

Comentaris a la darrera Declaració d'Hèlsinki, emesa l'octubre del 2013

Pau Ferrer Salvans

Institut Borja de Bioètica

Secretari del CEIC de la Fundació Hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona

Com és sabut, la **Declaració d'Hèlsinki (DH)**¹ és un document de referència que des de l'any 1964, en què va ser publicada per primera vegada, serveix de guia ètica per als metges que volen investigar en éssers humans. Per això la recent aparició d'una versió nova és motiu de reflexió i, tot i la dificultat que comporta abastar l'enorme densitat del document, ens permetem oferir els següents comentaris i emfatitzar-ne punts amb un valor particular. L'Associació Mèdica Mundial (AMM) revisa el contingut de la Declaració cada pocs anys segons les innovacions científiques, les noves amenaces sobre els possibles subjectes d'experiència i altres criteris que estableix la mateixa AMM, després d'una consulta pública, que en aquesta ocasió va tenir lloc del 15 d'abril al 15 de juny del 2013.² Cal recordar que la Declaració d'Hèlsinki del 1964 només tenia dues pàgines, mentre que la que es va emetre a Fortaleza (Brasil) l'octubre del 2013 ja en té nou. De la primera a l'actual hi ha hagut set versions i dues notes d'aclariment, una el 2002 i una altra el 2004. Aquest conjunt de documents reflecteix els diferents problemes ètics que ha afrontat la recerca biomèdica al llarg dels cinquanta anys transcorreguts, i també mostra l'enriquiment ètic que ha experimentat la DH com a referent.

Cal destacar que des del 1964, la DH fa referència a la **Declaració de Ginebra**³ de l'AMM, emesa en la seva segona assemblea el 1948, i al **Codi internacional d'ètica mèdica**, emès per primera vegada a Londres per la mateixa AMM en l'assemblea del 1949. Aquests dos documents representen la versió moderna del jurament hipocràtic i dels valors de la professió mèdica, que col·loquen el pacient com a objecte principal de l'interès professional i humà. Ambdós documents acostumen a tenir poca repercussió pública, però un gran valor en la consciència i la professionalitat dels metges, pel fet de representar-ne la raó de la seva existència i un suport a la independència de la professió, i més encara per haver aparegut en uns anys molt tensos, propers a la fi de la Segona Guerra Mundial. En la introducció inicial s'assenyalava que la Declaració d'Hèlsinki havia estat preparada amb la intenció d'aclarir la consciència dels metges del món sencer, potser pensant que la millor llei és la que està escrita al cor dels homes.

La versió original del 1964⁴ mostrava un apartat amb els "Principis generals", després un segon apartat dedicat a l'"Experimentació terapèutica" i un tercer i últim referent a l'"Experimentació no terapèutica", de mitja pàgina cada un. Convé recordar que en aquella època encara ressonaven els ecos del procés de Nuremberg i acabava de tenir lloc la catàstrofe de la talidomida i la seva epidèmia d'infants mal formats. Després de tots dos esdeveniments, es comprèn que era necessària una catarsi, i la DH va representar la via per canalitzar-la i prevenir nous drames. Alguns principis essencials que van néixer en aquell temps i que encara perduren són la necessitat d'un consentiment lliure i informat del subjecte participant,

l'avaluació dels riscos i els beneficis que comporta l'experimentació, la possibilitat d'abandonar lliurement o d'interrompre un estudi (quan representi una amenaça per al subjecte) i que tot sigui dut a terme per personal adequadament qualificat. Un criteri primordial establert aleshores va ser que **la responsabilitat de la investigació recau sobre l'equip investigador i mai sobre el subjecte o pacient**, independentment de qualsevol consentiment que s'hagi pogut donar.

La versió posterior del 1975 és potser la que ha experimentat més canvis de la història de la DH. Va afegir-hi molts conceptes importants, com la preocupació pels animals d'experimentació, la protecció del medi ambient i la **necessitat de revisar periòdicament el contingut de la mateixa Declaració**. Aquest últim propòsit revela la consciència de fal·libilitat, la humilitat de la Declaració i la necessitat d'adaptar-se als canvis que ofereixi el futur. Altres aspectes que han tingut rellevància van ser el fet d'establir la necessitat de la revisió del protocol formal de la investigació per un comitè d'ètica independent, la recomanació que els comitès editorials de les revistes mèdiques sol·licitessin que els autors manifestessin l'adhesió a la DH i que la Declaració figurés com un annex al protocol de l'assaig. **L'avaluació de la relació risc/benefici, la no-acceptació d'investigacions arriscades i l'obligació d'informar dels detalls als subjectes d'experiència** van augmentar el valor com a ajut regulador de la DH.

Des del punt de vista dels grans principis ètics, va ser quan es va establir la primacia de l'ésser humà, amb el text explícit que **el benestar del subjecte o pacient ha de prevaler sobre els interessos de la ciència o de la societat**. Aquest principi és reproduït, sense esmentar-ho, en l'article 2 del **Conveni europeu sobre els drets humans i la biomedicina** que es va establir a Oviedo l'any 1997⁵ i ha donat el valor de la llei a molts aspectes de la DH.

La DH del 1983 no va introduir grans canvis, però va afegir-hi l'assentiment del menor i la necessitat de l'acceptació per part del representant legal del subjecte en els casos de discapacitat o minoria d'edat. És, per tant, un antecedent de la visió actual de la recerca sobre els grups que necessiten especial protecció.

L'any 1989 s'hi va afegir el paper de les legislacions nacionals o locals en la regulació de la recerca mèdica i el paper de l'autonomia del menor madur, i se'n va validar el rebuig a participar en una investigació, malgrat que el seu representant legal ho hagués acceptat.

El 1996, en l'assemblea de Sud-àfrica, es va desencadenar el debat sobre l'ús del placebo, i es va sortir al pas de possibles abusos. Només s'acceptà el placebo quan no hi hagués un tractament reconegut i se n'hagués d'interrompre l'ús, en cas de demostració d'algun fàrmac amb utilitat terapèutica. Aquesta posició restrictiva va suscitar crítiques procedents de diferents sectors, per raons metodològiques o bé utilitàries.

L'any 2000, en l'assemblea d'Edimburg, es van tornar a plantejar canvis conceptuals importants. Potser hi va influir el fet que des de l'any 1997 la guia de bones pràctiques clíniques (BPC) de la Conferència Internacional sobre Harmonització dels Requeriments Tècnics per al Registre de Productes Farmacèutics per Ús Humà ICH

(x) havia establert com a primer dels seus principis: **“Els assajos clínics s’han de fer d’acord amb els principis ètics que tenen el seu origen en la Declaració d’Hèlsinki, i cal que siguin coherents amb la guia de les BPC i la legislació vigent”**. Això va reforçar molt el paper de la DH. Es transformà en els “principis ètics per a les investigacions mèdiques en éssers humans” que recollien l’herència de l’Informe Belmont. Aquesta versió també va incorporar al seu àmbit, a més dels metges, segons diu el text: “Altres persones que realitzin investigacions en éssers humans”, pensant en biòlegs, genetistes i altres professionals. El concepte d’objecte de la recerca **es va estendre de la persona cap als seus materials i la informació identificable que pugui originar**, cosa que revela la influència dels nous coneixements de l’ADN en l’ètica de la investigació. També es va estendre l’interès pels objectius preventius, diagnòstics i terapèutics, i el deure del metge no només de curar, sinó de promocionar la salut. Finalment, la nova DH va incloure les responsabilitats legals i penals de les investigacions a cada país, però es dotà d’una salvaguarda, a la qual sembla que no s’ha prestat l’atenció suficient: **“No s’ha de permetre que un requisit ètic, legal o jurídic disminueixi o elimini qualsevol mesura de protecció per als éssers humans establerta en aquesta declaració”**, una norma que continua vigent en l’actualitat.

Després de les notes aclaridores dels anys 2002 i 2004, l’edició del 2008 augmenta els principis generals i ratifica que la proposta de principis ètics afecta no només les actuacions sobre éssers humans, sinó també els materials humans (mostres) i la informació identificable que en procedeix (fitxers de dades). Es contextualitza que la **DH s’ha de prendre com “un tot”**, i que un paràgraf aïllat no pot aplicar-se sense tenir en compte tots els altres. Un punt molt important de la versió del 2008 és el sisè, en el qual es confirma que **“en la recerca mèdica en éssers humans, el benestar de la persona que participa en la investigació ha de tenir sempre primacia sobre tots els altres interessos”**. No es repeteix la crida a la consciència, però se sobreentén per la seva vinculació als valors clàssics de la professió.

En la **versió actual, d’octubre del 2013**,¹ es van reduir molt les consideracions de la **“Introducció”**, que ara té dos apartats. En el primer se simplifica el concepte definitori dient que es tracta d’uns principis ètics aplicables a la investigació en humans, als materials humans i a la informació identificable. Centra el seu àmbit d’aplicació en els metges, encara que proposa que els altres protagonistes involucrats en la recerca mèdica adoptin també els principis de la DH, com a reflex del fet que la recerca biomèdica cada vegada implica més varietat de professionals. En la recerca, vinculada a la terapèutica o no, a més de metges, infermers, farmacèutics i altres representants del món hipocràtic, hi intervenen bioquímics, biòlegs, estadístics, bioenginyers, informàtics, genetistes i un llarg etcètera, molts dels quals estan bastant allunyats de la capçalera del pacient. En les decisions ètiques que implica la recerca, no tan sols compta el grau de proximitat al sofriment humà que provoca la malaltia, sinó també els coneixements sobre patologia i terapèutica. Aquests coneixements confereixen la sensibilitat necessària per comprendre la problemàtica que produirà una situació experimental sobre els pacients o subjectes de l’estudi.

La concurrència de tantes interfícies formatives i culturals en el camp de la recerca biomèdica pot generar friccions i dificultar la posada en pràctica dels principis de la DH, en què es dóna prioritat al pacient o al subjecte d'experiència individual. En la legislació espanyola, la **Llei 14/2007 d'investigació biomèdica**⁷ preveu la circumstància que la recerca sigui portada a terme per no-metges, en diversos dels seus articles. Soluciona la mancança amb la intervenció des de l'exterior dels projectes de recerca del metge responsable del subjecte d'assaig. Aquest seria el cas, per exemple, de l'article 4, referent al consentiment informat i el dret a la informació; del 5, sobre la protecció de dades i el secret professional; del 21-2, sobre objeccions a la participació dels subjectes incapaços; del 22, relatiu a la prevenció de riscos i les decisions mèdiques; del 23, sobre l'avaluació de l'estat de salut del subjecte; del 24, referent a la no-interferència en els procediments mèdics, el tractament adequat del grup control i l'ús de placebos, i, finalment, del 73, sobre responsabilitats per infraccions. Si bé sobre el paper la Llei resol els exemples esmentats, a la pràctica la pressió dels esdeveniments i la velocitat de les decisions en el dia a dia d'un projecte de recerca poden generar problemes, desequilibris o situacions de conflicte entre interfícies d'actuacions hipocràtiques i no hipocràtiques.

La versió actual de la DH, després dels dos breus capítols de la introducció ja comentats, exposa un apartat de "**Principis generals**" amb 13 articles, del 3 al 15. Es poden resumir dient que en el 3 i el 4 s'al·ludeix a l'ètica hipocràtica i a la consciència professional recordant la **Declaració de Ginebra** i el **Codi internacional d'ètica mèdica**¹ com en la primera edició. Estableix que el deure del metge és vetllar per la salut, el benestar i els drets dels pacients, incloent-hi els que participen en la recerca mèdica. L'article 5 explicita que el progrés de la medicina necessita la investigació en éssers humans, i en el 6, les condicions de pertinença de les investigacions, quan són per a la millora del coneixement i la curació de les malalties. **La DH aposta per la revisió continuada de les intervencions ja acceptades**, per millorar-ne la qualitat, la seguretat, l'eficàcia, l'efectivitat i l'accessibilitat, un aspecte nou amb preocupació social digne de ser recordat.

En l'article 7 s'estableixen les normes ètiques, i en el 8, la prioritat dels drets del subjecte **sobre l'interès de generar nou coneixement**, com es feia en l'article 6 de la versió de la DH del 2008, però detectant l'esperit innovador com una font de perill per al pacient individual. Les normes ètiques es completen amb els articles 9 i 10, amb la protecció a la vida, la salut, la dignitat, la integritat, l'autodeterminació i altres drets humans. En l'article 10 s'estableix la relació amb altres normes i requeriments legals, i es reitera que "**no s'ha de permetre que un requisit ètic, legal o jurídic, nacional o internacional, disminueixi o elimini qualsevol mesura de protecció a les persones que participen en la investigació, establerts en aquesta declaració**", el mateix que es deia en l'article 10 de la versió del 2008 i que a vegades, a la pràctica, sembla que les institucions oficials subordinen a altres interessos.

En l'article 11 s'estableix la **protecció ecològica** en les condicions de la investigació, i en els articles del 12 al 15, les altres característiques del context experimental, com la confidencialitat, la preparació i la competència dels investigadors i la possible compensació per danys dels subjectes participants. Té una especial importància l'article 13, en què es proposa que **els grups humans que**

estiguin subrepresentats en la recerca mèdica han de tenir-hi un accés apropiat, com seria el cas de les malalties rares, que necessiten més el benefici de la innovació. Molts d'aquests requisits s'han incorporat ja a les legislacions nacionals de diversos països, però cal repassar les normes originals per tal d'evitar possibles tergiversacions.

Epígrafs de la Declaració d'Hèlsinki 2013	
Articles	títol
1 i 2	Introducció
3 a 15	Principis generals
16 a 18	Riscos, costos i beneficis
19 i 20	Grups i persones vulnerables
21 i 22	Requisits científics i protocol d'investigació
23	Comitès ètics d'investigació
24	Privacitat i confidencialitat
25 a 32	Consentiment informat
33	Ús del placebo
34	Estipulacions postassaig
35 i 36	Inscripció i publicació de la investigació i difusió de resultats
37	Intervencions no provades en la pràctica clínica

Després del capítol de “Principis generals”, la DH s'estructura de manera diferent respecte a les versions anteriors: en comptes d'un seguit monòton d'articles, es desgranen conceptes per apartats coherents sota epígrafs no numerats, com es mostra en la taula anterior. El primer de tots és l'epígraf corresponent a **“Riscos, costos i beneficis”**, que consta de tres articles. En l'article 16 reconeix els riscos i costos com a consubstancials a la recerca, a la necessitat de la seva avaluació prèvia i continuada al llarg de tot el procés de recerca. En l'article 18 es diu que **els metges no poden participar en investigacions en què els riscos no hagin estat adequadament avaluats i no es tingui la seguretat de poder-hi fer front**. També admet la possibilitat de suspendre la investigació quan ja se n'hagin demostrat els beneficis.

L'apartat de **“Grups i persones vulnerables”** comprèn els articles 19 i 20, en què s'estableix la necessitat d'una protecció específica i només es justifica la recerca per satisfer alguna de les necessitats prioritàries, en benefici del grup i del participant, amb un risc mínim.

A continuació hi ha l'epígraf **“Requisits científics i protocols d'investigació”**, amb els requeriments prevists en l'article 21 i l'ètica de la recerca en animals. En l'article 22 es defineix el **protocol d'investigació** i les seves característiques més rellevants.

A **“Comitès d'ètica de la investigació”** hi ha l'article 23, en què es descriu el paper d'aquests comitès i s'indica que han de rebre el protocol per a “consideració, comentari, consell i aprovació abans de començar l'estudi”. Assenyala que el comitè ha de ser transparent en el seu funcionament, independent de l'investigador, del patrocinador o de qualsevol altre tipus d'influència indeguda, i ha d'estar

adecuadament qualificat. El comitè ha de conèixer la legalitat vigent i les normes internacionals, **però no ha de permetre que aquestes normes disminueixin o eliminin alguna de les proteccions per a les persones que participen en la investigació**, amb la qual cosa es reitera el que s'exposava en l'article 10 de la Declaració. El comitè ha de controlar els assaigs en curs, compilar informació sobre els esdeveniments adversos i avaluar l'informe final amb els resultats i les conclusions de l'estudi. Aquest article 23 adquireix una especial rellevància en un moment en què s'anuncien canvis legislatius^{8, 9} que amenacen de modificar, tant a escala nacional com europea, els procediments d'avaluació i de seguiment dels protocols, la qual cosa pot reduir la protecció dels subjectes d'experimentació. L'escurçament del procés d'avaluació, la fragmentació dels comitès i la dispersió de les responsabilitats en l'avaluació, que es perfilen en l'horitzó normatiu, són amenaces reals que no és aconsellable menysprear. Sembla com si els comitès fossin l'anella més feble de la cadena que regula els medicaments.

La **"Privacitat i confidencialitat"**, en relació amb la informació personal, es garanteixen en l'article 24.

L'apartat **"Consentiment informat"** és un dels apartats més extensos de la DH, ja que va de l'article 25 al 32. S'hi reiteren els conceptes actuals difosos en la major part de legislacions, relatius a informació completa, decisió lliure i possibilitat de deixar la investigació sense represàlies. Després del procés informatiu, l'acceptació s'ha de lliurar per escrit i signada, com a garantia que queda documentada en els fitxers de l'assaig. Els vuit articles presenten els aspectes necessaris per garantir la transparència i fer que el subjecte de l'assaig compregui que no tan sols en rep informació, sinó que els seus drets són respectats. Igualment, en el mateix article 25 es comenta que es pot sol·licitar l'opinió de familiars o persones pròximes, però amb la garantia que tampoc no forçaran la decisió del subjecte. Al 26 s'enumeren els continguts més apropiats per a la informació i al 27 es parla de la vinculació metge-pacient. Al 28 es comenta el paper del representant legal quan el subjecte no pot donar el seu consentiment, i els requisits de la investigació en els quals no es té capacitat per consentir. Al 29 s'exposa la necessitat de sol·licitar l'assentiment dels vulnerables i de respectar els discrepants. Al 30 s'aborda el consentiment diferit per les circumstàncies clíniques. Al 31 es requereix informar sobre la influència de la investigació en els processos assistencials, mentre que l'article 32 fa referència al maneig de les mostres biològiques i la informació personal. En cas que, malgrat tot, no se'n pugui obtenir el consentiment, s'ofereix la possibilitat que sigui el comitè d'ètica de la investigació el que hi pugui facilitar una sortida positiva després de deliberar sobre la situació.

L'**"Ús del placebo"**, en el següent epígraf, és un dels aspectes de la investigació mèdica més controvertits i es desplega en l'article 33, en què s'exposa que la comparació dels efectes en el grup experimental es farà davant d'un control òptim, les millors intervencions provades. **Només s'acceptaran comparacions amb intervencions no provades, inferiors o cap intervenció quan no es disposi de cap mesura efectiva provada o quan hi hagi raons metodològiques científicament sòlides i convincents per fer-ho.** En aquesta situació es requereix que la intervenció de control triada no impliqui cap risc addicional o de dany greu o irreversible. En la DH, a més, s'estableix que no s'ha d'abusar d'aquesta opció. A la

pràctica, el placebo continua plantejant problemes molt sovint, ja que representa una injustícia pel que fa a la possible distribució dels riscos i beneficis a què s'exposen els participants. Tant l'Food and Drug Administration (FDA) com l'Agència Europea del Medicament (EMA) semblen exigir, en comptes de recomanar, que en l'expedient d'aprovació d'un medicament hi hagi algun assaig clínic davant de placebo.^{10, 11, 12} Es justifica per raons metodològiques, per determinar la "sensibilitat" d'un assaig per detectar-ne un possible efecte. De fet, demostrar un efecte enfront del placebo és molt més fàcil, i requereix mostres més petites que un assaig de superioritat davant d'un control amb activitat demostrada. Aquesta opció resulta, a més, molt més econòmica. Els promotors industrials es fonamenten en aquests requeriments de les agències reguladores per afavorir els estudis davant de placebo, més rendibles. En les línies d'investigació s'estableixen seqüències d'assajos amb diversos estudis enfront de placebo, que a vegades també afecten nens, com els anomenats "plans d'investigació pediàtrica" (PIP), que poden amagar llacunes no ètiques no advertides per abús del placebo. Els promotors proposen, i les agències aproven, aquests plans amb molta antelació, quan encara no se'n poden conèixer els resultats intermedis. En aquests casos, quan ja s'han aconseguit aprovacions oficials, és molt difícil redirigir la línia d'investigació per evitar abusos dels placebos. Aquest tema continua sent, doncs, origen de conflictes.^{13, 14} Encara que òbviament un assaig enfront de placebo pot ser necessari, la seva imposició per requeriments administratius o simplement estadístics sembla problemàtica. És molt important la deliberació crítica cas per cas i saber mantenir-se fidel a la DH.

Les "**estipulacions postassaig**" es tracten en l'article 34, que ja estava present en anteriors versions de la DH. Si bé es pot confondre amb l'anomenada *therapeutic misconception*,¹⁵ també es pot interpretar com la recomanació de no deixar sense tractament un pacient beneficiat per la seva participació en un assaig, un cop s'ha acabat l'assaig. Òbviament l'accés a un tractament experimental no sempre és factible, o el promotor no pot facilitar-ho, però s'ha de procurar resoldre aquestes situacions a favor del pacient. En aquest punt s'estén la responsabilitat de la recerca als investigadors, als promotors i fins i tot als governs.

La "**inscripció i la publicació de la investigació i dels resultats**" es tracta en els articles 35 i 36, en què s'enforteixen les afirmacions de passades DH sobre la necessitat de publicar fins i tot els resultats negatius. Concorda amb les últimes orientacions legislatives dels països més avançats i amb les bases de dades creades per l'Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS (<https://reec.aemps.es>) a la Unió Europea (www.clinicaltrialsregister.eu) i per l'FDA als Estats Units (www.clinicaltrials.gov).

"**Intervencions no provades en la pràctica clínica**" constitueix l'últim apartat, el 37, que accepta l'ús terapèutic de tractaments no provats, l'abans anomenat "ús compassiu", per al qual proposa un seguiment i un registre adequats.

Com a comentaris finals es podria afegir que l'apel·lació a la consciència dels metges i altres protagonistes de la recerca es produeix en una època complexa en què la recerca biomèdica no sols representa la curació de malalties, sinó també una font de creixement econòmic, principalment de la indústria farmacèutica. Altres factors, com la idea que "el coneixement és poder", també tenen la seva influència

en el món de la recerca i en l'ètica de la investigació en humans. Les interfícies entre el món acadèmic, la indústria, les agències reguladores de la recerca o dels medicaments, les organitzacions sanitàries i hospitalàries, les organitzacions d'investigació per contracte i els representants del poder polític, entre d'altres, són els punts on les consciències individuals han de trobar criteris per poder prendre les seves decisions ètiques, sota la pressió de les implicacions personals que puguin exercir les estructures comentades i els interessos creats que hi lluiten.

La Declaració d'Hèlsinki te projecció mundial,¹⁶ és referenciada en molts llibres de bioètica¹⁷ i en el moment actual, en què sembla lliurar-se una batalla entre propostes arriscades¹⁸ i advertiments enfront de situacions fàctiques,¹⁹ la DH pot representar un equilibri entre la bioètica principalista, derivada de l'Informe Belmont, i una altra d'utilitarista, impulsada pels motors econòmics, que pot bloquejar els mecanismes de defensa de la societat.

Referències bibliogràfiques i notes

- ¹ AMM. Declaración de Helsinki, 2013. Disponible a: <http://www.wma.net/es/10home/index.html>
- ² WMA. Declaration of Helsinki Working Group. Draft revised text for public consultation. 15 April-15 June 2013. Annotated version.
- ³ Inscripció en el frontispici del Palau de Justícia de la ciutat de Zuric, Suïssa.
- ⁴ Declaración de Helsinki, 1964. Anexo II. Rev. Filosofía Univ. Costa Rica, XLIV (111-112), 191-2, enero-agosto 2006.
- ⁵ BOE. Convenio europeo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Disponible a: <http://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf>
- ⁶ Normas de buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95). Disponible a: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf
- ⁷ BOE. Ley 14/2007 de investigación biomédica. Disponible a: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
- ⁸ Proposal for a regulation of the european parliament and of the council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2012_07/proposal/2012_07_proposal_en.pdf
- ⁹ Proyecto de real decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro de estudios clínicos. 2013. Disponible a: <https://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclinicasm.pdf>
- ¹⁰ EMEA. ICH Topic E 10. Note for guidance on choice of control group in clinical trials. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC5000292_5.pdf
- ¹¹ Guidance for Industry. E 10 Choice of control group and related issues in clinical trials. Disponible a:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073139.pdf>

- ¹² FDA. Draft guidance on mupirocin. 2010. Disponible a: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM217138.pdf>
 - ¹³ Finniss DG, Kaptchuc TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *The Lancet*. 2010; 375: 686-95.
 - ¹⁴ Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. *Ann Intern Med*. 2000;133: 455-63.
 - ¹⁵ Miller FG, Brody H. A critique of clinical equipoise: therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *The Hastings Center Report*. 2003 (May-June); 33 (3), 19-28. Disponible a: <http://www.jstor.org/stable/3528434>
 - ¹⁶ World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 (November 27); 310 (20), 2191. [Consulta el 22 de gener del 2014]. Disponible a: <http://jama.jamanetwork.com/>
 - ¹⁷ Abel F. Bioètica: orígenes, presente y futuro. Madrid: Institut Borja de Bioètica i Fundació Mapfre; 2007. ISBN: 978-84-9844-044-7.
 - ¹⁸ Shaw D. The right to participate in high-risk research. *The Lancet*. 2013. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61575-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61575-5)
 - ¹⁹ Forcades T. Otras cuatro palabras clave para analizar críticamente un ensayo clínico: hipótesis, realización, análisis y publicación. [Debate]. *Salud Colectiva*. 2011; 7 (2): 171-3.
-