

Comentarios a la última Declaración de Helsinki, emitida en octubre de 2013

Pau Ferrer Salvans

Institut Borja de Bioètica

Secretario del CEIC del Hospital de San Juan de Dios de Barcelona

Como es sabido la **Declaración de Helsinki** (DH) (1) es un documento de referencia, que desde el año 1964, en que fue publicada por primera vez, sirve de guía ética a los médicos que quieren investigar en seres humanos. Por eso la reciente aparición de una versión nueva es motivo de reflexión y, a pesar de la dificultad que entraña abarcar la enorme densidad del documento, nos permitimos ofrecer los siguientes comentarios y enfatizar puntos de particular valor. La Asociación Médica Mundial (AMM) revisa el contenido de la Declaración cada pocos años, en función de las innovaciones científicas, nuevas amenazas sobre los posibles sujetos de experiencia y otros criterios que establece la misma AMM, tras una consulta pública, que en esta ocasión tuvo lugar del 15 de abril al 15 de junio de 2013 (2). Hay que recordar que la Declaración de Helsinki de 1964 contaba con sólo dos páginas, mientras la que se ha emitido en Fortaleza (Brasil) en octubre de 2013, tiene ya nueve. De la primera a la actual ha habido 7 versiones y dos notas de clarificación, una en 2002 y otra en 2004. Este conjunto de documentos refleja los diferentes problemas éticos que ha afrontado la investigación biomédica, a lo largo de los 50 años transcurridos, y también muestra el enriquecimiento ético que ha experimentado la DH como referente.

Cabe destacar que desde 1964 la DH hace referencia a la **Declaración de Ginebra** (1) de la AMM, emitida en su segunda asamblea en 1948, y al **Código Internacional de Ética Médica** (1), emitido por primera vez en Londres por la misma AMM en la asamblea de 1949. Estos dos documentos representan la versión moderna del juramento hipocrático y los valores de la profesión médica, que colocan al paciente como objeto principal del interés profesional y humano. Ambos documentos suelen tener poca repercusión pública, pero un gran valor en la conciencia y el profesionalismo de los médicos, por representar la razón de su existencia y un apoyo a la independencia de la profesión. Más aún por haber aparecido en unos años muy tensos, próximos al fin de la II Guerra Mundial. En la introducción inicial señalaba que la Declaración de Helsinki había sido preparada con la intención de aclarar la conciencia de los médicos del mundo entero, quizá pensando que la mejor ley es la que está escrita en el corazón de los hombres (3).

La versión original del 64 (4), mostraba un apartado con los "Principios Generales", luego un segundo dedicado a la "Experimentación Terapéutica" y un tercer y último "Experimentación no - terapéutica", media página para cada uno. Conviene recordar que en aquella época aún resonaban los ecos del Juicio de Nüremberg y acababa de ocurrir la catástrofe de la talidomida y su epidemia de niños mal formados. Después ambos eventos, se comprende que una catarsis era necesaria y la DH representó la vía para canalizarla y prevenir nuevos dramas. Algunos principios esenciales, que

nacieron en aquel tiempo y perduran aún, son la necesidad de un consentimiento libre e informado del sujeto participante, la evaluación de los riesgos y beneficios que conlleva la experimentación, la posibilidad de abandonar libremente o interrumpir un estudio (cuando represente una amenaza para el sujeto), y que todo sea llevado a cabo por personal adecuadamente cualificado. Un criterio primordial, establecido ya en aquellos momentos, fue que **la responsabilidad de la investigación recae sobre el equipo investigador y nunca sobre el sujeto o paciente**, independientemente de cualquier consentimiento que haya podido dar.

La versión posterior de 1975, es quizá la que ha aportado más cambios de la historia de la DH. Añadió muchos conceptos importantes, como la preocupación por los animales de experimentación, la protección del medio ambiente y la **necesidad de revisar periódicamente el contenido de la misma Declaración**. Este último propósito revela la conciencia de falibilidad, la humildad de la propia Declaración, y la necesidad de adaptarse a los cambios que ofrezca el futuro. Otros aspectos que han tenido relevancia fueron: establecer la necesidad de la revisión del protocolo formal de la investigación por un comité de ética independiente, la recomendación de que los comités editoriales de las revistas médicas solicitaran que los autores manifiestasen su adhesión a la DH y que ésta figurase como un anexo al protocolo del ensayo. **La evaluación de la relación riesgo/beneficio, la no aceptación de investigaciones arriesgadas y la obligación de informar de los detalles a los sujetos de experiencia**, aumentaron el valor como ayuda reguladora de la DH.

Desde el punto de vista de los grandes principios éticos fue en esta versión donde se estableció la primacía del ser humano, con el texto explícito de que **“el bienestar del sujeto o paciente debe prevalecer sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad”**. Este principio es reproducido, sin citarlo, en el artículo 2 del **Convenio Europeo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina** que se estableció en Oviedo en 1997 (5) y ha dado el valor de la ley en muchos contenidos de la DH.

La DH de 1983 no introdujo grandes cambios, pero añadió el asentimiento del menor y la necesidad de la aceptación por parte del representante legal del sujeto, en los casos de discapacidad o minoría de edad. Es pues un antecedente de la visión actual de la investigación sobre los grupos que necesitan especial protección.

En 1989 se añadió el papel de las legislaciones nacionales o locales en la regulación de la investigación médica y el papel de la autonomía del menor maduro, validando su rechazo a participar en una investigación, a pesar de que su representante legal o sus padres la hubieran aceptado.

En 1996, en la asamblea de Sudáfrica, se desencadenó el debate todavía vivo sobre el uso del placebo, saliendo al paso de posibles abusos. Sólo se aceptó el placebo cuando no hubiera un tratamiento reconocido y debería interrumpir su uso, en caso de demostración de algún fármaco con utilidad terapéutica. Esta posición restrictiva suscitó críticas procedentes de diferentes sectores, ya fuera por razones metodológicas o utilitarias.

En el año 2000, en la asamblea de Edimburgo, se plantearon de nuevo importantes cambios conceptuales. Quizá influyó que desde el año 1997 la guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH (6) había establecido como primero de sus principios:

"Los ensayos clínicos deberán realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de las BPC y la legislación vigente". Esto reforzó mucho el papel de la DH. Se transformó en unos "Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos", que recogía la herencia del Informe Belmont. También esta versión incorpora en su ámbito, además de los médicos, según dice el texto: "otras personas que realicen investigaciones en seres humanos", pensando en biólogos, genetistas y otros profesionales. El concepto de objeto de la investigación, **se extiende de la persona hacia sus materiales y la información identificable que pueda originar**, revelando la influencia de los nuevos conocimientos del ADN sobre la ética de la investigación. También se extiende el interés a los objetivos preventivos, diagnósticos y terapéuticos y al deber del médico no sólo a curar, sino promocionar la salud. Finalmente la nueva DH incluyó las responsabilidades legales y penales de las investigaciones en cada país, pero se dotó de una salvaguardia, a la que parece que no se ha dado la atención suficiente: **"No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico disminuya o elimine cualquiera medida de protección para los seres humanos establecida en esta Declaración"**, norma que sigue vigente en la actualidad.

Tras las notas aclaratorias de los años 2002 y 2004, la edición del 2008 aumenta los principios generales y ratifica que la propuesta de principios éticos, afecta no sólo a las actuaciones sobre seres humanos, sino también a los materiales humanos (muestras) ya la información identificable que de ellos procede (ficheros de datos). Se contextualiza que la **DH debe tomarse como "un todo"**, y que un párrafo aislado no puede aplicarse sin tener en cuenta todos los demás. Un punto muy importante de la versión del 2008 es el 6º, que ratifica lo que **"En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses"**. No se repite la llamada a la conciencia, pero se sobreentiende por su vinculación a los valores clásicos de la profesión.

La **versión actual de octubre de 2013** (1) ve muy reducida la "Introducción" y las consideraciones en ella incluidas. Se reduce a dos apartados. En el primero se simplifica el concepto definitorio, diciendo que se trata de unos principios éticos aplicables a la investigación en humanos, los materiales humanos ya la información identificable. Centra su ámbito de aplicación a los médicos, aunque propone que los otros protagonistas involucrados en la investigación médica adopten también los mismos principios de la DH, como reflejo de que la investigación biomédica cada vez implica mayor variedad de profesionales. En la investigación, vinculada a la terapéutica o no, además de médicos, enfermeras, farmacéuticos y otros representantes del mundo hipocrático, intervienen, bioquímicos, biólogos, estadísticos, bioingenieros, informáticos, genetistas y un largo etcétera, muchos de los cuales se encuentran bastante alejados de la cabecera del paciente. En las decisiones éticas que implica la investigación, no sólo cuenta el grado de cercanía al sufrimiento humano que provoca la enfermedad, sino también los conocimientos sobre patología y terapéutica. Estos conocimientos confieren la sensibilidad necesaria para comprender la problemática que producirá una situación experimental sobre los pacientes, o sujetos del estudio.

La concurrencia de tantas interfaces formativas y culturales en el campo de la investigación biomédica, puede generar fricciones y dificultar la puesta en práctica de los principios de la DH, en la que se da prioridad al paciente o al sujeto de experiencia individual. En la legislación española, la **Ley 14/2007 de Investigación Biomédica** (7) prevé la circunstancia de que la investigación sea llevada a cabo por no médicos, en

varios de sus artículos. Soluciona la falta con la intervención desde el exterior de los proyectos de investigación, del médico responsable del sujeto de ensayo. Este sería el caso, como ejemplo, los artículos 4 del consentimiento informado y el derecho a la información; del 5 de protección de datos y secreto profesional; del 21-2 sobre objeciones a la participación de los sujetos incapaces; del 22 sobre prevención de riesgos y decisiones médicas; del 23 sobre la evaluación del estado de salud del sujeto; del 24 sobre la no interferencia con los procedimientos médicos; del tratamiento adecuado del grupo control y uso de placebos, y por último del 73 sobre responsabilidades por infracciones. Si bien, sobre el papel, la Ley resuelve los ejemplos citados, en la práctica, la presión de los acontecimientos y la velocidad de las decisiones en el día a día de un proyecto de investigación, puede generar problemas, desequilibrios o situaciones de conflicto entre interfaces de actuaciones hipocráticas y no hipocráticas. Es de hacer notar que la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica no tiene un homólogo que abarque globalmente el ámbito de la UE como hacen las normas sobre ensayos clínicos con medicamentos.

La versión actual de la DH tras los dos breves capítulos de la introducción ya comentados, expone un apartado de "**Principios Generales**" con 13 artículos, del 3 al 15. Se pueden resumir diciendo que en los 3 y 4 se alude a la ética hipocrática y la conciencia profesional recordando la **Declaración de Ginebra y el Código Internacional de Ética Médica** (1) como en la primera edición. Establece que el deber del médico es velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en la investigación médica. El artículo 5 explicita que el progreso de la medicina necesita la investigación en seres humanos y en el 6 las condiciones de pertinencia de las investigaciones: cuando son para la mejora del conocimiento y para la curación de las enfermedades. **Apuesta la DH por la revisión continua de las intervenciones ya aceptadas en la práctica**, para mejorar su calidad, seguridad, eficacia, efectividad y accesibilidad. Un aspecto nuevo que refleja una preocupación social digno de ser recordado.

En el artículo 7 se establecen las normas éticas y en el 8 la prioridad de los derechos del sujeto **sobre el interés de generar nuevo conocimiento**, como se hacía en el artículo 6 de la versión de la DH del 2008, pero alertando del espíritu innovador como una fuente de peligro para el paciente individual. Las normas éticas se completan con los artículos 9 y 10 con la protección a la vida, salud, dignidad, integridad, autodeterminación y otros derechos humanos. En el artículo 10 se establece la relación con otras normas y requerimientos legales, reiterando que **"no se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico, nacional o internacional, disminuya o elimine cualquiera medida de protección a las personas que participan en la investigación, establecidos en esta Declaración"**, el mismo que se decía en el artículo 10 de la versión de 2008, y que a veces, en la práctica, parece que las instituciones oficiales subordinan a otros intereses.

En el artículo 11 se establece la **protección ecológica** en las condiciones de la investigación y en los artículos del 12 al 15, las otras características del contexto experimental, como confidencialidad, preparación y competencia de los investigadores y la posible compensación por daños de los sujetos participantes. Especial importancia tiene el artículo 13, en el que se propone que **los grupos humanos que estén sub-representados en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la misma**, como sería el caso de las enfermedades raras, que necesitan más el beneficio de la innovación. Muchos de estos requisitos se han incorporado ya a las legislaciones

nacionales de varios países, pero hay que repasar las normas originales para evitar posibles tergiversaciones.

Epígrafes de la Declaración de Helsinki 2013	
Artículos	Título
1 y 2	Introducción
3 a 15	Principios generales
16 a 18	Riesgos, costes y beneficios
19 y 20	Grupos y personas vulnerables
21 y 22	Requisitos científicos y protocolo de investigación
23	Comités éticos de investigación
24	Privacidad y confidencialidad
25 a 32	Consentimiento informado
33	Uso del placebo
34	Estipulaciones post-ensayo
35 y 36	Inscripción y publicación de la investigación y difusión de resultados
37	Intervenciones no probadas en la práctica clínica

Después del capítulo de "Principios Generales" la DH se estructura de manera diferente a las versiones anteriores: en vez de una serie monótona de artículos, se desgranar conceptos por apartados coherentes, bajo epígrafes no numerados, como se muestra en la tabla anterior. El primero de todos es el epígrafe correspondiente a "**Riesgos, Costes y Beneficios**", que consta de tres artículos. En el art. 16 los reconoce como consustanciales con la investigación, con la necesidad de su evaluación previa y continuada a lo largo de todo el proceso de investigación. En el Art. 18 dice que **los médicos no pueden participar en investigaciones donde los riesgos no hayan sido adecuadamente evaluados y no tenga la seguridad de poder hacerles frente**. También admite la posibilidad de suspender la investigación cuando ya se hayan demostrado sus beneficios.

El apartado de "**Grupos y personas vulnerables**" comprende los artículos 19 y 20 donde se establece la necesidad de una protección específica y sólo se justifica la investigación para satisfacer alguna de las necesidades prioritarias, en beneficio del grupo y del participante, con un riesgo mínimo.

A continuación está el epígrafe "**Requisitos científicos y protocolos de investigación**", con los requerimientos previstos en el Art. 21 y la ética de la

investigación en animales. En el artículo 22 define **el protocolo de investigación** y sus características más relevantes.

El papel de los "**Comités de ética de la investigación**" se describe en el artículo 23, indicando que éstos deben recibir el protocolo para "consideración, comentario, consejo y aprobación antes de comenzar el estudio". Señala que el comité ha de ser transparente en su funcionamiento, independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar adecuadamente cualificado. El comité debe conocer la legalidad vigente y las normas internacionales, **pero no debe permitir que estas disminuyan o eliminen alguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación**, reiterando lo que se indicaba en el artículo 10 de esta Declaración. El comité debe controlar los ensayos en curso, recoger información sobre los eventos adversos y evaluar el informe final con los resultados y conclusiones del estudio. Este artículo 23 cobra especial relevancia en un momento en que se anuncian cambios legislativos (8) (9) que amenazan con modificar, tanto a nivel nacional como europeo, los procedimientos de evaluación y seguimiento de los protocolos de ensayo, lo que puede reducir la protección de los sujetos de experimentación. El acortamiento del proceso de evaluación, la fragmentación de los comités y la dispersión de las responsabilidades en la evaluación, que se perfilan en el horizonte normativo, son amenazas reales que no es aconsejable despreciar. Parece como si los comités fueran el eslabón más débil de la cadena que regula los medicamentos.

La "**Privacidad y confidencialidad**" en relación a la información personal se garantiza en el artículo 24.

El "**Consentimiento informado**" acapara los artículos 25 a 32, uno de los apartados más extensos de la DH. En ellos se reiteran los conceptos actuales difundidos en la mayor parte de legislaciones, relativos a información completa, decisión libre y posibilidad de dejar la investigación sin represalias. Después del proceso informativo la aceptación debe entregarse por escrito y firmada, como garantía de que queda documentada en los archivos del ensayo. Los 7 artículos comprenden los aspectos necesarios para garantizar la transparencia y que el sujeto de ensayo comprenda que no sólo se le informa, sino que sus derechos son respetados. Así en el propio Artículo 25 se comenta que se puede solicitar la opinión de familiares o personas cercanas, pero con la garantía de que tampoco forzarán la decisión del sujeto. En el 26 se enumeran los contenidos más apropiados para la información y el 27 la vinculación médico - paciente. En el 28 se comenta el papel del representante legal, cuando el sujeto no puede dar su consentimiento, y los requisitos de la investigación en los que no tienen capacidad para consentir. En el 29 la necesidad de solicitar el asentimiento de los vulnerables y el respeto a los discrepantes. En el 30 el consentimiento diferido por las circunstancias clínicas. En el 31 se requiere informar sobre la influencia de la investigación en los procesos asistenciales y en el 32 sobre el manejo de las muestras biológicas y la información personal. En el caso de que, a pesar de todo, no se pueda obtener el consentimiento, se ofrece la posibilidad de que sea el comité de ética de la investigación el que pueda facilitar una salida positiva tras deliberar sobre la situación.

El "**Uso del placebo**", el siguiente epígrafe, es uno de los aspectos de la investigación médica más controvertidos, y se despliega en el artículo 33, en el que se propone que la comparación de los efectos en el grupo experimental se hará ante un control óptimo, con las mejores intervenciones probadas. **Sólo se aceptarán comparaciones con intervenciones no probadas, inferiores, o ninguna intervención, cuando no se disponga de ninguna medida efectiva probada o cuando haya razones**

metodológicas científicamente sólidas y convincentes para hacerlo. En esta situación se requiere que la intervención de control elegida no implique un riesgo adicional o de daño grave o irreversible. En la DH además establece que no se debe abusar de esta opción. En la práctica el placebo sigue planteando problemas con gran frecuencia, ya que representa una injusticia en tanto a la posible distribución de los riesgos y beneficios a que se exponen los participantes. Tanto la FDA como la EMEA parecen exigir, en vez de recomendar, que en el expediente de aprobación de un medicamento haya algún ensayo clínico frente a placebo (10) (11) (12). Se justifica por razones metodológicas, para determinar la "sensibilidad" de un ensayo para detectar un posible efecto. De hecho demostrar un efecto frente a placebo es mucho más fácil, y requiere muestras más pequeñas que un ensayo de superioridad frente a un control con actividad demostrada. El ensayo frente a placebo resulta además mucho más económico. Los promotores industriales se apoyan en estos requerimientos de las agencias reguladoras para propiciar los estudios frente a placebo más rentables. En las líneas de investigación se establecen secuencias de ensayos con varios de ellos frente a placebo, que en ocasiones afectan también a niños, como los denominados "Planes de Investigación Pediátrica" (PIP), que pueden esconder lagunas no éticas inadvertidas por abuso del placebo. Los promotores proponen, y las agencias aprueban, estos planes con mucha antelación, cuando aún no se pueden conocer los resultados intermedios ni la aplicabilidad de los ensayos que los componen. En estos casos, cuando ya se han conseguido aprobaciones oficiales, es muy difícil redirigir la línea de investigación, para evitar abusos de los placebos. Este tema sigue siendo pues origen de conflictos (13) (14). Aunque obviamente, un ensayo frente a placebo puede ser necesario, su imposición por requerimientos administrativos o simplemente estadísticos, parece problemática. Es muy importante la deliberación crítica caso a caso y saber mantenerse fiel a la DH.

Las "**estipulaciones post ensayo**" se tratan en el artículo 34, que estaba ya presente en anteriores versiones de la DH. Aunque se puede confundir con la llamada "therapeutic misconception" (15), puede interpretarse también como la recomendación de no dejar sin tratamiento a un paciente beneficiado por su participación en un ensayo, una vez terminado éste. Obviamente el acceso a un tratamiento experimental no siempre es factible, o el promotor no puede facilitarlo, si bien se debe procurar resolver estas situaciones a favor del paciente. En este punto se extiende la responsabilidad de la investigación a los investigadores, promotores e incluso los gobiernos.

La "**inscripción y la publicación de la investigación y de los resultados**" se trata en los artículos 35 y 36 en que se fortalecen las afirmaciones de pasadas DH sobre la necesidad de publicar incluso los resultados negativos. Concuera con las últimas orientaciones legislativas de los países más avanzados y las bases de datos creadas por la AEMPS (<https://reec.aemps.es>), en la UE (www.clinicaltrialsregister.eu) y por la FDA en los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov).

Las "**intervenciones no probadas en la práctica clínica**" constituye el último apartado, el 37, que acepta el uso terapéutico de tratamientos no probados, el antes llamado "uso compasivo", para lo que propone un seguimiento y registro adecuados.

Como comentarios finales se podría añadir que la apelación a la conciencia de los médicos y otros protagonistas de la investigación, se produce en una época compleja donde la investigación biomédica no sólo representa la curación de enfermedades, sino también una fuente de crecimiento económico, principalmente de la industria

farmacéutica. Otros factores, como la idea de que "el conocimiento es poder" también tienen su influencia en el mundo de la investigación y en la ética de la investigación en seres humanos. Las interfaces entre el mundo académico, la industria, las agencias reguladoras de la investigación o de los medicamentos, las organizaciones sanitarias y hospitalarias, las organizaciones de investigación por contrato y los representantes del poder político, entre otros, son los puntos donde las conciencias individuales deben encontrar criterios para poder tomar sus decisiones éticas, bajo la presión de las implicaciones personales que puedan ejercer las estructuras comentadas y los intereses creados que luchan entre sí.

La Declaración de Helsinki tiene proyección mundial (16), está referenciada en muchos libros de bioética (17) y en el momento actual, en que parece librarse una batalla entre propuestas arriesgadas (18) y advertencias frente a situaciones fácticas (19), la DH puede representar un equilibrio entre la bioética principialista, derivada del informe Belmont, y otra, utilitarista, impulsada por los motores económicos, que puede bloquear los mecanismos de defensa de la sociedad.

Referencias:

- (1) AMM Declaración de Helsinki 2013. <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) Inscripción en el frontispicio del Palacio de Justicia de la ciudad de Zürich. Suiza.
- (4) Declaración de Helsinki 1964. Anexo II. Rev. Filosofía Univ. Costa Rica, XLIV (111-112), 191-192, 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. <http://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf>,
- (6) Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95) http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf
- (7) BOE Ley 14/2007 de Investigación Biomédica. <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 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. <https://www.msssi.gob.es/normativa/docs/Rdensayosclnicosm.pdf>
- (10) EMEA. ICH Topic E10 Note for guidance on the choice of control group in clinical trials http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf
- (11) Guidance for Industry. E-10 Choice of control group and related issues <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073139.pdf>
- (12) FDA. Draft guidance on mupirocin. 2010 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM217138.pdf>

- (13) Finnis DG, Kaptchuc TJ, Miller F and Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. 2010 Lancet; 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;133:455-463
 - (15) A Critique of Clinical Equipoise: Therapeutic Misconception in the Ethics of Clinical Trials Author(s): Franklin G. Miller and Howard Brody Source: The Hastings Center Report, Vol. 33, No. 3 (May - Jun., 2003), pp. 19-28 Published by: The Hastings Center. Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/3528434>
 - (16) World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013 JAMA November 27, Volume 310, Number 20 2191. Downloaded From: <http://jama.jamanetwork.com/> on 01/22/2014
 - (17) .2007 Abel i Fabre F. Bioética: orígenes, presente y futuro. ISBN: 978-84-9844-044-7
 - (18) Shaw D. The right to participate in high-risk research. 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61575-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61575-5)
 - (19) Forcades i Vila T. Otras cuatro palabras clave para analizar críticamente un ensayo clínico: hipótesis, realización, análisis y publicación. [Debate]. Salud Colectiva. 2011;7(2): 171-173
-