

REVISANDO LA DECLARACIÓN DE HELSINKI: UNA HISTORIA SIN FIN

(Artículo de Revisión)

Dra. Sofía P. Salas¹

Dirección para correspondencia:

Dra. Sofía P. Salas

Escuela de Medicina

Universidad Diego Portales

Ejército 233

Santiago, Chile

Correo Electrónico: sofia.salas@udp.cl

Fono: (02) 676.2904

Fax:

Conflictos de interés: ninguno que declarar

¹ Directora Escuela de Medicina, Universidad Diego Portales

Después de cerca de 20 años de terminado los juicios de Nüremberg, la Asociación Médica Mundial (AMM) dio a conocer la Declaración de Helsinki (DdeH) en el año 1964, la cual ha tenido numerosas revisiones y clarificaciones [1]. En ésta se detallan los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, incluyendo la investigación de material humano y de información identificable [2]. Aunque la DdeH no tiene poder para obligar a su cumplimiento, se ha convertido en la base de las normas que regulan la investigación en seres humanos a nivel mundial y ha sido usada extensamente por agencias regulatorias y comités de ética de la investigación en distintos lugares del mundo [3][4], reconociendo la autoridad moral de la AMM en estos aspectos. La influencia de la DdeH se extiende a las normas del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), las Guías de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Harmonización (ICH-GCP) y la Declaración de Derechos Humanos de la UNESCO, entre otras. En mayo 2007 comenzó un nuevo proceso de revisión de la DdeH, con la participación de miembros de la Asociación Médica de Brasil, Japón, Sud África, Alemania y Suecia, los que llevaron la propuesta definitiva a la 59ª Asamblea General de la AMM realizada en Seúl, Corea, en octubre del 2008, donde se adoptó la actual versión de la DdeH. Esta nueva DdeH, que reemplaza todas las versiones anteriores, contiene algunas modificaciones que han sido objeto de discusión ética por el potencial impacto que su aplicación puede tener sobre la investigación clínica, siendo considerada por algunos como una declaración “paternalista” [5][6], mientras que la Confederación Médica Latinoamericana y del Caribe (CONFEMEL) la critica por no resguardar en forma adecuada la salud de los participantes, especialmente aquellos de países en vías de desarrollo [7].

El centro de la controversia sobre la DdeH 2008 recoge algunos de los aspectos esenciales del debate surgido a partir de DdeH 2000 y las subsecuentes aclaraciones a los párrafos 29 y 30. Algunas de las preguntas más relevantes son: ¿cuál es el compromiso contraído con los sujetos de investigación durante la realización del estudio?; ¿qué se les debe otorgar al

término de la investigación?; ¿en qué circunstancias puede usarse placebo?; y, finalmente, ¿qué tipo de compromisos son razonables de efectuar a la comunidad o país en el cual se realiza la investigación al término de ésta? En el presente artículo, revisaremos y discutiremos los principales cambios incorporados en esta nueva versión de la DdeH y, en los aspectos pertinentes, haremos referencia a la respectiva legislación chilena.

PRINCIPALES CAMBIOS EN HELSINKI 2008

Párrafo 2: *“Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios”.* Este es un párrafo nuevo, no considerado en las versiones anteriores de la DdeH. La declaración anterior era explícita en el Párrafo 1 en cuanto a que estaba dirigida *“a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos”*, mientras que la actual redacción hace un énfasis en médicos y solamente se *“insta”* a los otros participantes a seguir sus principios, por lo que a nuestro parecer se diluye la normatividad a otros profesionales. Como se estableció en versiones anteriores, la DdeH ha tenido especial preocupación por enfatizar el deber primario del médico investigador de velar por el bienestar del paciente. Siguiendo con esta línea de pensamiento, el **Párrafo 3** señala que *“El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber”*, aspecto que muchas veces entra en conflicto con el interés del profesional de la salud de actuar como investigador, por lo que consideramos prudente que estos roles se mantengan separados, evitando además la eventual presión indebida que puede ejercer el tratante ante su paciente.

Párrafo 5: *“El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.”* Este párrafo señala la

necesidad de realizar investigación en poblaciones que tradicionalmente han estado excluidas por ser consideradas como vulnerables (niños, embarazadas, adultos mayores, discapacitados físicos o mentales) [4]. La exclusión sistemática de estos grupos ha significado que no siempre exista evidencia que sustente en forma adecuada un determinado tratamiento o procedimiento para estas poblaciones. El desafío que plantea este párrafo es cómo incluirlos en protocolos de investigación, sin dejar de considerarlos “vulnerables” y con necesidades de protección especial. Desgraciadamente, la Ley 20.584, que entró en vigencia en Chile el 1° de octubre del 2012, señala en su artículo 28 que “ninguna persona con discapacidad psíquica o intelectual que no pueda expresar su voluntad podrá participar en una investigación científica” [8], lo que a nuestro juicio contraviene el espíritu de la DdeH y puede limitar severamente el desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas o terapéuticas para personas con este tipo de discapacidades.

El **Párrafo 14** es bastante extenso y contiene varios aspectos que ameritan discusión. En primer término, señala que *“El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración”*. En este sentido, la frase habitual de muchos protocolos que señala que se *“adhiera a los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki”* parece insuficiente, siendo necesario que el investigador o el patrocinante expliquen de qué forma su protocolo cumple con estos principios. *“El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación”*. Si bien este párrafo hace obligatorio que se mencione en el protocolo toda posible fuente de conflicto de interés (como aspectos relacionados con el financiamiento), no especifica si los participantes debiesen saber que el investigador responsable recibe honorarios por paciente

enrolado o por paciente que termina el estudio, aunque la gran mayoría de los comités de ética están exigiendo que el documento de consentimiento informado incluya esta información. Por otra parte, la necesidad de considerar tratamiento o compensaciones para los participantes que son dañados durante la investigación debe también quedar consignada en este documento y se recomienda contar con un seguro amplio que cubra cualquier daño relacionado con la investigación y no sólo un efecto adverso producido por la droga en estudio. *“El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiadas.”* Este último punto es de suma importancia, puesto que hace exigible que al término del protocolo se tenga acceso a aquellos procedimientos o tratamientos que hayan sido considerados como beneficiosos, los cuales deben quedar debidamente descritos en el protocolo y deberán ser evaluados por los respectivos comités de ética. La compensación al término fue motivo de debate también en la versión anterior de la DdeH, originando una clarificación al antiguo Párrafo 30 (donde estaba contenido anteriormente este aspecto). En todo caso, en qué consiste exactamente *el acceso al término* del protocolo es un aspecto que cada Comité de Ética deberá ponderar de manera prudente, solicitando que quede explícito en el CI si el acceso al término significa que los participantes tendrán en forma gratuita el fármaco que pruebe ser más eficaz (sea éste el nuevo fármaco o la terapia estándar contra la que fue comparado); si éste será entregado de por vida si la condición es crónica o si el sistema de salud no es capaz de proveerlo y también deberá aclararse si estos beneficios son sólo para los participantes o para la comunidad donde se lleva a cabo el estudio. Continuando con esta línea de pensamiento, el **Párrafo 33** señala: *“Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.”* La redacción de este párrafo también ha recibido críticas, puesto que se ha considerado que no va en el mejor interés del sujeto de investigación reemplazar el acceso a intervenciones identificadas como

beneficiosas por “*otra atención apropiada o beneficios*”. Esta forma de redacción deja abierta la posibilidad que las compensaciones posteriores correspondan a otro tipo de beneficios, lo que puede afectar la seguridad, bienestar y derechos de las personas que participaron como voluntarios [9][7]. Vale la pena destacar que en las declaraciones anteriores no existía la necesidad de informar a los sujetos de los resultados de los estudios; este es un aspecto positivo y nuevo que ha recibido poca atención. El **párrafo 33** también recoge la aclaración al antiguo párrafo 30 (DdeH 2000) realizada el 2004 y que se refiere a las provisiones al término del protocolo para los sujetos que participaron en el ensayo. La interrogante de cómo se le informa sobre los resultados, sobretodo para aquellos estudios que incluyen análisis genético que muchas veces estarán disponibles en el largo plazo, con consecuencias para la descendencia más que para los propios participantes, es también motivo de intenso debate ético [10]. En este contexto, existe un dilema entre el derecho a la privacidad del participante de la investigación que no ha manifestado explícitamente su consentimiento o negativa a que sus herederos tomen conocimiento de posibles enfermedades hereditarias, *versus* el potencial beneficio a los herederos de conocer los riesgos a que están expuestos [11]. En nuestra opinión, parece prudente aconsejar que en el proceso de consentimiento informado expresamente se le pregunte al participante si está de acuerdo o no en revelar parte de los resultados -especialmente los hallazgos de marcadores genéticos de enfermedad- a sus herederos, pudiendo dejar especificado qué tipo de información puede ser entregada y a quién. Es razonable pensar que la persona promedio estaría de acuerdo en entregar información relacionada con eventuales trastornos genéticos que pudiesen comprometer la salud de sus herederos, pero pondría reparos en revelar otro tipo de información clínica. Cabe señalar que la nueva Ley de Derechos y Deberes (Ley 20.584) en su Art 13. señala que la información contenida en la ficha será entregada “al titular de la ficha clínica, a su representante legal o, en caso de fallecimiento del titular, a sus herederos” [8], aunque no existe unanimidad en considerar a los resultados de una investigación como equivalentes a los resultados de procedimientos clínicos.

Párrafo 17: “*La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.*” Este párrafo es el párrafo 19 de la anterior DdeH (el cual sólo hacía referencia a la población sobre la que la investigación se realiza) y también ha sido fuente de extensa controversia, especialmente en la medida que es práctica cada vez más común que los protocolos clínicos se ejecuten en países en vías de desarrollo, sin que necesariamente sean dirigidos a resolver un problema relevante a nivel local. Es interesante resaltar el sutil cambio entre las dos versiones; mientras que la declaración anterior habla de las poblaciones en las cuales se lleva a cabo la investigación, la declaración actual incluye a las comunidades. Este énfasis le da importancia a la expresión de necesidad y prioridad de la comunidad, lo cual puede en algunos casos pasar sobre las necesidades de los individuos, dependiendo como se expresa la necesidad y prioridad de esa comunidad en particular. La forma en que puede beneficiarse el país huésped puede no ser directamente relacionada con beneficios médicos para los individuos que participaron en el estudio, sino que puede estar abierta a posibles mejoramientos en las condiciones de vida de la población o de ciertos grupos, como ha ocurrido en los estudios de vacunas contra la hepatitis E realizados por la Fuerza Aérea Estadounidense en miembros de las Fuerzas Armadas de Nepal, quienes obtuvieron como compensación apoyo militar y financiero [12]. Esto plantea problemas éticos, puesto que algunos soportan las cargas del estudio, pero los beneficios son para terceros que directa o indirectamente facilitaron la realización del estudio en dicha comunidad. Por otra parte, la frase “*podrá beneficiarse de sus resultados*” está en condicional y lo que hoy aparece como tratamiento fuera de las posibilidades económicas de un país en vías de desarrollo, el día de mañana puede ser más accesible, por lo que algunos considerarán que prácticamente no existen límites para realizar investigación multicéntrica con sujetos de países en vías de desarrollo, puesto que en algún

momento “podrán beneficiarse” de los resultados. Por último, cabe señalar que no se especifica por qué sólo la investigación en población vulnerable debe estar justificada en base a las necesidades de la comunidad [13].

Párrafo 19: *“Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.”* Este párrafo no estaba contemplado en versiones anteriores, aunque sí se hacía mención a que el diseño del estudio tenía que estar disponible para el público; debemos suponer que el registro del estudio implica hacer disponible su diseño. Este párrafo se complementa bien con el **Párrafo 30**, el cual se refiere a los compromisos de los investigadores de publicar los resultados al término del protocolo, incluyendo aquellos que fueron negativos. *“Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación”.* El sentido de este párrafo es claro, en cuanto a evitar sesgos en la publicación de datos, obligando a que se publiquen todos los resultados, sean éstos favorables o no para el nuevo medicamento o procedimiento. Estos dos párrafos, dirigidos hacia aumentar la transparencia e integridad de los datos, reflejan el compromiso ético de respeto a los participantes de la investigación [4][14]. Tal como señala Krleza-Jeric, el usar a los sujetos de investigación en estudios que se ocultan debido a intereses corporativos es equivalente a usarlos como instrumentos de *marketing*, lo que atenta contra su dignidad. Este requisito está en la misma línea de la Declaración de los Editores de Revistas Médicas, quienes en el año 2004 publicaron un editorial conjunto en el cual promueven el

registro público de los ensayos clínicos, específicamente de aquellos estudios que tienen potencial repercusión en cambio de conductas clínicas [15].

Párrafo 25: *“Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización”*. Este párrafo reconoce que el resguardo a los estándares éticos en la investigación clínica no sólo se refiere a intervenciones directas en el sujeto, sino que también a la investigación en muestras humanas identificables, resguardando así la intimidad de la persona y la confidencialidad de su información personal. Este acápite es concordante con lo resuelto en Chile en la Ley N° 19.628 sobre protección de la vida privada [16], cuyo artículo 24° expresa que *“Las recetas médicas y análisis o exámenes de laboratorios clínicos y servicios relacionados con la salud son reservados. Sólo podrá revelarse su contenido o darse copia de ellos con el consentimiento expreso del paciente, otorgado por escrito”*. A su vez, la Ley 20.584 en su artículo 13 señala que *“los terceros que no estén directamente relacionados con la atención de salud de la persona no tendrán acceso a la información contenida en la respectiva ficha clínica”* [8]. En consecuencia, concordando con el espíritu de Helsinki y con la propia legislación chilena, no se deben obtener datos personales de la historia clínica con fines de investigación, sin que previamente se haya obtenido el consentimiento informado del paciente y, cuando esto no fuera posible, se debe contar con aprobación del Comité de Ética correspondiente, asegurando de qué manera se resguardará la confidencialidad de la información obtenida. Termina este párrafo de la DdeH con la siguiente frase: *“Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un Comité de Ética de investigación.”* Mientras que es obvio que hay situaciones en que el consentimiento es imposible de obtener, es mucho menos claro cuáles grados de poco práctico serían considerados como adecuados para no pedir el consentimiento, y tampoco está claro qué tipo de

amenazas a la validez científica serían aceptables para no pedirlo. Por último, el señalar que en estos casos la investigación sólo puede hacerse si es aprobada por un Comité de Ética aparece como redundante, puesto que toda investigación en seres humanos debe contar con dicha aprobación.

Párrafo 27: *“Para un sujeto potencial de investigación que sea incompetente, el médico debe obtener el consentimiento informado de un representante legal autorizado. Estos individuos no se deben incluir en una investigación que no tenga la probabilidad de beneficio para ellos, a menos que se pretenda promover la salud de la población representada por el sujeto potencial, la investigación no puede en cambio ser realizada con personas competentes y la investigación conlleva sólo riesgos mínimos y problemas mínimos”.* Esta versión agregó la frase respecto de riesgos mínimos y problemas mínimos, que no estaba contemplada en versiones anteriores, lo que significa que no debe exponerse al individuo a riesgos que no sean los mínimos, aún cuando los resultados de la investigación pudiesen beneficiar de manera importante a futuros pacientes. Como se mencionó antes, nuestra legislación es más restrictiva respecto de la inclusión de sujetos no competentes.

Párrafo 32: *“Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:*

- *El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en donde no existan intervenciones probadas vigentes; o*
- *En donde razones metodológicas irrefutables y científicamente sólidas, el uso de placebo sea necesario para determinar la eficacia o la seguridad de una intervención, y donde los pacientes que reciban el placebo o ningún tratamiento no sean sometidos a ningún riesgo de daño serio o irreversible. Se deberá tener cuidado extremo para evitar el abuso de esta opción.”*

Este párrafo recoge la aclaración sobre el uso de placebo realizada al párrafo N° 29 de la DdeH 2002 y permite, bajo ciertas circunstancias muy acotadas, que el nuevo tratamiento sea probado contra placebo, aún cuando estuviese disponible una terapia eficaz. Es interesante señalar que esta nueva versión ha sido criticada especialmente por los representantes de la CONFEMEL, por considerar que pone en riesgo la salud de las personas al permitir el uso de placebo [7][9], y también por Macklin quien señala que no se especifican cuales serían esas razones poderosas que justifiquen el uso de placebo y que sería redundante señalar que las razones deben ser “científicamente sólidas”, puesto que toda investigación requiere de solidez científica [13].

LA DECLARACIÓN DE HELSINKI Y LA FDA: ¿INTERESES CONTRAPUESTOS?

En un artículo publicado poco tiempo después de darse a conocer la nueva DdeH, la FDA americana decidió acogerse a lo estipulado en la International Conference on Harmonization's (Guías ICH) para la buena práctica clínica (GCP), en vez de la DdeH para estudios realizados fuera de Estados Unidos. En esta decisión estarían en juego intereses contrapuestos, puesto que la nueva versión de la DdeH elevaría ciertos requisitos éticos que serían difíciles de cumplir para la industria farmacéutica, especialmente los relacionados con la restricción al uso de placebo y los requisitos de provisión al término del protocolo y también la obligatoriedad del registro previo que es criticado por la industria farmacéutica por considerar que puede demorar el comienzo de los ensayos clínicos [17][13]. Este cambio de postura de la FDA respecto de que la DdeH ya no es necesaria para realizar estudios fuera de EEUU tiene implicancias importantes considerando el aumento constante de estudios clínicos realizados fuera de EEUU, cuya finalidad son producir nuevos productos para el mercado americano [18].

Conclusiones:

Esta DdeH tiene seguidores y detractores. Para algunos, limita la investigación biomédica al aumentar las exigencias respecto del uso de placebo e incluir requisitos relacionados con la transparencia en la investigación biomédica.

Para otros, si bien existen avances, hay demasiados vacíos de interpretación, sobretodo respecto de las exigencias al término del protocolo. La AMM está conciente de estos problemas y está realizando una serie de reuniones de expertos con el objeto de revisar algunos aspectos relacionados con investigación en población vulnerable, los acuerdos al momento de finalizar el protocolo, y el tema de los bancos biológicos, entre otros [19].

En nuestra opinión, y dada las controversias generadas en las anteriores versiones de la DdeH, que hicieron necesario sucesivas aclaraciones respecto de algunos párrafos, esta nueva versión sigue manteniendo imprecisiones en temas fundamentales, sobretodo en aquellos relacionados con las medidas al término del protocolo, que ameritan una nueva revisión.

Referencias

1. Williams JR. The Declaration of Helsinki and public health. Bull World Health Organ. 2008;86:650-2.
2. (2008) DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
3. Normile D. Ethics. Clinical trials guidelines at odds with U.S. policy. Science. 2008;322:516.
4. Puri KS, Suresh KR, Gogtay NJ, Thatte UM. Declaration of Helsinki, 2008: implications for stakeholders in research. J Postgrad Med. 2009;55:131-4.
5. Goodyear MD, Eckenwiler LA, Ells C. Fresh thinking about the Declaration of Helsinki. BMJ. 2008;337:a2128.
6. Eckenwiler LA, Ells C, Feinholz D, Schonfeld T. Hopes for Helsinki: reconsidering "vulnerability". J Med Ethics. 2008;34:765-6.
7. (2008) XI Asamblea Anual Confemel. DECLARACIÓN DE BUENOS AIRES SOBRE INVESTIGACIONES MÉDICAS.
8. Ley Número 20.584. Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud, C.

- Ministerio de Salud, Editor. 2012: Biblioteca del Congreso Nacional de Chile.
9. Carta de Córdoba sobre ética en investigaciones en seres humanos, II Congreso de la Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética - Redbioética/Unesco, Editor. 2008: Córdoba, Argentina.
 10. Moutel G, Duchange N, Raffi F, Sharara LI, Theodorou I, Noel V, de Montgolfier S, Callies I, Bricaire F, Herve C, Leport C. Communication of pharmacogenetic research results to HIV-infected treated patients: standpoints of professionals and patients. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:1055-62.
 11. Black L, McClellan KA. Familial communication of research results: a need to know? *J Law Med Ethics.* 2011;39:605-13.
 12. Andrews J. Research in the ranks: vulnerable subjects, coercible collaboration, and the hepatitis E vaccine trial in Nepal. *Perspect Biol Med.* 2006;49:35-51.
 13. Macklin R. The Declaration of Helsinki: another revision. *Indian J Med Ethics.* 2009;6:2-4.
 14. Krleza-Jeric K, Lemmens T. 7th revision of the Declaration of Helsinki: good news for the transparency of clinical trials. *Croat Med J.* 2009;50:105-10.
 15. De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB. Is this clinical trial fully registered? A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *Haematologica.* 2006;91:293-5.
 16. Ley N° 19.628 sobre protección de la vida privada o protección de datos de carácter personal, Secretaría General de la Presidencia, Editor. 1999: Diario Oficial.
 17. Trials on trial. *Nature.* 2008;453:427-8.
 18. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman KA. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med.* 2009;360:816-23.

19. Macklin R. Revising the Declaration of Helsinki: a work in progress.
Indian J Med Ethics. 2012;9:224-6.