

DECLARACION DE HELSINKI SUS VICISITUDES EN LOS ULTIMOS CINCO AÑOS

EZEQUIEL KLIMOVSKY, PATRICIA SAIDON, LUIS NUDELMAN, INES BIGNONE

*Comisión Evaluadora de Ensayos Clínicos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
(A.N.M.A.T.), Buenos Aires*

Resumen La Declaración de Helsinki es uno de los referentes centrales en cuanto a las normas éticas que guían la investigación clínica. A lo largo de su existencia fue modificada en diversas ocasiones, la última de ellas en octubre de 2000. El objetivo del trabajo es realizar una revisión de las discusiones que llevaron a esta última modificación y los debates suscitados a partir de la misma y que todavía continúan, fundamentalmente en relación al uso del placebo en los protocolos de investigación clínica farmacológica. Se realizó una revisión de los artículos más destacados y de las opiniones de los participantes en las discusiones que han sido publicadas acerca de este tema en los últimos cinco años. Se reseñan las argumentaciones de los científicos a favor y en contra del uso del placebo. Consideramos que es difícil hallar respuestas simples para los interrogantes que el uso del placebo en los ensayos clínicos nos plantea, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo, y que la Declaración de Helsinki continúa constituyendo una guía de ideal ético al cual todos los involucrados en la investigación clínica deberíamos intentar acercarnos.

Palabras clave: Declaración de Helsinki, ética, investigación clínica, placebo

Abstract *Declaration of Helsinki. Its vicissitudes during the last five years.* The Declaration of Helsinki is one of the major ethical guidelines for conducting clinical research. Along its existence it has been modified on diverse occasions, the latest one in October 2000. The objective of this article is to carry out a revision of the discussions that were taken up at this latest modification and the debates raised since its promulgation which still continue, fundamentally in relation to the use of placebo in pharmacological clinical investigation. This includes a revision of the most outstanding articles and of the opinions of the participants in the discussions that have been published in the last five years. The scientists' arguments in favor or against the use of placebo are pointed out. We consider that it is difficult to find simple answers to the questions raised by the use of placebo in clinical trials both in developed countries and in countries under development and that the Declaration of Helsinki continues to constitute a guide of ethical ideal which all those involved in clinical research should try to take into consideration.

Keywords: Declaration of Helsinki, ethics, clinical research, placebo

La Declaración de Helsinki fue proclamada por la Asamblea de la Asociación Médica Mundial (AMM) en el año 1964 constituyendo un intento global para establecer estándares de protección para las personas que participan en investigaciones. Su desarrollo llevó más de 10 años desde que en la 8ª Asamblea de la AMM realizada en Roma se adoptó una primera resolución titulada "Principios para los que participan de investigación y experimentación"¹. A través de los años se convirtió en una de las piedras angulares de los principios éticos que deben regir la investigación clínica, junto a otros códigos referi-

dos al mismo tema como el Código de Nüremberg de 1947² y las Recomendaciones del CIOMS (*Council for International Organizations for Medical Sciences*) promulgadas en 1982³. Por ello las Guías de Buenas Prácticas de Investigación Clínica adoptadas por la Reunión Internacional de Armonización en 1996⁴ para unificar los criterios de calidad y ética de la investigación en EEUU, Japón y la Unión Europea aceptan la Declaración de Helsinki como el origen de los principios para garantizar que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos incluidos en investigaciones sean protegidos. Asimismo, estas recomendaciones requieren que cada investigador que participe de protocolos de investigación clínica farmacológica firme una nota de compromiso en la cual adhiere a los principios éticos de la Declaración.

A lo largo de sus 37 años de historia la Declaración de Helsinki fue modificada mínimamente en cuatro oportu-

Recibido: 25-X-2001

Acceptado: 31-I-2002

Dirección Postal: Dr. Ezequiel Klimovsky, Sarmiento 4508, 1197 Buenos Aires, Argentina
Tel/Fax: (54-11) 4861-9853

e-mail: eze Klim@anmat.gov.ar

tunidades (1975, 1983, 1989 y 1996). Sin embargo en los últimos años se ha producido un debate considerable⁵⁻⁶ acerca de la necesidad de su revisión. Los debates se han centrado en tres puntos: la distinción entre investigación terapéutica y no terapéutica, el estándar de tratamiento para los pacientes incluidos en investigaciones y el uso del placebo en los ensayos. Estos últimos temas han suscitado comentarios que recientemente trascendieron del ámbito académico para ser tratados en los medios de difusión masivos⁷⁻¹⁰.

El objetivo de la presente comunicación es reseñar las discusiones producidas, su resolución en la modificación final adoptada en la Asamblea Médica Mundial de octubre de 2000 y las controversias que continuaron posteriormente. Entre los temas debatidos nos centramos en el uso del placebo, especialmente en la investigación clínica en países pobres.

Los trabajos cuestionados

Los estudios con administración de placebo al grupo control fueron esporádicamente cuestionados en diversas publicaciones en las últimas décadas¹¹⁻¹³. A inicios de los 90 varios trabajos retomaron dichos cuestionamientos alegando que pese a la existencia de fármacos efectivos disponibles para tratar distintas patologías (artritis reumatoidea, depresión, emesis, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva) los ensayos clínicos seguían incorporando un grupo control que recibía placebo¹⁴⁻¹⁷. La reacción general de los investigadores y el público fue mayor ante el uso del placebo en protocolos de investigación diseñados para prevenir la transmisión materno - fetal del HIV realizados en países subdesarrollados.

En el año 1994 fue publicada la primera intervención efectiva para reducir la transmisión perinatal del HIV¹⁸. Esta intervención consistía en la administración a la embarazada seropositiva de zidovudina (AZT) por vía oral desde el segundo trimestre del embarazo junto con su administración por vía endovenosa durante el parto, y al neonato por vía oral durante seis semanas asociado a la suspensión de la lactancia. Dicho régimen conocido como ACTG 076 redujo la incidencia de infección neonatal en dos tercios (de 25% en el grupo sin tratamiento a 8%). El ensayo fue suspendido tras un análisis intermedio debido a la magnitud de la diferencia observada y desde ese momento este esquema se convirtió en el tratamiento estándar de la embarazada HIV positiva.

Lurie y Wolfe publicaron en 1997¹⁹, en base a documentos de los Centros de Control de Enfermedades (CDC) que, a pesar de esto, *a posteriori* de 1994 18 ensayos clínicos habían sido iniciados para evaluar diferentes estrategias de prevención de la transmisión perinatal del HIV (AZT en esquemas más cortos o sim-

ples, vitamina A y sus derivados, lavados vaginales intraparto, etc.). En quince de estos ensayos el grupo control recibiría placebo. Todos estos ensayos se realizaban en países en desarrollo (Costa de Marfil, Uganda, Tanzania, etc.) y los autores destacan que en los dos ensayos en desarrollo en EE.UU. el grupo control recibía el esquema ACTG 076.

El conflicto con la Declaración de Helsinki

El punto I.5 de la Versión modificada en 1996 de la Declaración sostiene que el interés del sujeto debe siempre prevalecer por sobre el interés de la ciencia y la sociedad. El punto III.4 expresa que en investigación en humanos el interés de la ciencia nunca debería prevalecer sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar de los sujetos.

Asimismo, en los puntos II.2 y II.3 expresa que en la investigación clínica "se debe sopesar todo nuevo método en comparación con las ventajas de los mejores métodos de diagnóstico y terapéuticos usados en ese momento" y "deberá aplicarse a todos los pacientes –incluidos los del grupo o grupos de control si los hubiera– el método diagnóstico o terapéutico de mayor eficacia comprobada. Esto no excluye el uso del placebo en estudios donde no existe método de diagnóstico o terapéutico"

El punto central en discusión en los estudios señalados es cuáles son considerados "los mejores métodos diagnósticos y terapéuticos" usados. ¿Son los mejores métodos existentes en el mundo o son los mejores métodos disponibles en el lugar en que se realiza la investigación? En países con pocos recursos económicos, en los que los pacientes no tienen ningún acceso a prácticas médicas onerosas o tratamientos caros (como el tratamiento probado por el ACTG 076) y no reciben habitualmente estos tratamientos, ¿es el placebo el estándar de tratamiento con el cual se deben comparar las nuevas estrategias terapéuticas? Y si los resultados benefician a la población del país donde se llevan a cabo, ¿es lícito no brindar un tratamiento efectivo a los pacientes que participan en un ensayo, al cuál igualmente no accederían de no realizarse la investigación?

Las propuestas de cambio

El debate suscitado por la publicación de estos trabajos produjo una serie de discusiones acerca de la necesidad de actualizar la Declaración para adecuarla a los conflictos actuales en la investigación. En noviembre de 1997 la delegación de la American Medical Association introdujo en la Asamblea General de la AMM de Hamburgo una propuesta para revisar la Declaración. A consecuencia de esta propuesta la AMM estableció un

grupo de trabajo que tras 18 meses realizó una serie de sugerencias de modificación y la sometió al Comité de Ética Médica²⁰.

En abril de 1999 se realizó en Santiago de Chile la Reunión del Consejo de la AMM. Antes de dicha reunión fue distribuido el borrador de una propuesta de modificaciones a la Declaración de Helsinki. Posteriormente a la presentación de este texto, la AMM destinó un período de un año para revisarlo, presentó en la página web (www.wma.net) una versión de la Declaración dividida en párrafos –alentando la presentación de comentarios y propuestas de cambio concretas por parte de los profesionales de todo el mundo– y designó un grupo de trabajo para coordinar la tarea. Finalmente se propuso adoptar las modificaciones consensuadas en la 52ª Asamblea General a realizarse en octubre del 2000 en Edimburgo, Escocia²¹.

El documento distribuido en la Reunión de Santiago de Chile proponía diversos cambios. Con relación al Consentimiento Informado eximía de su uso ante ensayos que involucren riesgos leves o cuando los procedimientos sean de uso cotidiano en la práctica médica. En los casos en que existiere dependencia del sujeto hacia el investigador, reemplazaba la recomendación de que el Consentimiento “debería” ser obtenido por un profesional independiente de la investigación por la frase “sería preferible”. De alguna manera, estas modificaciones implicaban un relajamiento en los requisitos recomendados por la Declaración.

En relación con el uso del placebo, el borrador proponía reemplazar la frase “deberá aplicarse a todos los pacientes –incluidos los del grupo o grupos de control si los hubiera– el método diagnóstico o terapéutico de mayor eficacia comprobada”, por la siguiente: “se debe asegurar que a el/la paciente no le será negado el acceso a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos o terapéuticos que de otra manera pudieren estar disponibles para él/ella”. La frase “Esto no excluye el uso del placebo en estudios donde no existe método de diagnóstico o terapéutico” sería reemplazada por “Esto no excluye el uso del placebo o grupos control sin tratamiento si esto estuviere justificado en un protocolo de investigación ético y científico”. También se proponía agregar la siguiente afirmación “Cuando el resultado a medir no sea muerte o discapacidad, controles con placebo o sin tratamiento pueden ser justificados en base a su eficiencia”.

El Dr. Levine, de la Universidad de Yale, defendió las modificaciones propuestas²². Expresaba que existen ensayos en los que la posibilidad de eventos graves es altamente improbable por la suspensión de un tratamiento efectivo, como por ejemplo con nuevos analgésicos o antihistamínicos. Según este autor, en estos casos, a pesar de lo que recomienda la Declaración, no se presentaría controversia y existiría consenso en aceptar el

uso de placebos, ya que los efectos perjudiciales son sintomáticos y se pueden revertir fácilmente. Incluso ante la posibilidad remota de daños permanentes o severos, como en la evaluación de nuevos fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión leve, se aceptaría el grupo control sin tratamiento. Las justificaciones a estas situaciones serían dos. Por un lado, un criterio de eficiencia, ya que los estudios con placebo son más baratos y rápidos que los que usan para comparación con droga activa. Asimismo, desde el punto de vista metodológico, comparar dos drogas puede mostrar que una de ellas es mejor que la otra, pero sin comparación con placebo podría significar simplemente que ninguna de las dos es efectiva. Por otro lado, desde un punto de vista estrictamente ético, involucra el respeto a la autonomía del paciente (uno de los fundamentos de la bioética) que consiente en participar del estudio y asumir ciertos riesgos en pos de lograr avances en el tratamiento de la enfermedad que él mismo está padeciendo. A su vez, la mayor rapidez en la obtención de los resultados permite que los productos estudiados puedan ser aprobados y la población enferma que los requiere pueda acceder a ellos más rápidamente. Estos argumentos son similares a los que utiliza la *Food and Drug Administration* (FDA) para recomendar los ensayos con placebo antes de aprobar nuevas drogas²³⁻²⁴. Otro beneficio de la utilización del placebo es que permite una evaluación más exacta de los efectos adversos²⁵.

En cuanto a la necesidad de brindar el mejor tratamiento existente, Levine justifica la interpretación de referirlo al mejor tratamiento disponible en el país en que se desarrolla el ensayo. Para ello, se basa en las recomendaciones éticas del CIOMS referidas a que la investigación en países no desarrollados debe responder a las necesidades locales y que se debería asegurar que los productos probados en estos ensayos estén razonablemente disponibles para el país huésped de la investigación. Asegura que comparar los nuevos tratamientos con los mejores disponibles en los países industrializados no ayudaría a responder las preguntas que los países pobres necesitan. En el caso de los cursos cortos de AZT estudiados en los ensayos cuestionados, la pregunta útil para los países en desarrollo sería ¿es este tratamiento mejor que nada? y no si es mejor que el esquema 076. De manera similar, otros argumentan que en estas situaciones los estudios con placebo serían éticos porque no “incrementan el riesgo”. Esto se debe a que el tratamiento estándar en esos países era no recibir la medicación comparativa. Por lo tanto, de cualquier manera los pacientes reclutados no recibirían la droga, ya sea que ingresaran o no al protocolo. Finalmente, se podría argüir que la utilidad futura para las poblaciones de hallar tratamientos más baratos para prevenir la transmisión materno-fetal del HIV debería prevalecer por sobre las consideraciones acerca de la posibilidad de contagio de unos pocos neonatos en el ensayo

clínico. Los Dres Varmus y Satcher de los Institutos Nacionales de Salud y los CDC respectivamente, adhirieron a esta postura. Asimismo agregaron que el uso de ensayos con placebo es beneficioso en estos casos porque posibilita una respuesta definitiva sobre aspectos de la seguridad y el valor de la intervención, en el contexto en que el tratamiento en estudio va a ser utilizado. Agregan que sin respuestas claras y firmes sobre los beneficios de una intervención, los países no podrían justificar apropiadamente y evaluar con seguridad la factibilidad de ofrecer a sus poblaciones esta intervención²⁶.

El Dr. Brennan, de la Universidad de Harvard respondió a algunos de estos argumentos²⁷. Enfatizó que, en la investigación, más importante que las consideraciones de utilidad y eficiencia es el compromiso con el paciente involucrado, y que si se permite el ingreso del utilitarismo en una relación que debe ser guiada por el altruismo y la virtud, el peligro de la injusticia será mucho mayor.

Lurie y Wolfe, en nota enviada a la AMM aclararon sus objeciones a las modificaciones²⁸. La eximición del Consentimiento en situaciones de riesgo "leve" fue considerada peligrosa porque dejaría sin definir este término, y libra el criterio de leve a la determinación del investigador, quien podría subestimar los riesgos que el ensayo implica para el paciente. El agregado "*que de otra manera pudieren estar disponibles para él/ella*" en relación con el mejor tratamiento disponible, es catalogado como el más insidioso asalto a los derechos de los participantes en investigación. Siguiendo la misma línea de pensamiento, no sólo se podría aplicar este criterio para realizar ensayos en los países en desarrollo sino que finalmente podría justificar el reclutamiento de pacientes pobres de los países desarrollados, con el mismo criterio de "igual ellos no tienen acceso a estos tratamientos". Finalmente, en relación con el uso del placebo consideran que debería ser permitido en situaciones de patología leve, no porque el resultado no sea muerte o discapacidad sino en base a que el concepto relevante debe ser la probabilidad de que un particular desenlace adverso ocurra. Si la patología es leve pero el ensayo es largo y la probabilidad de un desenlace perjudicial aumenta, no estaría justificado el uso del placebo.

Concretamente expresan que, de aceptarse la nueva versión, se establecería un doble estándar en el cual los damnificados serían las personas pobres de los países en desarrollo. Estos sujetos recibirán una atención que no recibirían los ricos del mismo país o los habitantes de los países desarrollados, aun en situaciones en las cuales los patrocinadores de la investigación sean gobiernos de países ricos o empresas farmacéuticas, y aunque existieran tratamientos de bajo costo disponibles. De igual modo, enfatizan que la extensión del uso del placebo incluso en situaciones en las que existen intervenciones efectivas, traerá efectos perjudiciales a los participantes en los estudios tanto en los países

industrializados como en los países subdesarrollados. Una línea argumental similar es utilizada por Rothman y Michels, de las Universidades de Boston y Harvard. Ellos discuten desde un punto de vista metodológico la necesidad de administrar placebo al grupo control pero enfatizan que, aunque científicamente fuera correcto el diseño de un estudio con uso de placebo, de cualquier manera significaría anteponer la ciencia a las consideraciones éticas²⁹.

La nueva versión

En la Asamblea de Edimburgo finalmente fue adoptada una nueva versión de la Declaración. Las modificaciones más sobresalientes según nuestro entender son las siguientes:

1. Se tiene en cuenta a las poblaciones en las cuales se realizan las investigaciones, en defensa de los países en desarrollo y de los vulnerables. En el punto 19 se afirma "La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza podrá beneficiarse de los resultados" y en el punto 24 "Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento o menor de edad... estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces".
2. Se enfatiza la necesidad de comparar los procedimientos nuevos con los mejores métodos probados y no se amplía el uso del placebo. En el punto 29 expresa: "Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos... actuales. Esto no excluye el uso del placebo o ningún tratamiento en estudios para los que no se dispone de procedimientos... probados".
3. Se incluyó la consideración acerca de los sujetos que participan en investigaciones una vez que los ensayos finalicen. El punto 30 reza "Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos... probados identificados por el estudio".
4. El investigador debe presentar al comité de ética independiente la información sobre financiamiento, patrocinadores, posibles conflictos de interés e incentivos para los sujetos (punto 13).
5. El participante en la investigación debe ser informado acerca de las fuentes de financiamiento y de posibles conflictos de interés, y el investigador debe asegurarse que el individuo comprendió la información brindada en el Consentimiento Informado (punto 22).

Otras modificaciones fueron la desaparición de la distinción entre investigación clínica e investigación biomédica no clínica y que se deben publicar tanto los resultados positivos como los negativos de las investigaciones y, de no publicarse, estos últimos deben estar a disposición del público.

El debate continúa

A pesar de que la decisión de modificar y reforzar los principios éticos de la Declaración intentaban cerrar de alguna manera la controversia, el debate continúa. Aunque la reacción general de los investigadores ante la revisión fue positiva, la regla sobre el uso del placebo continúa siendo discutida. Por un lado, se ha dicho que las modificaciones señaladas constituyen la más fuerte señal que la Asociación Médica Mundial podía enviar a las compañías farmacéuticas y a las organizaciones de investigación acerca de que las poblaciones ricas no deben explotar a las poblaciones pobres³⁰. Igualmente, se ha solicitado que estas modificaciones estimulen una revisión de las políticas actuales de la FDA que requiere el uso del placebo para la aprobación de drogas aún en situaciones en las que ya hay mejores tratamientos disponibles³¹. Por otro lado, muchos pensadores en este campo han sugerido que la modificación es demasiado restrictiva en relación al placebo, que puede inhibir la realización de nuevas investigaciones y que la revisión es contraria a diversas regulaciones nacionales que son más liberales en el uso del placebo. Los Dres. Shapiro y Meslin, de la Comisión Nacional Asesora en Bioética de los EE.UU., han expresado su opinión diciendo que en principio los ensayos con administración de placebo al grupo control, existiendo drogas efectivas ya probadas, no sería éticamente aceptable. Sin embargo, permitirían estos estudios si se cumplen tres condiciones: la patología en estudio no amenaza la vida, el protocolo fue aprobado tanto en EE.UU. como en el país en que se desarrolle la investigación y el único diseño útil desde el punto de vista del país huésped requiere una intervención menos efectiva en el grupo control. Asimismo, consideran que la afirmación de la Declaración revisada en este tema es demasiado rígida³². Emanuel y Miller, de los Institutos Nacionales de Salud, proponen una visión a la que definen como "intermedia" según la cual los estudios con placebo deberían ser permitidos sólo si se cumplen tres condiciones: hay importantes razones metodológicas que los justifican, se ha llevado a cabo una evaluación ética estricta para prevenir daños serios y se minimizaron los riesgos asociados con la administración del placebo³³.

Tampoco ha existido uniformidad de criterios entre las agencias regulatorias. La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) ha decla-

rado que en muchos casos el uso juicioso del placebo continúa siendo esencial para demostrar el valor de nuevos fármacos y por lo tanto, proveyendo las condiciones que aseguren que la naturaleza ética de los ensayos controlados con placebo ha sido entendida y aplicada, la disponibilidad de este tipo de estudios continúa siendo una necesidad para satisfacer los requerimientos de la salud pública³⁴. El Departamento de Salud de los EE.UU. (DHHS) reconoce el valor de la Declaración pero puntualiza que ésta tiene limitados alcances y no puede abarcar el amplio espectro de los ensayos clínicos en todo el mundo. Por ello considera que el grupo control apropiado debe ser establecido para cada protocolo específico³⁵. El Dr. Temple, Director de la Oficina de Evaluación de Drogas de la FDA, ha declarado que las modificaciones introducidas son ética y científicamente incorrectas y que deberán considerarse si la Declaración de Helsinki continúa siendo el estándar ético (en investigación) para el mundo³⁶. En Canadá se ha iniciado una evaluación conjunta entre la agencia regulatoria de medicamentos y los Institutos Canadienses de Investigación en Salud para desarrollar una política conjunta sobre el uso de placebos³⁷.

Estas disidencias ocasionaron que, mientras algunos ensayos clínicos fueron discontinuados por no cumplir con las recomendaciones de la Declaración modificada, en otros casos las modificaciones fueron totalmente ignoradas. Por ello la Asamblea Médica Mundial organizó una reunión en Pretoria, los días 27 y 28 de marzo de 2001 para discutir la interpretación e implementación de la nueva versión³⁸.

En relación con la persistencia de las controversias, en la reunión de la AMM realizada en Francia en el mes de mayo el Dr. Delon Human, Secretario General de la AMM, ha declarado que "aunque la Declaración dice que los placebos deben ser usados cuando no hay tratamiento estándar probado, en algunos países algunas excepciones son permitidas" y que la AMM "está ansiosa por asegurar que ninguna investigación éticamente buena es restringida mientras que al mismo tiempo no se desea comprometer los principios éticos de la profesión médica"³⁹.

Por ello se designó un grupo de trabajo para continuar estudiando el tema del uso del placebo en los ensayos clínicos. Este grupo inició una amplia consulta con representantes de todos los actores de la investigación clínica farmacológica durante el mes de setiembre y continuará en los próximos meses⁴⁰⁻⁴¹.

Conclusiones

La revisión realizada demuestra que es difícil hallar respuestas simples para los interrogantes que el uso del placebo en los ensayos clínicos –tanto en países desa-

rollados como en países en desarrollo— nos plantea. Mientras tanto, haciendo propias las palabras del Dr. Delon Human y de la Dra. Nancy Dickei de la AMM, consideramos que la Declaración de Helsinki no es un manual de procedimientos sino que representa un conjunto de principios, una guía de ideal ético al cual todos los involucrados en la investigación clínica (investigadores, patrocinadores, comités de ética y autoridades regulatorias) deberíamos tomar como referencia para intentar acercarnos.

Bibliografía

1. Fluss SS. How the Declaration of Helsinki developed. *GCP Journal* 1999; 6(6):18-22
2. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nüremberg Code. *N Engl J Med* 1997;337:1436-40.
3. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Ginebra 1993
4. International Conference of Harmonization topic E6. Guideline for Good Clinical Practice. Step 5. Consolidated Guideline, 1996.
5. Zion D, Gillam L y Loff B. The Declaration of Helsinki, CIOMS and the ethics of research on vulnerable populations. *Nat Med* 2000; 6: 615-7.
6. Emanuel EJ, Wendler D y Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000; 283: 2701-11.
7. Flaherty MP, Struck D. Life by luck of the draw. *The Washington Post* 2000 Dec 22 A01.
8. Piotto A. La justicia investiga más casos de muertes dudosas en el Hospital Naval. *Clarín* 31 diciembre 2000.
9. EE.UU. Quieren usar a bebés pobres de Latinoamérica para experimentos. *Clarín* 24 febrero 2001.
10. Pérez AL. A fondo: Es grave creer que hay temas científicos en los que no debemos pensar. Entrevista a F. Luna. *Clarín* 5 agosto 2001.
11. Hill AB. Medical ethics and controlled trials. *BMJ* 1963; 1: 1043-9.
12. Lasagna L. Placebos and controlled trials under attack. *Eur J Clin Pharmacol* 1979 ;15:373-4
13. Feinstein AR. Should placebo controlled trials be abolished?. *Eur J Clin Pharmacol* 1980 ;17:1-4
14. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl. J Med* 1994; 331: 394-8.
15. Aspinall RL, Goodman NW. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *BMJ* 1995; 311: 844-6.
16. Rothman KJ. Placebo mania. *BMJ* 1996; 313: 3-4.
17. Collier J. Confusion over use of placebo in clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 821-2.
18. Connor EM, Sperling RS, Gelber R y col. Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
19. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the Immunodeficiency Virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 853-6.
20. Crawling FP. Revising the Declaration of Helsinki? New challenges to the ethics of clinical trials. *GCP Journal* 1999; 6: 17-9.
21. Human D. A debate on international research ethics: the role of the World Medical Association. *GCP Journal* 1999; 6: 22-4.
22. Levine RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999; 341: 531-4.
23. Temple R y Ellenberg SS. Placebo controlled trials and active control trials in the evaluation of new treatment. I: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133: 455-63.
24. Ellenberg SS y Temple R. Placebo controlled trials and active control trials in the evaluation of new treatment. II: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000; 133: 464-70.
25. Lyons DJ. Use and abuse of placebo in clinical trials. *Drug Inf J* 1999; 33: 261-4.
26. Varmus H, Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. *N Engl J Med* 1997; 337: 1003-5.
27. Brennan TA. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki - Will they weaken the ethical principles underlying human research? *N Engl J Med* 1999; 341: 527-31.
28. Lurie P, Wolfe SM. Disponible en www.citizen.org/HRG/PUBLICATIONS/1477.htm
29. Rothman KJ, Michels KB, Baum M. For and against. Declaration of Helsinki should be strengthened. *BMJ* 2000; 321: 442-5.
30. Christie B. Doctors revise Declaration of Helsinki. *BMJ* 2000; 321: 913.
31. Ramsay S. World Medical Association strengthens Declaration of Helsinki. *Lancet* 2000; 356: 1389.
32. Shapiro HT y Meslin EM. Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries. *N Eng J Med* 2001; 345:139-41.
33. Emanuel EJ y Miller FG. The ethics of placebo controlled trials – a middle ground. *N Eng J Med* 2001; 345: 915-9.
34. EMEA/17424/01. EMEA/CPMP position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised declaration of Helsinki. Londres, 28 junio 2001.
35. Koski G y Nightingale SL. Research involving human subjects in developing countries. *N Eng J Med* 2001; 345: 136-8.
36. Vastag B. Helsinki Discord? A controversial Declaration. *JAMA* 2000 284; 2983.
37. Huston P y Peterson R. Withholding proven treatment in clinical research. *N Eng J Med* 2001; 345: 912-4.
38. Human D. Why the WMA decided to revise the Declaration of Helsinki. Conferencia "The revised Declaration of Helsinki: interpreting and implementing ethical principles in biomedical research". Pretoria, 27-28 marzo 2001.
39. Ferriman A. WMA agrees to refine changes to Declaration of Helsinki. *BMJ* 2001; 322: 1142.
40. WMA Newsletters, Junio 2001 Further reflection on the revised Declaration of Helsinki. Disponible en www.wma.net/publications/wmanewsletters.html/
41. WMA Newsletters, Setiembre 2001. Disponible en www.wma.net/publications/wmanewsletters.html/