

Introducción	637	Aspectos prácticos. Documentos de referencia	642
Normativa de referencia	638	Normas de Buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95)	642
Códigos éticos de referencia	638	Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99) ICH Topic E 11	642
Principios éticos	638	Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use	642
Principios éticos y pediatría	639	Anexo 1	642
Autonomía y consentimiento informado	639	Aspectos prácticos. Documentos de referencia (extracto)	643
Beneficencia y valoración del balance beneficio/riesgo	640	Bibliografía	644
Riesgo y medidas adicionales de protección	641		
Justicia y distribución equitativa de cargas y beneficios de la investigación	642		

INTRODUCCIÓN

La población pediátrica es un grupo heterogéneo de individuos que incluye la parte de la población con edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años (1).

Las necesidades terapéuticas, la respuesta a los tratamientos, las condiciones de seguridad de los medicamentos varían a lo largo de este período de crecimiento y desarrollo y la utilización de medicamentos en niños con suficientes garantías de seguridad y eficacia requiere el desarrollo de medicamentos teniendo en cuenta las particularidades de este grupo heterogéneo de población.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) cifra en más de un 50% los medicamentos utilizados en niños en la UE no evaluados ni autorizados para su uso en este grupo de población.

El desarrollo de un medicamento es un proceso complejo que en sus distintas etapas incluye el desarrollo de formulaciones galénicas y la realización de ensayos clínicos de eficacia y seguridad. Los niños imprimen carácter a cada una de las etapas del proceso de desarrollo de un medicamento, aumentando su complejidad y dificultándolas en mayor o menor grado.

En enero de 2007 entró en vigor el Reglamento (CE) N.º 1901/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre medicamentos para uso pediátrico, Reglamento pediátrico, con el objetivo de mejorar la salud de los niños de Europa, garantizando la autorización de medicamentos específicamente desarrollados para su empleo en pediatría (1).

En el marco de este Reglamento se requiere de las compañías farmacéuticas el desarrollo de medicamentos pediátricos llevando a cabo

un Plan de Investigación Pediátrico (PIP) previamente establecido y aprobado por el Comité pediátrico de la EMEA.

La OMS ha adoptado Resoluciones similares, *Make medicines child size* (2), y también el Gobierno de EE. UU. mediante la FDA, *Amendments Act of 2007* (3).

Como consecuencia del reconocimiento actual de la necesidad de garantizar el uso seguro y eficaz de medicamentos especialmente diseñados para los niños llevando a cabo ensayos clínicos en este grupo de población, ha adquirido especial relevancia la revisión de los aspectos éticos relacionados con el desarrollo de medicamentos para niños y la aplicación práctica de los principios que rigen en investigación clínica a la población pediátrica.

NORMATIVA DE REFERENCIA

Es la siguiente:

- Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (4).
- Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (4).
- Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (4).
- Reglamento (CE) n.º 1901/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico, por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (1).

CÓDIGOS ÉTICOS DE REFERENCIA

Son dos:

- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (5).
- Convenio sobre los derechos humanos y la biomedicina o "Convenio de Oviedo" (6).

PRINCIPIOS ÉTICOS

Los básicos que rigen la investigación clínica en seres humanos emanan de los principios identificados en el Informe Belmont de la National Commission (7). El Informe enunciaba como principios particularmente relevantes para la ética de la experimentación con seres humanos los principios de respeto a las personas, beneficencia y justicia. Estos principios se han aceptado de manera general en nuestro ámbito cultural y están en la base de la normativa actual relativa a la investigación con seres humanos.

El principio de respeto a las personas incorpora que todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos y todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a protección. Una persona autónoma es la que tiene la capacidad de deliberar sobre sus fines personales y obrar bajo la dirección de esta deliberación. El respeto a las personas exige que los sujetos entren en la investigación voluntariamente y con la información adecuada.

El principio de beneficencia se entiende como la obligación de asegurar el bienestar de los sujetos, además de no causar ningún daño, acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los posibles daños.

El principio de justicia hace referencia a la obligación de distribuir equitativamente las cargas y los beneficios derivados de la investigación.

La aplicación de estos principios lleva a la consideración de la obtención del consentimiento informado, de la valoración de los beneficios y riesgos de la investigación y de la selección equitativa de los sujetos de investigación.

La aplicación práctica de los principios éticos básicos que rigen la investigación clínica en seres humanos se ha formulado en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (5) y en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina (6), códigos éticos relativos a los principios que afectan a la investigación clínica en seres humanos.

PRINCIPIOS ÉTICOS Y PEDIATRÍA

Autonomía y consentimiento informado

Lo establecido en la Declaración de Helsinki respecto a las condiciones de consentimiento para la inclusión de menores en la investigación clínica ilustra la complejidad de la aplicación del principio de autonomía a la investigación clínica en pediatría y cómo ha ido evolucionando el posicionamiento de la comunidad científica al respecto.

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial adoptada por la 18.^a Asamblea Médica Mundial en Helsinki en 1964 (8) acepta el consentimiento por representación en investigaciones clínicas con sujetos incapaces de consentir introduciendo la posibilidad de incluir a menores en este tipo de investigaciones:

(III,3.A) "La investigación clínica no puede realizarse en un ser humano sin su libre consentimiento después de haber sido informado; si se trata de un sujeto legalmente incompetente, se obtendrá el permiso del responsable legal".

En la revisión de Tokio en 1975 (9) se matizó el consentimiento por representación en los siguientes términos:

(11) "En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de acuerdo con la legislación nacional. En caso de incapacidad física o mental que haga imposible obtener el consentimiento informado o cuando el sujeto es menor, la autorización del pariente responsable sustituye la del sujeto de acuerdo con la legislación nacional".

La revisión de Venecia de 1983 (10) introdujo la necesidad de obtener el consentimiento del menor además del consentimiento del tutor legal:

(11) "En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe obtenerse del tutor legal de acuerdo con la legislación nacional. En caso de incapacidad física o mental que haga imposible obtener el consentimiento informado o cuando el sujeto es menor, la autorización del pariente responsable sustituye la del sujeto de acuerdo con la legislación nacional. En la medida en la que el menor sea capaz de dar el consentimiento, debe obtenerse el consentimiento del menor además del tutor legal".

La revisión de Edimburgo en 2000 (11) introdujo la necesidad de obtener el asentimiento del menor:

(24) "Cuando la persona sea legalmente incapaz, inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces".

(25) "Si una persona considerada incompetente por la ley, como es el caso de un menor de edad, es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el investigador debe obtenerlo, además del consentimiento del representante legal".

En la última revisión de Seúl de 2008 (12) se reconoció además la necesidad de respetar el desacuerdo del menor en participar en la investigación:

(28) "Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante

legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado”.

La legislación española, en el Real Decreto 223/2004 (4), recoge lo establecido en la Declaración de Helsinki incorporando además la obligatoriedad de obtener el consentimiento en mayores de 12 años:

Artículo 7 del Real Decreto 223/2004. Del consentimiento informado (extracto):

“(…) 3. Cuando el sujeto no sea una persona capaz. (…)

Si el sujeto del ensayo es menor de edad.

1.º Se obtendrá el consentimiento informado previo de los padres o del representante legal del menor; el consentimiento deberá reflejar la presunta voluntad del menor y podrá retirarse en cualquier momento sin perjuicio alguno para él. Cuando el menor tenga 12 o más años deberá prestar además su consentimiento para participar en el ensayo.

2.º El menor recibirá, de personal que cuente con experiencia en el trato con menores, una información sobre el ensayo, los riesgos y los beneficios adecuada a su capacidad de entendimiento.

3.º El investigador aceptará el deseo explícito del menor de negarse a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento, cuando éste sea capaz de formarse una opinión en función de la información recibida”.

Beneficencia y valoración del balance beneficio/riesgo

La valoración del balance beneficio/riesgo está en la base de la aprobación ética y legal de los protocolos de ensayo clínico. El balance beneficio/riesgo ha de ser positivo para el ensayo.

La Declaración de Helsinki, en su revisión de Edimburgo en 2000 (11), introdujo restricciones a la investigación en niños en los siguientes términos:

(24) “Cuando la persona sea legalmente incapaz, inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento o menor de edad, el investigador debe obtener el consentimiento informado del representante legal y de acuerdo con la ley vigente. Estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces”.

En la revisión de Seúl de 2008 (12) se reconoció explícitamente la necesidad de protección especial para poblaciones particularmente vulnerables y se establecieron unas condiciones que orientaran la valoración del beneficio/riesgo de la investigación en estos casos:

(9) “La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Éstas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida”.

(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”.

La legislación española recoge lo establecido en la Declaración de Helsinki en los siguientes términos:

Artículo 4 del Real Decreto 223/2004. De los ensayos clínicos con menores (extracto):

“(…) b) Que el bienestar del sujeto prevalezca siempre sobre los intereses de la ciencia y de

la sociedad y existan datos que permitan prever que los beneficios esperados superan los riesgos o que el riesgo que conlleva el ensayo es mínimo.

(...) Artículo 6 del Real Decreto 223/2004. De los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos (extracto).

"(...) 2. En menores y en sujetos incapacitados podrán realizarse ensayos sin beneficio potencial directo para el sujeto únicamente si, además de tenerse en cuenta lo dispuesto en los artículos 4 y 5, el Comité Ético de Investigación Clínica considera que se cumplen los siguientes requisitos:

- a) Que se adoptan las medidas necesarias para garantizar que el riesgo sea mínimo.
- b) Que las intervenciones a las que van a ser sometidos los sujetos del ensayo son equiparables a las que corresponden a la práctica médica habitual en función de su situación médica, psicológica o social.
- c) Que del ensayo se pueden obtener conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.
- d) Que estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.
- e) Que existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 7".

Riesgo y medidas adicionales de protección

La valoración del balance beneficio/riesgo es un aspecto crucial en el planteamiento, la evaluación y el desarrollo de los ensayos clínicos. Las características de crecimiento y desarrollo de la población pediátrica influyen en los riesgos derivados de la participación en ensayos clínicos, que varían en función del grupo de edad y tienen connotaciones distintas de los riesgos en la población adulta.

La condición de vulnerables de los menores, en tanto que legalmente incapaces para consentir voluntariamente respecto a su participación en los ensayos, determina la obligatoriedad de establecer garantías adicionales de protección.

Al plantear un ensayo y antes de iniciarlo, deben considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad.

Se define "riesgo" como la posibilidad de que aparezca un daño como consecuencia de una acción. El daño puede ser físico, psicológico o social, de aparición inmediata o retardada. Debe evaluarse la probabilidad, la magnitud y la duración del posible daño.

El beneficio puede referirse tanto a mejoras en la eficacia y seguridad del tratamiento y a las posibilidades de diagnóstico o prevención de la enfermedad del menor o del grupo representado como a mejoras respecto a la vía de administración, la pauta terapéutica, el cumplimiento del tratamiento o la disponibilidad de formulaciones adecuadas.

Para los ensayos clínicos en pediatría se han establecido restricciones a la investigación según sea el grado de riesgo aceptable; dicho grado varía en relación con el beneficio esperado y la edad, el grado de madurez del niño, su condición clínica y el balance beneficio/riesgo de las alternativas de tratamiento disponibles. Para la identificación del riesgo derivado de la participación en un ensayo, de su probabilidad y de su magnitud, se han establecido categorías de riesgo. En la UE se identifican tres categorías de riesgo: riesgo mínimo, ligero aumento sobre el riesgo mínimo y más que un ligero aumento sobre el riesgo mínimo. Se considera que el riesgo es mínimo cuando la probabilidad y magnitud de daño físico o psíquico es como la que se encuentra normalmente en la vida diaria o en los exámenes médicos o psicológicos habituales (13).

En niños se aceptan: ensayos de riesgo mínimo con beneficio directo para el niño o para el grupo, ensayos con un ligero aumento de riesgo sobre el riesgo mínimo si hay un beneficio directo para el niño o para el grupo y siempre que el balance beneficio/riesgo sea por lo menos igual al de las alternativas disponibles y ensayos de riesgo mayor que un ligero aumento sobre el riesgo mínimo si hay un beneficio directo para el niño y este beneficio es claramente superior al de las alternativas disponibles.

Los ensayos que suponen un incremento importante de riesgo respecto al mínimo y sin perspectiva de beneficio directo para el niño no son aprobables.

El grado de riesgo puede variar a lo largo del ensayo y debe hacerse un seguimiento continuo del mismo.

Justicia y distribución equitativa de cargas y beneficios de la investigación

El planteamiento riguroso del diseño, de la metodología y de los criterios de inclusión y exclusión es condición necesaria para asegurar la aplicación del principio de justicia y la distribución equitativa de las cargas y los beneficios de la investigación a los ensayos clínicos en pediatría.

Los ensayos clínicos especialmente diseñados para niños generados como consecuencia de las medidas reguladoras adoptadas desde distintos ámbitos para promover el uso seguro y eficaz de los medicamentos en este grupo de población contribuyen a una distribución más equitativa de los beneficios de la investigación clínica.

ASPECTOS PRÁCTICOS. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Normas de Buena práctica clínica (CPMP/ICH/135/95) (14)

La guía de Buena práctica clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonization, ICH*) es una norma internacional de calidad ética y

científica aplicable al diseño, la realización, el registro y la comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. Su cumplimiento proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y de la credibilidad de los datos del ensayo clínico. Es de obligado cumplimiento.

Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population (CPMP/ICH/2711/99) ICH Topic E 11 (15)

La Guía identifica algunos aspectos críticos relacionados con el desarrollo de medicamentos en pediatría incluyendo orientaciones para el diseño y la realización de ensayos clínicos; cuándo y con qué datos de seguridad deben iniciarse los ensayos en los distintos grupos de edad y qué tipo de estudios han de realizarse. Expone la conveniencia de que los ensayos clínicos pediátricos los evalúen Comités éticos que cuenten con profesionales expertos en pediatría, que los protocolos se diseñen específicamente para el grupo de edad al que van dirigidos y que los lleve a cabo personal con suficiente experiencia en pediatría.

Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc Group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (13)

El Documento de la Comisión Europea con orientaciones para la práctica de los ensayos clínicos en pediatría incluye una propuesta de clasificación, según las categorías de riesgo definidas, de procedimientos habituales en la práctica clínica.

ANEXO 1

“La condición de vulnerables de los menores, en tanto que legalmente incapaces para consentir voluntariamente respecto a su participación en los ensayos, determina la obligatorie-

dad de establecer garantías adicionales de protección”.

Aspectos prácticos. Documentos de referencia (extracto)

La propuesta del ensayo debe documentarse de acuerdo con lo establecido en las Normas de BPC.

Los documentos básicos para la revisión son el protocolo propiamente dicho, el manual del investigador y los documentos de información y de consentimiento para la obtención del consentimiento informado.

El protocolo lo aprueba un Comité ético que cuenta con expertos en pediatría o tras haber solicitado el asesoramiento correspondiente.

El ensayo es pertinente habiendo tenido en cuenta la prevalencia de la patología que se va a tratar en la población pediátrica, su gravedad, la disponibilidad e idoneidad de tratamientos alternativos y habiendo valorado el perfil de efectos adversos y la eficacia de los tratamientos alternativos.

El protocolo, que no es una adaptación de protocolos diseñados para adultos, se ha diseñado especialmente para pediatría con la colaboración de expertos en pediatría o en el grupo de edad al que va dirigida la investigación.

Los protocolos para recién nacidos prematuros se han elaborado con la participación de especialistas en neonatología.

El investigador principal ha sido consultado para la elaboración del protocolo.

Se utilizan formulaciones apropiadas a la edad de los sujetos que se van a incluir.

Para ensayos en fases precoces del desarrollo del medicamento se aportan datos preclínicos suficientes para la utilización del medicamento en niños; según sea el perfil de efectos adversos se valora la conveniencia de disponer de datos en animales jóvenes.

El protocolo está diseñado de manera que se reducen al mínimo el número de participantes y también los procedimientos extra y se limitan las evaluaciones invasivas.

El protocolo describe, justifica y adecua a los grupos de edad las pruebas y los procedimientos invasivos que se van a realizar.

En los ensayos clínicos randomizados, en particular frente a placebo, al principio del ensayo existe auténtica incertidumbre acerca de la eficacia; ningún participante recibe tratamiento inferior a los tratamientos existentes.

En los ensayos clínicos controlados se justifica la elección del comparador.

El protocolo identifica los elementos que pueden influir en el riesgo del estudio.

Se establecen medidas para prevenir, minimizar y monitorizar los riesgos identificados en el protocolo.

Se han tenido en cuenta los posibles efectos sobre el crecimiento y desarrollo.

El protocolo describe las acciones que se van a realizar para la monitorización continua del grado de riesgo a lo largo del ensayo.

Se ha establecido una periodicidad de seguimiento del ensayo por parte del promotor proporcional al riesgo al que se exponen los sujetos del estudio.

Los beneficios esperados están claramente definidos y argumentados.

El protocolo describe de qué manera se pondrá a disposición de los sujetos el medicamento experimental cuando acabe el ensayo si el tratamiento ha sido beneficioso a título individual, el grado de identificación de los datos personales durante y una vez finalizada la investigación y cómo se va a garantizar la privacidad y la confidencialidad de los datos personales du-

rante el ensayo y en usos futuros de los datos obtenidos en la investigación.

El personal implicado en la realización del ensayo tiene formación y experiencia en pediatría y en el grupo de edad en el que se va a realizar el ensayo.

Las instalaciones y el entorno donde se lleva a cabo el ensayo son óptimos.

El protocolo describe de qué manera se llevará a cabo el proceso de obtención del consentimiento informado/asentimiento y quién facilitará la información oral y escrita.

En la información escrita para los padres/tutor legal se explica qué procedimientos son parte de los cuidados habituales y cuáles se llevan a cabo como consecuencia del ensayo.

En la información escrita para los padres/tutor legal se explica que se solicitará el consentimiento/asentimiento del menor y que si el niño disiente no se incluirá en el ensayo.

El contenido, el lenguaje y la forma de la información escrita para la obtención del consentimiento/asentimiento del menor son adecuados y están adaptados según la edad.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Reglamento (CE) N.º 1901/2006**, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: http://europa.eu/legislation_summaries/index_es.htm.
2. **WHO Make medicines child size**. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.who.int/child-medicines/en/>.
3. **FDA Amendments Act of 2007**. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: [\[ticactfdcaact/significantamendmentstotheftdcaact/foodanddrugadministrationamendmentsactof2007/default.htm\]\(http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/federalfooddrugandcosmetictfdcaact/significantamendmentstotheftdcaact/foodanddrugadministrationamendmentsactof2007/default.htm\).](http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/federalfooddrugandcosme-</div><div data-bbox=)

4. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/sglInspeccion/BPC.htm#marcoEtico>.

5. **World Medical Association**. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>.

6. **Convenio Europeo sobre los derechos humanos y la biomedicina**. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.unav.es/cdb/coeconvencion.html>.

7. **Regulations and ethical guidelines**. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>.

8. **Declaración de Helsinki**. (Recomendaciones para los médicos dedicados a la investigación clínica. Adoptada por la World Medical Assembly, Helsinki, Finlandia 1964). [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.colmed5.org.ar/Codigoetica/codigosetica2.htm>.

9. **Declaration of Helsinki**. Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, 1964 and As Revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, 1975. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://jep.cls.cz/texty/Codes%20of%20Ethics%20Online%20World%20Medical%20Association.htm>.

10. **Declaration of Helsinki**. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.cirp.org/library/ethics/helsinki>.

11. **Declaración de Helsinki. 52.ª Asamblea General Edimburgo, 2000**. [Acceso el 18 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/documentos/HEL-SINKI2000.pdf>.

12. **Declaración de Helsinki. 59.ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008**. [Acceso el 18 de abril de 2011].

Disponibile en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.

13. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. [Acceso el 19 de abril de 2011]. Disponible en: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf.

14. ICH Topic E 6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. [Acceso el 19 de abril de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf.

15. ICH: E 11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population – Step 5. [Acceso el 19 de abril de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf.