a las presiones relativas a las exigencias de nuevos tratamientos para combatir dicha infección, la Food and Drug Administration (FDA) flexibilizó en la década de 1990 la regulación de las investigaciones relativas al VIH, fundamentándose en la autorización de procedimientos rápidos y con menos exigencias para investigar fármacos destinados al tratamiento de afecciones que tenían una alta mortalidad. Ante este aumento de los ensayos clínicos caso-control, la cuarta revisión de la Declaración de Helsinki introduce los resguardos principales que se deben tener en el uso de placebos en 1996⁽²⁾.

Otro hecho importante que va a determinar el futuro de las normativas es el impulso que comenzaron a tener las investigaciones financiadas por países o compañías farmacéuticas del primer mundo sobre países en vías de desarrollo utilizando un doble estándar ético para analizar y evaluar la experimentación, coincidiendo con la ratificación de las Normas de Buena Práctica clínica de la Conferencia Internacional sobre armonización de los requerimientos técnicos para el registro de fármacos para su uso en humanos, en la Unión Europea, Japón y Estados Unidos de América. Dichas normas fueron establecidas fundamentalmente para asegurar la calidad científica de la investigación asegurando la validez de los datos clínicos extraídos del estudio. Este es un punto de inflexión que determinó, por un lado, una constante serie de propuestas de revisión de las principales normativas internacionales con el objetivo de flexibilizarlas en distintos aspectos para facilitar la realización de investigaciones y, por otro, el establecimiento de nuevas normativas que intentaban reemplazar a las ya mencionadas por parte de la National Bioethics Advisory Commission (NBAC), en 2001; el Nuffield Council of Bioethics, en 2002, y en 2004 la FDA abandonó la Declaración de Helsinki por las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización. En este contexto es que se revisa en el año 2000, por quinta vez, la Declaración de Helsinki agregando las garantías de continuidad de tratamiento⁽²⁾.

Por último, destacar la sexta revisión de la Declaración de Helsinki en 2008⁽⁷⁾ (recientemente se aprobó la última revisión de dicho documento, en octubre del corriente año, en la 64^a Asamblea General de la AMM) y la revisión de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos de la OMS-CIOMS en 2002.

Flexibilizaciones de las normativas internacionales

Un tema de debate en las últimas décadas se centró en las modificaciones de las declaraciones y los protocolos internacionales que han oficiado de guía para la realiza-

ción de investigaciones en seres humanos, más específicamente en la modificación de los párrafos 29 y 30 de la Declaración de Helsinki (en sus notas de clarificación del año 2002 y 2004, respectivamente) y las modificaciones de las pautas CIOMS (pauta 11 referente al uso del placebo) del año 2002. Estas modificaciones se sustentan en dos situaciones paradigmáticas que han generado a nivel de la comunidad científica internacional posiciones dispares: la aceptación de un doble estándar moral, ejemplificado en la flexibilización de la utilización de placebo en los ensayos clínicos controlados, y el desconocimiento de las obligaciones posinvestigación de los responsables de la investigación con los participantes⁽⁸⁾.

El doble estándar moral en la investigación en seres humanos se resume en la utilización de dos estándares o medidas distintas para evaluar una investigación de acuerdo a la situación socio-económica-cultural del país, determinando que una investigación sea considerada inaceptable en algunos países (fundamentalmente en países desarrollados), pero sin embargo aceptada en otros (fundamentalmente países en vías de desarrollo)⁽³⁾. La gran cantidad de ensayos clínicos enmarcados dentro de investigaciones transnacionales patrocinadas por países desarrollados, llevadas a cabo en países en vías de desarrollo, explica en cierta medida el surgimiento del doble estándar, problemática ya denunciada por Angell, Lurie y Wolfe en 1997, haciendo referencia a las investigaciones sobre tratamiento del VIH^(9,10).

Cuando en una normativa se flexibiliza la utilización del placebo se está aceptando un doble estándar, entendiendo que la fundamentación para realizar un ensayo clínico con dos medicamentos es saber cuál es más efectivo, presenta menos efectos adversos o es mejor tolerado para una patología específica. En este sentido, cuando intentamos demostrar la eficacia superior de un nuevo medicamento, debemos compararlo con el tratamiento *gold standar* para la patología, ya que el verdadero beneficio para la ciencia y la humanidad es encontrar un tratamiento mejor al que existe actualmente. Cuando se permite que el grupo control utilice un placebo argumentando que el mejor tratamiento existente no está disponible en el país o cuando se esgrimen razones metodológicas, lo que se está permitiendo es la realización de investigaciones más baratas y más fáciles de analizar, que no serían aceptadas en el país patrocinador, vulnerando a los participantes de la investigación y desviando los verdaderos objetivos de la investigación clínica^(1,11,12).

Las obligaciones posinvestigación se refieren a las responsabilidades que deben asumir los patrocinadores y/o los investigadores con los participantes luego de finalizada la investigación. Aquí no solo se enmarca la re-

tribución de los daños ocasionados, sino también el garantizar la continuación del tratamiento en todos los participantes en donde esté indicado (independientemente de que hayan recibido o no el medicamento durante la investigación) cuando este ha demostrado ser efectivo. El principio ético del acceso posinvestigación a los beneficios de la investigación surge como una protección para evitar la explotación de los participantes fundamentalmente en el contexto de las investigaciones transnacionales. Si bien no hay un consenso en las guías y normativas internacionales sobre la duración y el alcance de estas obligaciones, parecería inaceptable que cuando una investigación ha demostrado la eficacia de un medicamento, no se asegure la continuidad del tratamiento a los participantes, sumado al hecho de que en muchas ocasiones el Estado no puede asegurar el tratamiento, que por ser nuevo adquiere precios exorbitantes. Hay autores que plantean que los beneficios posinvestigación deben ser obligatorios “mientras los participantes se beneficien de la intervención experimental y no tengan un acceso alternativo a la misma”. Independientemente de la falta de definiciones concretas en las guías internacionales, la flexibilización de la Declaración de Helsinki en el año 2008 (ya aclarada en 2004) y la ausencia de una posición clara al respecto han llevado al rechazo de dichas modificaciones por la red bioética latinoamericana a través de la Declaración de Córdoba en 2008 y la no adhesión por el Estado uruguayo de dicha revisión hasta el momento. Por último, recalcar que “el hecho de que la provisión posinvestigación de intervenciones efectivas a los participantes sea innecesaria en algunas situaciones, no la hace menos obligatoria en los casos en que resulta necesaria”⁽¹⁴⁾.

Legislación nacional: el decreto 379/08

En el año 2005 se comenzó elaborar un proyecto de regulación de la investigación en seres humanos cuya finalidad fue mejorar el marco normativo de dicha actividad en virtud de que la investigación es una práctica extendida en los sistemas de salud nacional e internacional entendida como necesaria para el desarrollo científico en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS). Dicho proyecto fue elaborado por la Comisión Nacional de Bioética y Calidad Integral de Atención a la Salud, dependiente del Ministerio de Salud Pública (MSP), y aprobado por decreto en octubre de 2008.

El documento está basado en la Declaración Universal de Derechos Humanos de la ONU, la Declaración de Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO y en la Declaración de Helsinki de la AMM de 2000, y tiene como objetivo, desde la bioética, el respeto por los derechos humanos, la dignidad e integridad de los sujetos de

investigación en el marco de la Constitución de la República y tratados internacionales ratificados y vigentes.

Está orientado a regular todo tipo de investigación en seres humanos, debiendo todas ellas cumplir con los principios que contiene dicho decreto.

Finalidad, Términos y Disposiciones: en este capítulo se plantean los términos generales de toda investigación en seres humanos. Se asume que el límite a la libertad de investigar es el respeto por los derechos y libertades esenciales reconocidos universalmente de los sujetos de investigación. Otro aspecto a destacar es el reconocimiento de la existencia de sujetos o grupos vulnerables, que define como “aquellas personas o grupos cuya capacidad de autodeterminación se encuentra reducida”, cuya inclusión solo es éticamente aceptable en caso en que las investigaciones no puedan ser realizadas en otros grupos y que redunden en su beneficio.

Aspectos éticos de las investigaciones en seres humanos: refiere a las exigencias éticas y científicas fundamentales en el marco de los derechos humanos. Se establecen todas las condiciones para llevar adelante una investigación que involucre a seres humanos. Destacamos en primer lugar la inclusión de todos los tipos de actividades científicas que van más allá de las terapéuticas (ensayos clínicos) como son las operacionales, ambientales, educacionales, nutricionales, sociológicas, antropológicas, físicas, químicas o biológicas. Asimismo se destaca la necesidad de que las investigaciones tengan relevancia social con ventajas para los sujetos o grupos involucrados. En lo referente a investigaciones que involucren a grupos o comunidades, el respeto por sus hábitos y costumbres, protegiéndolos de la estigmatización, y que generen beneficios para sus miembros.

Consentimiento libre e informado: planteado como respeto a la dignidad humana y a la autonomía de los participantes, donde se explicitan todos los requisitos éticos para el proceso de consentimiento, destacando:

- La protección de sujetos vulnerables con capacidad o libertad reducida.
- La necesidad de consentimiento en las investigaciones epidemiológicas que requieran contacto con individuos involucrados.

Riesgos y beneficios: destacamos dos puntos especialmente sensibles en este ítem: el uso de placebo y los beneficios posinvestigación, que, como señalamos, fueron los puntos que centraron el debate internacionalmente. Al tomar como referencia la versión 2000 de la Declaración de Helsinki, el decreto 379/008 solo admite “el uso de placebo o ningún tratamiento únicamente a las situaciones en que no se dispone de procedimientos preventivos, diagnósticos o terapéuticos probados”.

Asimismo, la comparación de beneficios, riesgos, costos y eficacia deberá realizarse con los “mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados en cada caso”. En lo que respecta a los beneficios posinvestigación establece claramente que los sujetos de investigación al finalizar la misma “deberán tener la certeza de contar con los beneficios derivados de la investigación”.

Ambos aspectos aseguran el respeto de las personas, basados en el principio de justicia, sin concebirlas como un simple medio para alcanzar un fin.

Comité de Ética en Investigación: en términos generales refiere a las características en cuanto a funciones, integración y relación con diferentes instituciones y organismos de los comités de ética en investigación. Se establece la obligación de que todas las investigaciones en seres humanos deberán ser valoradas por un comité de ética en investigación así como la necesidad de su creación en todos los lugares donde se lleven a cabo investigaciones o en su defecto su análisis por otras instituciones.

Sus principales atribuciones son: revisar todos los protocolos que involucren a seres humanos, estudiar posibles modificaciones de los mismos, emitir opinión fundamentada, prohibir o interrumpir investigaciones, crear un sistema de información y seguimiento de los aspectos éticos de las investigaciones. Constituyen órganos consultivos y educativos y trabajan en comunicación con la Comisión Nacional de Ética en Investigación en lo que respecta a investigaciones revisadas así como interrupción y seguimiento de las mismas. Destacamos que para el caso de nuevos medicamentos, vacunas, tests diagnósticos, equipamientos, los mismos deberán ser evaluados por los comités y luego revisados y aprobados por la Comisión Nacional que remitirá su dictamen al MSP. De esta forma se garantiza la protección de los sujetos de investigación a través de un análisis sistematizado e independiente de investigaciones donde los sujetos de investigación se tornan más vulnerables.

Comisión Nacional de Ética en Investigación: constituye una instancia consultiva, educativa y normativa, vinculada a la Dirección General de la Salud del MSP. Tiene como objetivos principales: estimular la creación de CEI, dictamen único en ensayos multicéntricos que lo requieran, promover normas en el campo de la ética de las investigaciones, valorar, juzgar y sancionar infracciones a la normativa, instancia final de apelación a pedido de partes interesadas, prohibir o interrumpir investigaciones, informar y asesorar al MSP en ética de investigación, divulgar normas y acreditar comités junto al MSP, entre otras.

Tal como lo hemos expuesto, este breve y acotado análisis intenta destacar los aspectos más importantes en lo referente a las garantías de protección de los sujetos de investigación en nuestro marco normativo vigente, en el cual el respeto por la dignidad humana se vuelve una obligación moral y su razón principal.

Conclusión

Se debe resaltar la necesidad de desarrollar investigación científica como herramienta crucial para mejorar la calidad de vida de nuestra población y alcanzar un estado de salud óptimo.

La historia de la investigación en seres humanos nos enseña que es necesario encuadrarla en un marco de reflexión ética que permita asegurar el respeto por los derechos de los sujetos de investigación. Esta consideración es esencial ya que existe una cierta tendencia mundial a la flexibilización ética utilitarista como forma de eliminar “trabas” al desarrollo de la investigación. Hasta el momento la normativa de nuestro país no ha reflejado dichos retrocesos.

La revisión de las normativas éticas es un proceso necesario, producto de la reflexión ética permanente. Sin embargo, esta actualización no debe retroceder en los estándares éticos consensuados, priorizando la protección de los participantes de la investigación sobre otros intereses.

Abstract

Research involving human beings enables improvement of diagnosis and treatment of diseases. Without prejudice of its doubtless benefits for humanity, we need to bear in mind that historically, this kind of research proved that every time it moved away from moral reflection and social control, aberrant facts took place and several human rights were ran over (before, during and after World War II). Today, we witness the ongoing debate between trends that favor an increased ethical flexibility that allows better times and costs of research, and the opposite trends that believe a double ethical standard resulting in vulnerable people and populations being mere means for the accomplishment of benefits for humanity or science is unacceptable. The debate focuses on whether or not to open the door to the use of placebo in controlled clinical trials when there is a well known treatment, and whether or not to ensure participants are guaranteed the benefits of treatment for free. Until now, the relevant legal provisions in force (Decree 379/008) have endured the trend to increase flexibility.

However, our country cannot ignore the global debate on this issue.

Ethical regulations need to be revised through an ongoing ethical reflection. Notwithstanding this process, this update must not give up agreed ethical standards that prioritize the protection of participants in research over any other interest.

Resumo

A pesquisa em seres humanos permite melhorar o diagnóstico e o tratamento das doenças. Sem perder de vista os óbvios benefícios para a humanidade, é importante lembrar que cada vez que sua realização se afastou da reflexão moral e do controle social foram observadas práticas aberrantes e os direitos humanos não foram respeitados (antes, durante e depois da Segunda Guerra Mundial). Atualmente se observa o debate entre os grupos favoráveis a flexibilização da ética, que permitiria reduzir os tempos e os custos das experiências e os grupos contrários que afirmam que é inaceitável permitir um padrão ético duplo que faria que as pessoas e populações vulneráveis se transformassem em um meio para alcançar benefícios para a humanidade e a ciência. O ponto central do debate é autorizar ou não o uso de placebo em estudos clínicos controlados quando existe tratamento conhecido e garantir ou não, aos participantes, os benefícios de tratamentos sem custo. Até agora a legislação nacional (decreto 379/008) vem resistindo à tendência a flexibilização. Mas o país não escapa do debate global sobre o tema. A revisão das normas éticas é um processo necessário, resultado da reflexão ética permanente.

No entanto, esta atualização não deve voltar atrás nos padrões éticos aprovados por consenso, dando prioridade aos participantes das pesquisas sobre qualquer outro interesse.

Bibliografía

1. **Kottow M.** Conflictos en ética de investigación con seres humanos. *Cad Saúde Pública* 2005; 21(3): 862-9.
2. **Tealdi JC.** Historia y significado de las normas éticas internacionales sobre investigaciones biomédicas. In: Keyeux G,

- Penschaszadeh V, Saada A, coords. *Ética de la Investigación en seres humanos y políticas de salud pública*. Bogotá: Instituto de Genética. Universidad Nacional de Colombia, 2006:33-62.
3. **Pressel DM.** Nuremberg and Tuskegee: lessons for contemporary American medicine. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(12):1216-25.
 4. **Beecher HK.** Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966; 274(24):1354-60.
 5. **Thomas SB, Quinn SC.** The Tuskegee Syphilis Study, 1932 to 1972: implications for HIV education and AIDS risk education programs in the black community. *Am J Public Health* 1991; 81(11):1498-505.
 6. **França Tarragó O, Anón F, García C, Grauert R, Núñez J, Wodwooz O, et al.** Ética en la investigación clínica: una propuesta para prestarle la debida atención. *Red Méd Urug* 1988; 14(3):192-201.
 7. **Consejo Editorial.** La Declaración de Helsinki en debate. *Rev Méd Urug* 2008; 24(2):67-8.
 8. **Garrafa V, Lorenzo C.** Helsinki 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados. *Rev Assoc Méd Bras* 2009; 55(5):514-8.
 9. **Angell M.** The ethics of clinical research in the Third World. *N Engl J Med* 1997; 337(12):847-9.
 10. **Lurie P, Wolfe SM.** Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337(12):853-6.
 11. **Macklin R.** Ética de la investigación internacional: el problema de la justicia hacia los países menos desarrollados. *Acta Bioeth* 2004; 10(1):27-37.
 12. **Lie RK, Emanuel E, Grady C, Wendler D.** The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. *J Med Ethics* 2004; 30(2):190-3.
 13. **Mastroleo I.** Acceso post investigación obligatorio para los participantes de las investigaciones biomédicas: la discusión en torno al párrafo 30 de la Declaración de Helsinki. *Cuad Trab Centro Investig Éticas - Univ Nac Lanús* 2009; 11:27-43.
 14. **Zong Z.** Should post-trial provision of beneficial experimental interventions be mandatory in developing countries? *J Med Ethics* 2008; 34(3):188-92.