

Bioética e investigación en un mundo globalizado, ¿es aplicable por igual en todos los países? Parte 1

Bioethics and research in a global world, is equally applicable in all countries? Part 1

Dr. Juan Marques¹ MD, FACC, FESC

¹Maestría en Medicina Farmacéutica, Sección de Cardiología Experimental, Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela. Caracas-RB de Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Desde la lejana antigüedad Hipócrates ya reconoció la importancia de los derechos y seguridad del paciente ⁽¹⁾, pero no fue hasta 1957 cuando Claude Bernard ⁽²⁾ los enuncia en el contexto de la terapia experimental.

Después de los terribles experimentos en seres humanos que ocurrieron durante la Segunda Guerra Mundial, en Alemania, así como en otros países, se aprobaron diferentes Declaraciones el Código de Nuremberg ⁽³⁾, el reporte Belmont ⁽⁴⁾ y Código de Helsinki ⁽⁵⁾, guías de CIOMS ⁽⁶⁾, buscando un

marco ético que pudiera proteger los derechos y la dignidad de los sujetos de investigación.

El Código de Nuremberg ⁽³⁾ coloca como prioridad el consentimiento informado, el cual deberá ser voluntario, personal, no delegable y no influenciado, pudiendo el paciente retirarse del estudio en cualquier momento que desee. El Código de Helsinki introduce el concepto de los comités de ética en la investigación, el de investigación terapéutica y no-terapéutica, insistiendo en la aplicación del método científico ⁽³⁾. Todos estos principios y códigos se plantean como soluciones “universales”, siendo las guías de CIOMS las primera en mostrar preocupación sobre la investigación en los países en desarrollo, no para duplicar los principios, sino para sugerir como estos principios deben ser aplicados (ver puntos 14 al 32 de CIOMS) ^(6,7). La aplicación global de las declaraciones ha sido difícil en especial, cuando se consideran las diferencias en religión, realidades locales, antecedentes y diversidad cultural. En países en desarrollo donde la disponibilidad de alimento, agua y otros recursos esenciales es crítica, existe una lógica dificultad para comprender la manera en la cual se aplican los principios éticos en

CORRESPONDENCIA

Dr. Juan Marques
Cardiología Experimental, Instituto de Medicina Tropical,
Universidad Central de Venezuela
Email: Juan.alberto.marques@gmail.com
Fax : +58-212-273.22.37 +58-414-130.89.41
Tel: +58-212-273.22.04

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES

Declara no tener conflicto de intereses

Recibido en: enero 03, 2011
Aceptado en: febrero 08, 2011

países donde las personas no necesitan pensar acerca de cómo sobrevivir cada día. La investigación es un área con implicaciones éticas muy importantes; por lo tanto, el respeto por la dignidad y los derechos humanos debe tener prioridad sobre el interés de la ciencia. Las interrogantes son: ¿Cómo respetamos la dignidad y los derechos humanos de los sujetos de investigación en los países en desarrollo? ¿Debemos aplicar las actuales Declaraciones de la misma manera en que son aplicadas en los países desarrollados, o debemos adaptarlas a las realidades del Tercer Mundo? Los investigadores en los países del Tercer Mundo necesitan respetar la dignidad humana y los derechos de los sujetos de investigación, y asegurar que los principios éticos sean aplicados de manera correcta en investigación clínica, no solamente para estudios clínicos internacionales sino también para estudios locales que puedan estar relacionados con problemas médicos locales, tales como la enfermedad de Chagas, la malaria, la leishmaniasis, la oncocercosis, entre otras. El desafío radica en crear las condiciones necesarias para garantizar que esos principios puedan ser cumplidos. Adicional a los beneficios para el sistema de salud relacionados con el uso de nuevas terapias, la implementación de estudios clínicos en países en vías de desarrollo permite la transferencia tecnológica y aumentar la experiencia de los médicos investigadores⁽⁸⁾.

Recientemente múltiples debates internacionales han tenido su foco en la investigación en países en desarrollo con la finalidad de proveer al paciente de beneficios justos (Conferencia de aspectos éticos de la investigación en países en desarrollo en los años 2001, 2003, 2004, 2005)⁽⁹⁾.

La investigación en el mundo en desarrollo

De acuerdo con los datos de la FDA, desde el año 2002 hasta el año 2007, el número de investigadores fuera de Estados Unidos, que forman parte de estudios clínicos creció a una tasa de 15 % anual, mientras que el número de investigadores norteamericanos disminuyó 5,5 %⁽¹⁰⁾. Glickman y col.⁽¹⁰⁾ analizaron los estudios fase 3 soportados por los 20 principales laboratorios farmacéuticos

basados en Estados Unidos, en el año 2007, encontrando que un tercio de los estudios (157/509) están siendo realizados exclusivamente fuera de Estados Unidos y que la mayoría de los centros de investigación (13 521/24 206) estaban también fuera de este país. Muchos de estos estudios están siendo conducidos en países en desarrollo⁽¹⁰⁾. Analizando 300 publicaciones de estudios clínicos, realizadas entre los años 1995 y 2005, en el *New England Journal of Medicine*, *the Lancet* y *el Journal of the American medical Association*, Glickman y col.⁽¹⁰⁾ encontraron que el número de centros de investigación fuera de Estados Unidos se duplicó en este período. Actualmente se están desarrollando alrededor de 50 000 estudios clínicos “globales” de los cuales el 40 % está siendo realizado en zonas “no tradicionales” de investigación⁽⁷⁾. La comisión europea ha estimulado la cooperación científica con los países en desarrollo desde 1983, a través de múltiples programas en diferentes áreas, entre las cuales se encuentra el sector salud⁽⁸⁾. Actualmente más de 123 países de Asia, África, Latino América y la región del mediterráneo se encuentran involucrados en diferentes convenios de colaboración⁽⁸⁾.

Esta “explosión” en el número de centros levanta algunas dudas sobre el cumplimiento de los principios de buenas prácticas de investigación. Hyder AA y col.⁽¹¹⁾ encontraron que solo el 56 % de 670 investigadores en países en desarrollo reportaron que su estudio había sido revisado por las autoridades de salud o algún grupo designado por ellas⁽¹¹⁾.

Por otra parte de acuerdo al Foro Global para Investigación en salud (*Global Forum for Health Research*) solo el 10 % de los recursos de investigación clínica se utilizan en la investigación del 90 % de los problemas de salud⁽¹²⁾, lo cual resalta la necesidad de realizar más investigación en los países en desarrollo.

Los países desarrollados y en desarrollo comparten enfermedades con alto impacto sobre la salud pública; la cuales tienen fuerte impacto sobre mortalidad, movilidad y calidad de vida, que necesita ser estudiado a nivel local e internacional, pero adicionalmente, enfermedades locales tales

como la de Chagas, malaria, dengue, así como otras enfermedades infecciosas, tienen un impacto importante sobre la salud pública en países en desarrollo, y también necesitan ser estudiadas. Sin embargo, la capacidad de los investigadores para conducir sus propios estudios clínicos en países en desarrollo resulta severamente dificultada por muchos problemas:

- Fondos limitados
- Falta de personal entrenado
- Falta de políticas nacionales que promuevan la investigación
- Falta de leyes locales bien definidas acerca de ética en investigación
- Juntas de Revisión Institucional (JRI) que trabajan sin cumplir normas internacionales, algunas de ellas con recursos insuficientes o incluso ausentes. Los problemas con las JRI radican en que frecuentemente tienen carencia de recursos, entrenamiento inadecuado de sus miembros, desconocimiento acerca de normas internacionales e incluso algunas veces ni siquiera existen.
- Limitada comprensión de los gobiernos acerca de la importancia de la investigación local
- Ausencia de un sistema global de salud en el país
- Limitada asistencia sanitaria básica
- Diferentes antecedentes culturales (religión, creencias)
- Debido a la abundancia de pautas sobre principios éticos (WMA, CIOMS, EGE, CDBI), algunas de ellas con variaciones con respecto a asuntos éticos, la resolución de conflictos éticos por el investigador puede llegar a ser un desafío. La diversidad de declaraciones éticas internacionales promueve que la resolución de conflictos se torne un reto.
- Diferencias culturales, religiosas y de lenguaje en el mismo país. Los problemas varían según los países, por ejemplo: en América Latina la mayor parte de los países son cristianos, pero

en Brasil y Perú la población japonesa es muy importante. Guatemala es un país interesante, donde la mayoría de la población es cristiana pero una elevada proporción es maya, de manera que tienen problemas de comunicación al no ser el español su lengua.

A pesar de todos estos problemas, los países en desarrollo tienen un número importante de investigadores y estudios clínicos. Por ejemplo, en América Latina (AL) el número de investigadores por millón de personas está entre 193 en Venezuela y 694 en Chile ⁽¹³⁾, en comparación con 4 099 en EE.UU. Para las 6 disciplinas de medicina clínica más frecuentemente catalogadas, estos investigadores de AL han publicado entre 1994 y 2004 un total de 5 750 artículos en PubMed y BIREME ⁽¹⁴⁾, en comparación con 961 500 de EE.UU en el mismo período ⁽¹⁴⁾.

La ética y la diversidad cultural

Uno de los puntos claves de la investigación en países en vías de desarrollo es el entender la necesidad de la diversidad cultural y la existencia de diferentes esquemas de valores. Desde el abordaje “paternalista” o “imperialista”, el promotor de la investigación tiende a imponer sus valores en el país, sin embargo, el respeto a la tradición local nos lleva al “relativismo” y en muchas ocasiones al no respeto a valores fundamentales de la ética, lo cual puede ser considerado como un doble estándar ⁽⁸⁾. El manejo de la privacidad y de la data personal es otro punto importante, que origina importantes consecuencias en la recolección de la data ⁽⁸⁾. Otro ejemplo práctico es la obtención del consentimiento informado en mujeres adultas la cual debería firmar el consentimiento pero en algunas religiones el mismo debe ser aprobado y firmado por el esposo y no por ella ¿Cómo asegurarnos de que la paciente comprendió por completo el consentimiento?

La ética y las diferencias económicas

En principio, la participación en estudios clínicos es un acto de benevolencia que no debe ser inducido por recompensas financieras o de otro tipo

con el fin de evitar la explotación⁽⁸⁾. La protección de los pacientes en los países desarrollados ha sido construida en las últimas décadas de acuerdo a la realidad socio-económica de estos países, por lo cual el solo traslado de estas prácticas a los países en vías de desarrollo sin considerar especificidades socioeconómicas puede implicar una importante dificultad en su aplicación⁽⁸⁾. El protocolo no puede ignorar el contexto donde se va a realizar la investigación, que incluye pobreza y falta de cuidados de salud, donde participar en el estudio puede ser la única forma de acceder a un tratamiento⁽⁸⁾. El tener que cubrir gastos de traslado, alimentación y hospedaje de los pacientes y en ocasiones de familiares puede no solo ser necesario sino indispensable para poder garantizar la asistencia del paciente a las consultas y pueden representar para el paciente un porcentaje significativo de su ingreso mensual, lo cual en los países desarrollados es visto como un potencial influenciador.

Situación ética en países en desarrollo

De los estudios financiados por fuentes de EE.UU, 12 % no fueron revisados por el Ministerio del propio país, el Departamento de Salud o un comité de ética, mientras que 17 % de los estudios no financiados por EE.UU no pasaron por dicha revisión⁽¹¹⁾. De los estudios que fueron revisados por JRI, comités de ética o el Ministerio de Sanidad, la mayoría (92 %) fue revisada a nivel de una institución local⁽¹¹⁾. Un comité nacional de revisión ética revisó 49 %, y el comité de ética estatal/provincial revisó 27 % de los estudios. Cuarenta y tres por ciento (43 %) reportó que obtener la aprobación tomó de uno a dos meses, y 35 % reportó que demoró de tres a seis meses⁽¹¹⁾. Los principales problemas planteados por JRI fueron lo apropiado de los estudios desde el punto de vista cultural (59 %), la necesidad de un formato de consentimiento en lenguaje local (58 %), la relevancia de las interrogantes de investigación para el país donde se condujo la investigación (54 %) y la disponibilidad para intervenir del país huésped después de terminado el estudio (54 %)⁽¹¹⁾.

En el mismo estudio analizaron las experiencias

y actitudes de investigadores de países en desarrollo hacia las regulaciones de EE.UU e internacionales con respecto a sujetos humanos⁽¹¹⁾. La mayoría (83 %) reportó que las regulaciones de las JRI de EE.UU eran insensibles a las culturas locales y 57 % estuvieron de acuerdo con la afirmación que las JRI de EE.UU estaban más preocupadas por la política que por proteger los intereses de los sujetos de investigación⁽¹¹⁾. La mayoría (71 %) de quienes respondieron a la encuesta estuvo de acuerdo en que las pautas nacionales de los países en desarrollo solamente algunas veces resultan efectivas para proteger a los sujetos de investigación. Solo 6 % de las respuestas indicaron que un proyecto hubiera sido abandonado por falta de aprobación ética de una JRI de EE.UU, mientras que 17 % establecieron lo mismo para una JRI de un país en desarrollo⁽¹¹⁾.

En otro estudio, Zang D y col.⁽¹⁵⁾ muestran que el 90 % de los estudios publicados realizados en China en el 2004 no reportaron revisión por parte del comité de ética.

¿Guías éticas nacionales o internacionales para investigación?

Un principio básico de las guías internacionales es la aprobación por parte de los comités de ética, Junta de revisión Institucional (JRI) o Ministerio de Salud. Hyder A. col.⁽¹¹⁾ analizaron una encuesta de 670 investigadores de la salud en el mundo en desarrollo (42 % de Asia, 29 % de África y 23 % de América del Sur). Cuarenta y cuatro por ciento de quienes respondieron a la encuesta reportaron que sus estudios no habían sido sometidos a revisión alguna (técnica, científica o ética) por el Ministerio de Sanidad del país en desarrollo en donde se condujo la investigación. Veinticinco por ciento de quienes respondieron también reportaron que sus estudios no habían sido sometidos a revisión ética por una Junta de Revisión Institucional (JRI), comités de ética o Ministerio de Sanidad del país⁽¹¹⁾. Esto remarca claramente que por mucho que existan guías internacionales si no hay una supervisión local, el cumplimiento de las mismas se dificulta, y por otro lado la existencia de guías nacionales

tampoco garantiza su cumplimiento si no existen los adecuados mecanismos de control.

Cuando analizamos si existe la necesidad real de crear guías locales existen claramente dos posiciones diferentes ⁽¹⁶⁾. Un grupo que insiste en el estándar moral único que debe regir toda la investigación en humanos independientemente de donde se realice la misma, por lo cual las guías internacionales deberían predominar, ser globales y no tendría mucho sentido las guías locales. Otro grupo sugiere que se debe expandir el debate para lograr analizar de manera adecuada las diferencias entre los países, para así asegurar el cumplimiento de las mismas. Las guías de Consejo Hindú para la investigación médica ⁽¹⁷⁾ resaltan la importancia de la adaptación local de las guías internacionales y son el producto de consultas y debate público, de varios años de duración pero que pretenden acoplar los requisitos internacionales con las características de la India como país multicultural y multi lingüístico ⁽¹⁶⁾. Es importante resaltar que en muchos de los países en desarrollo no existe la capacidad para desarrollar guías locales, en cuyo caso la aplicación de guías internacionales es imperativo.

Derechos humanos pluralismo e Investigación internacional

La UNESCO en su declaración universal sobre bioética y derechos humanos publicada en el año 2005 ⁽¹⁸⁾ destaca la necesidad de reforzar la cooperación internacional en el ámbito de la bioética, teniendo en cuenta en particular las necesidades específicas de los países en desarrollo, las comunidades indígenas y las poblaciones vulnerables.

El artículo 12 resalta la importancia que se debe dar a la diversidad cultural y al pluralismo, sin embargo, insiste el artículo, esto no debe ser invocado para infringir la dignidad humana, los derechos humanos ni las libertades fundamentales.

Enfatiza en su artículo 21 la importancia de unas adecuadas prácticas internacionales insistiendo en la necesidad de la evaluación ética adecuada en el país anfitrión.

¿Solamente un consentimiento para todos los países?

Aun cuando los principios generales del consentimiento informado deberán aplicarse por igual en todos los países, siempre es importante evaluar la necesidad de la adaptación local a la cultura y costumbres del país ⁽¹⁹⁾. En algunos países es importante obtener el permiso del líder local para que los investigadores puedan conversar con los pacientes sobre el consentimiento informado y otros aspectos de la investigación ⁽¹⁹⁾.

Analicemos ahora algunos puntos claves para el consentimiento informado en los países en vías de desarrollo ⁽²⁰⁾

1. Paternalismo *versus* autonomía

Ha habido considerable debate ético acerca de una división Norte/Sur en la ética del consentimiento, considerando a los países latinos supuestamente más propensos a apoyar el paternalismo y ocultar las malas noticias a los pacientes que las culturas que enfatizan la autonomía del paciente.

2. Complejidad

El problema podría ser incluso más complejo. Por ejemplo, los formatos frecuentemente han resultado demasiado largos y complejos; incluso traducidos a lenguas locales, su contenido generalmente sería demasiado técnico para que los participantes lo comprendan. Si planificamos realizar una investigación sobre fiebre amarilla en la población indígena de América Latina ¿los sujetos podrían comprender un consentimiento de 10 o 12 páginas? ¿Podrían comprender todas las implicaciones técnicas? No debemos olvidar que para algunas de las poblaciones indígenas, evitar las fotografías constituye un asunto importante, dado que su creencia es que el fotógrafo les robaría el alma con cada fotografía tomada. Si tenemos una epidemia ¿necesitamos insistir sobre la autonomía de la persona o aplicar una vacuna experimental, con experiencia clínica previa, sobre una base

paternalista? Es importante recordar que cada vez que una epidemia alcanza a una tribu, más de 50 % de la población podría morir.

3. Traducción

La traducción debe ser verificada de manera cruzada o incluso vuelta a traducir al lenguaje original, dado que muchas lenguas no tienen los términos correspondientes a palabras inglesas (tales como “placebo”). En el último taller del Concilio de Nuffield sobre Bioética de 2005⁽²¹⁾ se insistió en que es poco realista llenar los veintiséis requisitos para el consentimiento establecidos en las pautas de CIOMS en el propio formato de consentimiento. En cambio, resultaría más apropiado proporcionar un formato de consentimiento de no más de una página, con la información esencial contenida en unas pocas afirmaciones accesibles. Los detalles adicionales se podrían suministrar en una hoja de información que sería entregada a los participantes para que la leyeran, o les fuera leída, antes de firmar los consentimientos.

4. Falta de instalaciones de atención sanitaria

Debido a la falta de instalaciones de atención sanitaria, el potencial de tener acceso a mejor atención o la disponibilidad de tratamiento durante y después de un ensayo podría contar como aliciente.

Algunos especialistas en ética sugieren que, cuando sea posible, las mejoras en atención sanitaria representarían alicientes más apropiados que los pagos financieros⁽²¹⁾, pero esto ignora que por ejemplo para un paciente que vive en la parte alta de Petare, el costo de transporte a su lugar de trabajo en Caracas puede representar hasta un 30 % de un salario básico.

El diseño del estudio y los grupos controles

Un punto muy controversial cuando se realiza un estudio en países en vías de desarrollo es el grupo control y si el mismo debería recibir el mismo tratamiento que recibirán los participantes de países desarrollados. Este punto ha sido resaltado y ampliamente discutido con los estudios

de prevención de transmisión vertical perinatal de HIV en Africa^(7,22). Aun cuando ya se había demostrado de manera clara que el medicamento Zidovudine (ACTG) reduce la transmisión perinatal⁽²³⁾, se planteó la realización de estudios con grupos control con placebo⁽²²⁾. El estudio de Connor y col. fue detenido en el primer análisis ínterin por los resultados significativos a favor del tratamiento⁽²³⁾. Lurie y Wolfe⁽²²⁾ analizaron 18 estudios de prevención de transmisión vertical perinatal que fueron realizados después de los resultados de Connor⁽²³⁾, no habiendo incluido pacientes al momento de la publicación, 16 de los cuales fueron realizados en países en vías de desarrollo. En 15 de los 16 estudios algunos o ninguno de los pacientes incluidos no recibieron drogas antirretrovirales⁽²²⁾. Importante resaltar que 9 de estos estudios fueron financiados por el CDC (*Center of disease Control*) o el NIH (*Nacional Institute of Health*), 5 por otros gobiernos y 1 por el programa de la ONU⁽²²⁾. Claramente en estos estudios, además de no aplicar el concepto de los mínimos estándares, no se aplicó el principio de las regulaciones norteamericanas donde se resalta que todos los estudios realizados con fondos federales “no pueden colocar el paciente en riesgo”⁽²²⁾. Al contrario de estos ejemplos, el estudio 16 es un modelo de estudio ético conducido en países en desarrollo con la finalidad de identificar regímenes de tratamiento antirretroviral menos costoso para estos casos⁽²²⁾.

En el año 1994, un investigador de la Escuela de Salud Pública de Harvard aplicó para obtener fondos del NIH para un estudio de evaluación de 3 diferentes regímenes de tratamiento con zidovudine (tiempos más cortos) para compararlos con los esquemas del estudio de Conn⁽²²⁾. La idea del tratamiento más corto era demostrar que regímenes más cortos de tratamiento pudiesen ser igualmente efectivos con una importante reducción en los costos⁽²²⁾. A pesar de esto, se recibieron múltiples sugerencias por parte del NIH sugiriendo que existiera un grupo control con placebo⁽²²⁾.

REFERENCIAS

1. Jones WHS. Hippocratic corpus. Oath and epidemics

1. Vols 1 and 2. [Hippocratis Coi Medicorum Omnium Longe Principis. 1555 edition.]. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1923.
2. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. 2ª edición. New Cork: Dover Publications; 1957.
3. Shuster E. Fifty years later: The significance of the Nuremberg Code. *N Engl J Med.* 1997;337:1436-1440.
4. National Institutes of Health [homepage on the internet]. Bethesda: National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research; 1979 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 18]. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>
5. World Medical Association [homepage on the internet]. Ferney-Voltaire: Declaration of Helsinki; 2009 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 11] Declaration of Helsinki. Disponible en: <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/index.html>
6. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, Organización Mundial de la Salud. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos [monograph on the internet]. Ginebra: CIOMS; 2002 [cited 2010 Nov 19] Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>
7. Hutton JL. Ethics of medical research in developing countries: The role of international codes of conduct. *StaT Methods Med Res.* 2000;9:185-206.
8. The European Group on ethics in Science and new technologies to the European Commission. Opinion on the ethical aspects of clinical research in developing countries [monograph on the internet]. Luxemburg: Publications of the European Communities; 2003 [cited 2010 Nov 19] Disponible en: http://ec.europa.eu/european_group_ethics/docs/avis17_complet_en.pdf
9. Ballantyne AJ. How to do research fairly in an unjust world. *Am J Bioeth.* 2010;10:26-35.
10. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med.* 2009;360:816-823.
11. Hyder AA, Wali SA, Khan AN, Teoh NB, Kass NE, Dawson L. Ethical review of health research: A perspective from developing country researchers. *J Med Ethics.* 2004;30:68-72.
12. Global Forum for health Research [homepage on the internet]. Geneve: 10/90 Report on Health Research 2003-2004; 2004 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 11] Disponible en: <http://www.globalforumhealth.org/Media-Publications/Publications/10-90-Report-2003-2004>
13. unesco.org [homepage on the internet]. Montreal: UNESCO, Institute for Statistics; 2004 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 11]. Disponible en: <http://www.uis.unesco.org/template/pdf/general/AnnualReport0304En.pdf>
14. Silva H, Sungar E, Kleinstiver SJ, Rubin RH. Opportunities and challenges for clinical and cardiovascular research in Latin America. *Am J Ther.* 2006;13:309-314.
15. Zhang D, Yin P, Freemantle N, Jordan R, Zhong N, Cheng KK. An assessment of the quality of randomised controlled trials conducted in China. *Trials.* 2008;9:22.
16. Bhutta ZA. Ethics in international health research: A perspective from the developing world. *Bull World Health Organ.* 2002;80:114-120.
17. icmr.nic.in [homepage on the internet]. New Delhi: Ethical guidelines for biomedical research on human subjects; 2000 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 11] Disponible en: http://www.icmr.nic.in/ethical_guidelines.pdf
18. unesco.org [homepage on the internet]. Montreal: Universal Declaration on Bioethics and Human Rights; 2005 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 19] Disponible en: <http://www.unesco.org/new/en/social-and-human-sciences/themes/bioethics/bioethics-and-human-rights/>
19. Shapiro HT, Meslin EM. Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries. *N Engl J Med.* 2001;345:139-142.
20. English V, Romano-Critchley G, Sheather J, Sommerville A. Ethics briefings: Born to be a donor? Review of the law on organ donation and retention. New UN rapporteur on right to health. Euthanasia in Belgium. *J Med Ethics.* 2002;28:384-385.
21. nuffieldbioethics.org [homepage on the internet]. London: The ethics of research related to healthcare in developing countries; 2005 [update 2010 Aug 15; cited 2010 Nov 11] Disponible en: www.nuffieldbioethics.org/developingcountries
22. 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;337:853-856.
23. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:1173-1180.