

El uso de placebos en estudios clínicos y comunitarios: consideraciones éticas

The ethics of employing placebos in clinical and community research

Dr. Miguel Kottow L.¹

Resumen

El uso médico de placebos ha mostrado que no son sustancias inactivas, lo cual también es válido cuando se emplean en investigaciones clínicas. Dado sus efectos imprevisibles y variados, los placebos no pueden considerarse comparadores neutros frente a la droga en estudio, siendo preferidos por razones estratégicas –bajo costo, comparaciones fáciles–. No contribuyendo al rigor de los estudios, los placebos carecen de justificación ética ya que ponen a los probandos del grupo control en situación de orfandad terapéutica al no recibir el tratamiento de rutina que tenían o debían tener, además de no permitirles beneficiar del agente en estudio.

Los estudios epidemiológicos, muchas veces “randomizados” con grupo control, se validan por su atingencia a los problemas y necesidades de la comunidad, por lo tanto se espera que sean de beneficio directo para la población, lo cual significa que sería una falencia ética marginar a la mitad de los afectados cuando son asignados a un grupo control.

Los diversos estatutos que regulan la bioética de la investigación son tolerantes de los placebos, habiendo sido redactados o influidos por los mismos investigadores que favorecen su empleo. Es función indelegable de los Comités de Bioética en Investigación que, en aras de la protección de probandos, velen por restringir el uso de placebos a situaciones calificadamente excepcionales.

Palabras clave: Declaración de Helsinki, ética de investigación, placebos.

Abstract

Placebos in clinical use show both subjective and provable objective effects. In research, placebos also retain a fair amount of activity, causing unpredictable and unreliable effects. Therefore, when used as comparators with a new drug, they should not be considered as inactive controls. If placebos are unreliable comparators, they have no further justification beyond serving as inexpensive agents that are simpler to both handle and compare than active therapies. Nevertheless, if they lack scientific justification, placebos should not be employed because all subjects falling in the control group will become therapeutic orphans, since patients under routine medication will be at risk of not receiving necessary treatment, at least for the duration of the trial.

Studies in the area of public health, especially in epidemiology, are often encouraged to employ the randomized control technique, which includes using placebos in the control arm. Community based research is expected to be pertinent and beneficial to the host site, therefore inactive control arms will deny numerous subjects the benefit supposedly sought by the research.

Placebos are tolerated by major research guidelines, in spite of heavy opposition by those bioethicists that believe them to put research subjects at unjustified risks. Local Bioethics Research Committees should protect research subjects by only accepting placebo protocols under exceptionally justified conditions.

Key words: Declaration of Helsinki, placebos, research ethics.

Recibido el 18 de abril 2009. Aceptado el 28 de mayo de 2009.

1 Médico. Profesor Titular UCH y UDP. Coordinador Unidad de Bioética y Pensamiento Médico. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Diego Portales. Docente Escuela Salud Pública UCH. Correspondencia a: mkottow@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La investigación biomédica, tanto clínica como epidemiológica, es materia que interesa a la salud pública en cuanto su norte es instaurar, modificar o perfeccionar esquemas terapéuticos e influir en variables epidemiológicas de manera que trasciendan en políticas públicas. En nuestro país se promulgó en 2006 la Ley 20.120 para regular las investigaciones en seres humanos, encargando al Ministerio de Salud la implementación de un Reglamento apropiado, cuyas pautas han de centrarse en el ya considerable y elaborado, pero aún muy discutido, discurso de la ética en investigación. Cualquiera sea, finalmente, el articulado de este Reglamento, habrá una reestructuración importante en la formación, la composición y las tareas de los Comités de Bioética en Investigación, haciendo imperioso que el discurso de la bioética en relación a estudios biomédicos con seres humanos se active desde una perspectiva preocupada de los intereses y las necesidades nacionales, así como del cuidado y la protección de la ciudadanía.

Hace al menos 40 años que la bioética tiene injerencia en la evaluación ética de protocolos de investigación clínica con seres vivos; lenta, en cambio, ha sido su incorporación en la ponderación de protocolos de epidemiología y programas en salud pública. Toda investigación biomédica tiene efectos sobre la población, haciendo necesaria la promulgación de leyes y normativas para asegurar la protección de probandos y comunidades. Es imprescindible, y se ha vuelto obligatoria, la presentación de todo protocolo de estudio con seres humanos, sea biomédico o de ciencias sociales, a la evaluación y revisión de un Comité de Bioética en Investigación, debidamente acreditado (1, 2).

El desarrollo de Declaraciones (Helsinki 1964-2008), Pautas (CIOMS) y Recomendaciones (Nuffield), cuyo objetivo fundamental ha de ser la protección de las personas reclutadas en las diversas fases de los estudios clínicos, ha tenido dos efectos poco deseables que obligan a seguir cultivando una acuciosa reflexión sobre la materia. Por una parte, se desencadenó una acerba polémica que ha decantado en la propuesta de instaurar un doble estándar de ética en investigación: uno "aspiracional" o máximo para países del Primer Mundo, y otro "pragmático" o contextual para países de desarrollo rezagado (3). Esto significa que los protocolos

pueden aplicar estrategias como el uso de placebos en países huésped en circunstancias que en las naciones patrocinadoras ello sería desaconsejado. Obviamente, esta dispar exigencia ética no es aceptable para los países afectados y debe ser desincentivada con una sólida argumentación. El segundo aspecto preocupante consiste en que los científicos se han empeñado en reconocer una ética de la investigación, por la cual se sienten debidamente responsables, pero a costa de desatender la ética clínica que dejan en manos de los médicos tratantes. Estos investigadores sostienen que los pacientes reclutados para un estudio dejan de estar al amparo de la ética clínica, que debe ser diferenciada de, y remplazada por, la ética de investigación que corresponde a su estatus de probandos (4, 5).

En el conjunto de polémicas así suscitadas, destaca la discusión por la legitimidad de utilizar placebos en investigaciones clínicas, un tema que debe ser retomado por cuanto tiene efectos tanto sobre el cuidado médico de los pacientes-probandos, como sobre posibles riesgos y consecuencias terapéuticas para la comunidad. En consecuencia, es prioritario abordar el tema de los placebos a fin de lograr un consenso nacional en esta materia y resistir la tentación de adoptar argumentos o acuerdos provenientes de otras latitudes culturales.

Estrategias de investigación con placebos

Es preciso distinguir los placebos que se prescribe en clínica a objeto de otorgar algún beneficio terapéutico cuando la medicina carece de tratamientos efectivos, a diferencia de su empleo en investigación donde la intención es evitar toda acción del placebo al asignarlo a los probandos del grupo control. En el primer caso se busca un "efecto placebo", en el segundo que sea una sustancia inerte.

La prescripción de placebos en medicina clínica, aunque controvertida, ha sido propuesta en apoyo de un "encuentro terapéutico más efectivo", utilizándose cuando no existe o no se dispone de un tratamiento específico y el médico estima, de buena fe, que la prescripción tendrá un efecto benéfico aunque inespecífico. Esta práctica quedaría terapéuticamente justificada porque un 30 a 35% de pacientes que reciben placebos muestran reacciones subjetivas positivas así como efectos objetivables en estudios neurofisiológicos y de imaginación. Reconocido

que el placebo tiene algún efecto, aunque variable y mal entendido, hay estudios que le restan valor e incidencia a las respuestas psicológicas de quienes reciben un placebo, en tanto otros consideran que los efectos son muy impredecibles pero en absoluto despreciables (6, 7). De cualquier modo, la clínica confirma que los placebos invariablemente tienen una serie de efectos conocidos como "efecto placebo" y por lo tanto no son sustancias inertes.

En investigaciones biomédicas se recurre a los placebos como un control supuestamente inactivo, a pesar que también aquí se describe reacciones impredecibles del todo comparables a lo que ocurre en clínica, incluso sosteniéndose que hay efectos que dependen de la mera presencia de los investigadores y del contexto experimental, reacciones que son inespecíficas pero de las cuales las sustancias presuntamente inertes no estarían excluidas. De manera que los placebos, no siendo inactivos ni predecibles, no fundamentarían la pureza del método científico como argumentan muchos investigadores. Por lo demás, este afán de limpidez metodológica que constituye la llamada validación interna de un estudio se contraponen a la validación externa que permite la extrapolación de los resultados obtenidos en la cohorte estudiada hacia el universo de eventuales usuarios del medicamento investigado. Mientras más rigurosos y uniformes los criterios de selección de los probandos, menos coinciden con el mundo variopinto al cual está dirigida la investigación. De hecho, quienes argumentan a favor de los placebos para asegurar una cuidadosa validación interna, deben aceptar que sus estudios desatienden la validación externa al realizarlos en países subdesarrollados donde los probandos difieren substancialmente de la población que en la nación patrocinadora consumirá lo investigado.

No es, por lo tanto, efectivo que el placebo sea el comparador científicamente más apropiado, puesto que no es una sustancia inactiva. El carácter puramente estratégico de la argumentación en pro del uso de placebos se muestra en el hecho que "en los EE.UU. es característico no utilizar placebos como controles en estudios que comparan tratamientos, sino de aplicar la mejor alternativa terapéutica disponible" (8, pág. 164). La defensa de placebos es para justificarlos en países menos desarrollados, pues en los propios son mal vistos. La cita contiene un error, por cuanto el comparador éticamente

apropiado no es lo disponible sino lo mejor existente. En naciones pobres lo disponible puede ser tan mínimo que justificaría el uso de sustancias inertes, como algunos investigadores y bioeticistas han sostenido repetidas veces (9, 10). Lo atractivo de las sustancias llamadas placebo es que son de bajo costo y favorecen a la sustancia en estudio que, frente a tratamientos reconocidos, podría resultar equivalente o solo marginalmente mejor. No sin razón fue dicho que "la manera más favorable de mejorar los resultados es omitiendo los controles" (11, pág. 8).

Si el uso de placebos más bien reduce el rigor científico de una investigación y está, además, inserto en estudios clínicos randomizados que a su vez han sido motivo de análisis y crítica, será legítimo concluir que la investigación científica con placebos tiene problemas de método y, cuando a un protocolo se le imputa imperfecciones metodológicas, ello tiene por consecuencia una deficiencia ética.

El placebo entre la ética de investigación y la ética clínica

Aun si las falencias éticas en la estrategia científica del uso de placebos no fuesen consideradas, hay problemas éticos más inmediatos a nivel de los probandos reclutados. Tratándose de estudios clínicos, generalmente de Fase III, los probandos son pacientes que verán interrumpidos sus tratamientos vigentes, además de tener un 50% de probabilidades de ser seleccionados al grupo control, con lo cual por la duración del estudio serán huérfanos terapéuticos. Aunque se les informe que no tendrán beneficio terapéutico, se estima que hasta un 70% de probandos reclutados desarrollan expectativas de mejoría, en lo que se ha denominado la falacia terapéutica (12). Quienes reciban la droga activa en estudio posiblemente verán cumplidas sus expectativas, en tanto que los del grupo control tendrán reacciones impredecibles, inespecíficas y no terapéuticas, viéndose frustrados y decepcionados porque su médico tratante los haya incitado a participar. Desde la ética médica, hay aquí una franca violación del principio hipocrático *primum non nocere*, en la bioética contemporánea conocido como el principio de la no maleficencia, según ha sido insistentemente señalado por una serie de autores (13).

En una variante que exacerba aún más la desprotección terapéutica del probando, es preciso mencionar las técnicas de *wash out* o blanqueo, en que al paciente le es suspendida su medicación actual a fin de que ingrese al estudio libre de toda influencia farmacológica. En ocasiones, el *wash out* se hace en forma encubierta con la estrategia del ciego o enmascarado simple, es decir, al probando se le cambia su medicación por una píldora supuestamente inactiva de manera que crea estar continuando con su terapia, aunque el investigador bien sabe que no es así (14). El paciente que se convierte en probando queda clínicamente desprotegido, además de engañado. Durante el período del *wash out*, el desconocimiento del engaño afecta al 100% de los probandos y, una vez ingresados al estudio, a la mitad que configurará el grupo control. "Estos diversos aspectos del diseño de un estudio tienen por objeto asegurar su validez científica; llevan en sí riesgos para los probandos sin que haya expectativas de beneficios terapéuticos." (5, pág. 22)

Los investigadores argumentan que la ética clínica que resguarda al paciente es sobrepasada por la ética de la investigación, siendo "inherente a la investigación clínica una tensión entre el rigor de la ciencia y la protección de probandos contra daños." (5, pág. 21). Desde una visión médica, se vislumbra un debilitamiento de la ética del encuentro médico-paciente, frente al cual debiera exigirse que la protección del estudio se agregue, y no suplante, a la ética clínica. Los médicos tratantes han de recordar que al derivar pacientes hacia investigaciones clínicas, están descuidando su deber de protección y violando el requerimiento de la Declaración de Helsinki donde queda claramente expresado en la Introducción, punto 3, que "El médico tiene el deber de promover y proteger la salud de pacientes, incluso de aquellos que se integran en investigación médica." El punto 31 vuelve a insistir en el deber del médico tratante, sea o no también el investigador, de no desatender los cuidados clínicos de pacientes que son incorporados a estudios, cautelando que su participación no afecte "negativamente su salud" (15). Tanto el uso de placebos en pacientes que requieren medicación activa, como la desafortunada táctica de algunos patrocinadores e investigadores de contemplar un pago al médico por cada paciente que deriva, no merecerían siquiera ser comentados si no fuese que la ya tan precaria relación de confianza en el encuentro clínico se ve aún más mellada por prácticas donde los beneficios

materiales opacan el deber de protección y cuidado del médico frente a los enfermos.

El placebo y las comunidades

El mejor modo de abordar este tema es recurriendo a un caso real, muy discutido en la literatura. Partiendo del hecho que el 25% de los nacidos a mujeres VIH (+) son también seropositivos, se buscó un tratamiento eficaz contra esta transmisión vertical, que finalmente fue el protocolo 076, un esquema terapéutico mediante el cual baja el contagio a un 8%. Dada la carestía del tratamiento, un grupo de investigadores se abocó a buscar un tratamiento menos oneroso aunque fuese también menos efectivo. La estrategia utilizada fue comparar con placebos diversas formulas de sub-dosificación que pudiesen ser más eficientes que el control inactivo. En este diseño, ninguna mujer recibiría la dosis óptima y la tasa de transmisión del grupo sería bastante mayor que el mínimo. El estudio se llevó a cabo en países cuya pobreza haría inaccesible el tratamiento sub-óptimo, cuyo costo aún quedaría muy por encima de lo disponible, de modo que estas investigaciones no cumplirían con el requerimiento ético de beneficiar a la comunidad huésped. No hay ninguna razón para suponer que el estudio desde abajo, donde se compara dosis incompletas con placebos, daría resultados más decisivos que un análisis desde arriba con el tratamiento comprobadamente óptimo. El estudio con placebos condena al nacimiento de un 25% de niños con SIDA en el grupo control, una estrategia que viola las tareas protectoras de la salud pública (16). Éticamente correcta habría sido la comparación desde arriba, con lo cual se aseguraría una buena protección para quienes recibiesen el tratamiento completo, y una protección variable a explorar con las dosificaciones menores.

En recientes lustros se viene perfilando una ética de investigación anclada en comunidades que son objeto de estudio -genéticos-, o donde el protocolo requiere reclutar un número importante de probandos. En ambos casos, se considera que la comunidad ha de participar en las decisiones referentes a la investigación planeada, en especial porque los resultados del estudio tendrán importancia para toda la comunidad que, como huésped del estudio, tiene derecho a participar en eventuales beneficios que se produzcan (17). Si bien los individuos pueden ingresar a estudios no terapéuticos movidos por

un compromiso altruista, no es pensable que la comunidad comprometa a sus miembros en investigaciones que no tendrán beneficios comunes o que podrían resultar lesivos para todos, como ocurre en la comercialización no acordada de bases de datos. Si se trata de un estudio terapéutico con expectativas favorables, por ejemplo el ensayo de una vacuna o la terapia para una enfermedad endémica, será responsabilidad de la comunidad que todos sus miembros previsiblemente tengan acceso al agente en estudio, evitando el uso masivo de placebos y la desprotección terapéutica que ello implica.

Los miembros de la comunidad están siendo explotados cuando se arriesgan a participar en un estudio que no les reportará beneficio alguno porque está diseñado para explorar una terapia que se utilizará en latitudes más solventes y con otro perfil epidemiológico. Lo anterior tiene por consecuencia que los estudios poblacionales debieran por definición ser pertinentes a las necesidades y los problemas de la población, por lo cual todo ensayo que busque identificar causalidades o proponer soluciones a problemas comunitarios no debiera excluir a la mitad de los probandos sometiéndolos al azar de caer en el grupo control con placebos. Estudios de vacunas o de tratamientos profilácticos en determinados grupos poblacionales donde el grupo control recibe placebos, han sido realizados en diversos países de África, dando motivo a consideraciones éticas condenatorias o al menos precautorias (18, 19, 20).

Uno de los principales alicientes en países pobres es que las personas carentes de atención médica ven la posibilidad de recibir terapia si ingresan a una investigación. Si el estudio persiste en la estrategia del grupo control con placebos, condenará a la mitad de los probandos a ver frustradas sus expectativas. En naciones que son demasiado insolventes para sostener un servicio médico, la posibilidad de hacer uso de investigaciones para al menos cubrir los requerimientos terapéuticos de algunos de los pacientes necesitados se verá decepcionada por la insistencia en el empleo de una estrategia con placebos que ni científica ni éticamente se justifica.

La situación estatutaria de placebos e investigación

Las primeras versiones de la Declaración de Helsinki desde 1964, daban escasa atención al tema de los

placebos. Desempolvando un symposium sobre estudios clínicos randomizados, realizado en el National Institute of Health en 1975, se observa una tendencia aún incipiente y muy discutida por usar grupos de control, contemplando una variedad de otras formas de evaluar la intervención médica en estudio: usar dos grupos con diversa medicación, hacer un análisis histórico, emplear estrategias multicéntricas, o utilizar placebos. El distinguido jefe de un departamento universitario pregunta "¿Se justifica llevar a cabo un tratamiento experimental en pacientes asignados al grupo activo, y por otro lado no dárselo a los pacientes asignados al grupo control? Todo investigador debe buscar la respuesta en su conciencia" (11, pág. 28). ¿Cuánto más penetrante es la pregunta si el grupo control sólo recibe un placebo!

Helsinki 2000 fue precedida de acerbas discusiones en torno a tres puntos, uno de los cuales era "el uso de placebos en investigaciones biomédicas". La posición que quería condenar los placebos como no éticos fue exitosamente silenciada, lo cual dio origen a que en la Declaración de 2000 fueran fijadas en un *addendum* al párrafo 29 tres condiciones para legitimar el uso de placebos, recurriendo a una redacción lo suficientemente imprecisa para satisfacer a sus defensores: cuando no existe tratamiento para la enfermedad en estudio; cuando se investiga una condición "de importancia menor"; y cuando sea necesario emplearlos por razones "apremiantes" y acordes con una "metodología científica" correcta. En la reformulación que incorpora estos anexos al articulado de la Declaración (Seúl 2008), no aparece la indicación "en estudios de menor importancia". El uso de placebos cuando no hay terapia es obvio e inobjetable, pero no debiera usarse placebos si la novedad terapéutica es muy promisoriosa y su aplicación urgentemente necesaria. Lo apremiante no debiera justificar el uso de placebos, sino que, al contrario, una situación de emergencia más bien proscribiera su empleo. En cuanto al correcto cumplimiento de la metodología científica, no debiera ser argumento valedero porque el placebo nunca es un comparador óptimo cuando existe una terapia probada contra la cual ha de cotejarse cualquier innovación terapéutica.

No es del caso entrar en críticas *ad hominem*, pero tampoco debe quedar oculto que quienes redactaron las recientes enmiendas a la Declaración de Helsinki son precisamente los científicos que han establecido una

ética de investigación más benevolente con los intereses de patrocinadores e investigadores, que preocupada de la necesidad de proteger a los probandos. Son estos mismos estudiosos quienes participan en la redacción de otros estatutos, no siendo de extrañar que la redacción de las Pautas Internacionales de CIOMS (2002) sea, en lo referente a placebos, prácticamente idéntica a la formulación final de Helsinki. No debe quedar desatendido, además, que quienes lograron enmendar la Declaración de Helsinki a favor del uso de placebos en investigación, son los mismos que declaran en la literatura bioética que este instrumento de la Asociación Médica Mundial es débil y de ninguno modo vinculante (21).

CONCLUSIÓN

El único argumento que podría justificar el empleo de placebos en el grupo control de estudios clínicos "randomizados", es su presunta utilidad como comparador neutro frente al agente en estudio. Sin embargo, al tener efectos tanto subjetivos como neurofisiológicos confirmados, pero variables e impredecibles, el placebo no puede considerarse una sustancia inerte. El costo de esta supuesta depuración del método científico es aumentar los riesgos y la desprotección de probandos que, por ser pacientes, se encuentran en situación desmedrada y son susceptibles de sufrir efectos secundarios negativos si caen en el grupo control.

Los Comités de Bioética en Investigación, cuya tarea principal es velar por la protección de los probandos, sólo cuentan como marco de referencia con las normas internacionales, que lamentablemente han sufrido erosiones importantes en su compromiso de proteger a los pacientes por sobre otras consideraciones. Esos Comités han sufrido un desamparo adicional desde que la poderosa FDA, que regula gran parte de la actividad científica biomédica, ha decidido "archivar la declaración", señalando en Octubre de 2008 que los protocolos sometidos a su evaluación no requieren comprometerse con la Declaración de Helsinki (22, 23).

Estos efectos indeseados se multiplican en estudios que comprometen a comunidades, y es tarea de la salud pública velar por una política de investigación que no sólo sea pertinente a las necesidades del país, sino que además cumpla con las exigencias de la ética de investigación, no exponiendo a los probandos a riesgos innecesarios. La

preocupación por el bienestar sanitario de los ciudadanos incluye velar porque sus cuidados médicos no queden desatendidos al ser reclutados para estudios clínicos y, en ese sentido, clínicos y epidemiólogos debieran mirar con suspicacia las iniciativas de investigación que usan placebos que aumentan los riesgos y desprotegen a los probandos.

Las Declaraciones internacionales son instrumentos de gran importancia para las disposiciones legales y éticas de los países del Tercer Mundo, pero su función de orientación sobre todo para Comités de Bioética en Investigación no debe desviar la atención de deliberar sobre estos documentos a la luz de intereses y realidades culturales locales. En materia de placebos, la protección de los probandos no debiera permitir su uso salvo cuando no desplazan alguna terapia reconocida. Los Comités de Bioética en investigación harán bien en cuestionar todo protocolo que proponga la aplicación de placebos, restringiendo su uso a las escasas instancias en que emplear sustancias inertes no sea dañino para los probandos.

Referencias

1. Kottow M. (ed.): *Marco normativo en ética de la investigación científica con seres vivos*. Santiago, CONICYT, 2007.
2. Lira E. (ed.): *Bioética en investigación en ciencias sociales*. Santiago, CONICYT, 2008.
3. Macklin R. *Double standard in medical research in developing countries*. Cambridge UK, Cambridge University Press 2004.
4. Levine R.J. *Clarifying the concepts of research ethics*. *Hastings Cent Rep* 1979; 9: 21-26.
5. Miller F.G., Brody, H. *A critique of clinical equipoise*. *Hastings Cent Rep* 2003; 33(3):19-28.
6. Barret B., Muller D., Rakel D., Rabago D., Marchand L., Scheder J. *Placebo, meaning and Health*. *Persp Biol Med* 2006; 49(2): 178-198.
7. Bertisch S.M. et al. *The impact of psychological factors on placebo responses in a randomized controlled trial comparing sham device to dummy pill*. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2009; 15(1): 14-19.
8. Baron J. *Against Bioethics*, Cambridge: The MIT Press 2006.
9. Grady Ch. *Science in the service of healing*. *Hastings Cent Rep* 1998; 28: 34-38.
10. Levine C. *Placebos and HIV: Lessons learned*. *Hastings Cent Rep* 1998; 28: 43-48

11. Ederer F. *The randomized controlled clinical trial*. Bethesda, National Institute of Health 1975.
12. Appelbaum P.S., Roth L.H., Lidz C.W., Benson P, Winslade, W. *False hopes and best data: Consent to research and the therapeutic misconception*. *Hastings Cent Rep*, 1987; 7(2): 20-24.
13. Rothman DJ. *Strangers at the bedside*. n.c., Basic Books 1991.
14. Evans H.M. *Should patients be allowed to veto their participation in clinical research?* *J Med Ethics* 2004; 30(2): 198-203
15. *Declaración de Helsinki* <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>. Accesado April 6, 2009
16. Lurie P, Wolfe S.M. *Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries*. *NEJM* 1997; 331 (Sept. 18), 853-856.
17. Gbadegesin S, Wendler D. *Protecting communities in health research from exploitation*. *Bioethics* 2006; 20(5): 248-253.
18. Angell M. *The ethics of clinical research in the Third World*. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 847-849.
19. Emanuel E.J, Wendler D, Killen J, Grady, C. *What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmark of ethical research*. *J Infectious Diseases* 2004; 189: 930-937.
20. Dickert N, Sugarman S. *Ethical goals of community consultation in research*. *Am J. Public Health* 2005; 95: 1123-1127.
21. Macklin R. *After Helsinki: unresolved issues in international research*. *Kennedy Inst Ethics J* 2001; 11:17-36.
22. Editorial. *Trials on trial*. *Nature* 2008; 453: 427-418.
23. Kimmelman J, Weijer Ch., Meslin E.M. *Helsinki discords: FDA, ethics, and international drug trials*. *The Lancet* 2009; 373: 13-14.